



Université de Bourgogne
UFR des Sciences de Santé
Circonscription Médecine



ANNEE 2023

N°

**Étude observationnelle sur la prise en charge des pancréatites auto-immunes et des
cholangites associées à la maladie à IgG4 au CHU de DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 17 mai 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Madame Omaha MAILLARD

Né(e) le 14/02/1994

A Dijon (21)

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourrent une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2023

N°

**Étude observationnelle sur la prise en charge des pancréatites auto-immunes et des
cholangites associées à la maladie à IgG4 au CHU de DIJON**

THESE
Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon
Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le 17 mai 2023

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Madame Omaha MAILLARD

Né(e) le 14/02/1994

A Dijon (21)

Année Universitaire 2022-2023
au 1^{er} Septembre 2022

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Christophe	BEDANE	Dermato-vénéréologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Moncef	BERHOUMA	Neurochirurgie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
Mme	Mary	CALLANAN (WILSON)	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Philippe	KADHEL	Gynécologie-obstétrique
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie

M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Gilles	TRUC	Oncologie-Radiothérapie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
			(Mission temporaire à Londres du 01/09/2021 au 31/08/2023)
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Bernard	BONIN	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Laurent	BRONDEL	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	(01/09/2020 au 31/08/2023)
M.	Pascal	CHAVANET	(01/09/2021 au 31/08/2024)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2021 au 31/10/2024)
M.	Serge	DOUVIER	(15/12/2020 au 14/12/2023)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2022 au 31/12/2025)
M.	Paul	SAGOT	(02/11/2022 au 31/10/2025)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2020 au 31/08/2023)

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES

			Discipline Universitaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Julie	BARBERET	Biologie et médecine du développement et de la reproduction- gynécologie médicale
Mme	Louise	BASMACIYAN	Parasitologie-mycologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Guillaume	BELTRAMO	Pneumologie
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Valentin	DERANGERE	Histologie
Mme	Ségolène	GAMBERT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	David	GUILLIER	Anatomie, chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Anne-Sophie	MARIET	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Thomas	MOUILLOT	Physiologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
(Disponibilité pour convenances personnelles)			
Mme	Claire	TINEL	Néphrologie
M.	Antonio	VITOBELLO	Génétique
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEUR ASSOCIE DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Ludwig Serge	AHO GLELE	Hygiène hospitalière
M.	Victorin	AHOSSI	Odontologie
M.	Jacques	BEAURAIN	Neurochirurgie
M.	Jean-Michel	PINOIT	Pédopsychiatrie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
Mme	Claire	ZABAWA	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jérôme	BEAUGRAND	Médecine Générale
M.	Benoit	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Olivier	MAIZIERES	Médecine Générale
Mme	Ludivine	ROSSIN	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEUR CERTIFIE

M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
----	----------	---------------------	---------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Amélie	CRANSAC	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : Professeur Come LEPAGE

Membres : Professeur Sylvain AUDIA
Docteur Camille BAZIN
Docteur Thibault DEGAND

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

« Il n'y a que deux conduites dans la vie : ou on la rêve ou on l'accomplit »

René Char

REMERCIEMENTS

A mon jury :

A ma directrice de thèse, **Docteur Camille BAZIN** : Merci pour ta disponibilité et ton expertise ayant rendu ce projet stimulant et sans stress superflu. Tu m'inspires au quotidien à la fois par tes compétences médicales, et ton sens humain. J'espère pouvoir continuer à évoluer à tes côtés, et bien évidemment profiter de ton humour chantant.

A mon président du jury, **Professeur Come LEPAGE** : Merci d'avoir suivi mon parcours avec attention, de mes premières gardes avec vous, jusqu'à cet aboutissement. J'ai toujours su trouver auprès de vous une oreille attentive quand j'en ai ressenti le besoin.

Docteur Thibaud DEGAND : Merci de faire en sorte de nous former de mieux en mieux en endoscopie tant sur le plan théorique que pratique. J'ai hâte de passer au niveau 2.

Professeur Sylvain AUDIA : Merci d'avoir accepté ce projet pour nous permettre de progresser tous ensemble, en profitant des forces de chacun.

Aux différents acteurs qui ont participé à ma formation :

Anne MINELLO, merci pour votre investissement dans notre cursus, vous remplissez cette tâche au mieux malgré les difficultés.

Thomas MOUILLOT, à notre future collaboration, j'ai hâte de continuer à apprendre de nouvelles compétences.

Marianne LATOURNERIE, merci pour ton calme et ta rigueur qui nous pousse toujours à faire de notre mieux.

Maeva CHARKAOUI, merci de faire vibrer le service avec tes éclats de rire et d'assurer l'accumulation de souvenirs dans ton téléphone (hâte de découvrir le calendrier de l'Avent volume 2). Tu n'as pas réussi à me transmettre ta passion pour les MICI malgré ta grande pédagogie.

Laura GRANCONATO, merci pour ta disponibilité et ton aide précieuse lors de ces 3 mois en HC.

Léa LEROSEY, merci pour ta bonne humeur, et les séances de réconfort à grand coup de pics glycémiques.

A l'équipe de Chalon, merci de m'avoir fait découvrir une autre manière de travailler.

A l'équipe du CGFL, merci pour m'avoir transmis les rudiments de l'oncologie.

A l'ensemble des paramédicaux, qui permettent à notre métier d'exister, j'espère vous avoir fait ressentir l'importance du travail en équipe. Merci particulièrement à l'équipe de l'HS pour avoir pris soin de moi pendant mon 1^{er} semestre.

A mes co-internes et compagnons d'internat :

Merci à Coralie S. d'avoir su guider mes premiers pas d'interne avec beaucoup de bienveillance, cela m'a permis de franchir cette étape dans les meilleures conditions possibles.

Juliette, 2 semestres partagés ensemble n'auront pas mis à mal ta capacité à me surprendre. Merci pour tes idées de divertissement digne d'un G.O. au club Med qui ont su animer nos soirées à Chalon.

J'en profite pour saluer la team du mardi à Chalon (**Antoine, Medhi, Yolaine, Vadot, Bollani, Louis, Ludovic, Florian**), toujours partante pour faire la fête.

Clémence, ces 6 mois de cohabitation (entre 2 trains, avions, covoiturages) ont été un pur bonheur. Grâce à toi, ma santé mentale a survécu à l'épreuve du coloriage.

Merci à **Fabien** de nous avoir intégré au fonctionnement du service et auprès des internes de Besançon.

Coralie P., aucun semestre réellement partagé ensemble et pourtant complices, merci d'avoir été une épaule sur laquelle me reposer, j'espère t'avoir rendu la pareille.

Clémentine, je t'ai vu évoluer pendant ces 6 mois (« ah quand même ») de stage, tu sais beaucoup de choses, crois en toi.

A ma promotion, très éclectique tant sur le plan personnel que professionnel, j'espère que tout le monde trouvera satisfaction dans sa voie ; et je suivrais avec intérêt votre évolution.

Merci **aux promotions plus anciennes** pour votre compagnonnage, j'espère avoir réussi à continuer à transmettre le relai **aux générations futures**.

A ceux qui croyaient en moi avant même le début, à ma famille :

A mes parents, merci de m'avoir permis d'arriver jusqu'ici, notamment grâce à votre soutien indéfectible dans les moments de doute. Merci pour votre éducation stricte mais toujours juste qui fait de moi la personne que je suis. Merci pour m'avoir transmis le goût du travail et la valeur des choses. J'espère vous rendre fier.

A mes grands-parents, j'ai le regret de ne pas vous avoir auprès de moi aujourd'hui. Merci pour les fournées de gâteaux, l'apprentissage de la conduite dans les chemins de champs, les sorties culturelles, et l'initiation au monde associatif.

A mon frère, ton altruisme n'a d'égal que ton empathie. Sache que je serai toujours à tes côtés pour soutenir tes projets et tes rêves dans la réussite comme dans l'échec.

A ceux que l'on choisit, à mes amis :

Pauline C., toutes ces années et ces voies parallèles n'auront pas eu raison de notre amitié, je l'espère sans fin.

Camille & Manon, merci pour ce trio de choc uni depuis ce semestre à Chalon. Merci de répondre présentes sans faille, dans les moments de joie, mais aussi dans l'adversité. J'espère vous voir rester auprès de moi, et dire « t'inquiète, j'appelle ma pote ! ».

Deborah, merci pour toute ta bonté et ta gentillesse. L'oncologie a permis de réunir nos spécialités le temps d'un semestre pour me permettre de profiter pleinement de toi dans les rires malgré le 3^{ème} EST.

A l'équipe féminine de l'externat, **Pauline, Margot, Aurore, Ségolène, Florine, Jade, Alice, Jeanne, Chloé** ; merci à vous d'avoir fait en sorte qu'à l'heure actuelle il existe plus de bons souvenirs, que de difficultés auxquelles nous avons été confrontées. Pour la plupart d'entre nous, nos chemins divergent, mais c'est toujours un plaisir de se retrouver.

A tous les copains de l'externat, même si vous supporter n'était pas de tout repos, vous nous avez fait rire sans relâche.

A mes amis moldus, **Luc, Nina, Alice, Mathias, Nicolas, William, Kevin**, grâce à vous j'ai su trouver le juste équilibre entre le travail et l'évasion.

Antoine, merci pour ton aide dans ce projet, qui m'a facilité la tâche.

A celui que l'on choisit pour la vie : Aurélien, meilleur moldu apprenti médecin. Merci pour l'aide apportée et le soutien dans ce travail comme dans le quotidien. Merci de me partager ta soif de culture sans relâche en ouvrant mes yeux sur le monde, de me faire rire, et de tempérer parfois mes excès. Différents sur bien des aspects, nous sommes pourtant unis.

TABLE DES MATIERES

ABBREVIATIONS	13
INTRODUCTION	14
METHODOLOGIE.....	16
RESULTATS	17
1. Caractéristiques de la population (Tableau 1)	17
2. Démarche diagnostique (Tableau 2).....	18
3. Stratégie thérapeutique (Tableau 3)	21
4. Suivi, Évolution.....	23
DISCUSSION	23
CONCLUSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE.....	31
ANNEXES	34

ABBREVIATIONS

ALAT : alanine aminotransférase

ASAT : aspartate aminotransférase

CHU : centre hospitalo-universitaire

CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique

EES : écho-endoscopie

FNB : « *Fine Needle Biopsie* »

GEL : « *Granulocytic Epithelial Lesions* »

GGT : gamma-glutamyl transférase

ICDC : « *International Consensus Diagnostic Criteria* »

IDCP : « *Idiopathic Duct-centric Chronic Pancreatitis* »

IgG4 : immunoglobuline G4

IQR : écart interquartile

IRM : imagerie par résonance magnétique

LPSP : « *Lympho-Plasmocytic Sclerosing Pancreatitis* »

MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin

PAI : pancréatite auto-immune

PAL : phosphatase alcaline

PMSI : programme de médicalisation des systèmes d'information

PNN : polynucléaires neutrophiles

RCH : rectocolite hémorragique

TEP : tomographie par émission de positons

INTRODUCTION

La pancréatite auto-immune (PAI) est une maladie de description très récente, pour la première fois par *Yoshida et al.*(1) en 1995, et de physiopathologie que partiellement connue. Deux types de pancréatites auto-immunes ont été identifiées à ce jour (2–4), et se distinguent par les caractéristiques principales suivantes :

- La PAI de type I correspondant à la localisation pancréatique de la maladie systémique associée aux IgG4, elle représente au moins 80% des cas de PAI en Occident, contre près de 96% au Japon (2). Elle se manifeste principalement chez des hommes, d'environ 61 ans en Occident, avec un tableau d'ictère nu. La lésion anatomopathologique (4,5) la plus spécifique est représentée par la « *Lympho-Plasmocytic Sclerosing Pancreatitis* » ou LPSP correspondant à une abondance de plasmocytes à IgG4 (>10 plasmocytes à IgG4 par grand champ).
- La PAI de type II correspondant à une maladie purement pancréatique, elle représente 14-20% des PAI en Occident contre seulement 4% au Japon (2). Elle se manifeste chez une population généralement plus jeune autour de 30-40 ans, avec une répartition égalitaire sur le sexe. Elle est associée dans 20-30% (6) des cas à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), principalement une rectocolite hémorragique (RCH). Les lésions anatomopathologiques (4,5) les plus spécifiques sont représentées par la « *Granulocytic Epithelial Lesions* » ou GEL et l'« *Idiopathic Duct-centric Chronic Pancreatitis* » ou IDCP correspondant au peu ou à l'absence de plasmocytes à IgG4 (<10 par grand champ).

Leurs diagnostics reposent sur un faisceau d'arguments cliniques, biologiques, morphologiques et histopathologiques (5) devant l'absence de marqueur spécifique et par la mise en application des critères ICDC (« *International Consensus Diagnostic Criteria* ») (6) (Annexes 1-4).

On distingue 4 critères pour la PAI de type II et 5 critères pour la PAI de type I (l'imagerie pancréatique avec études du parenchyme et des canaux, le taux d'IgG4 uniquement pour la PAI de type I, l'atteinte d'autres organes, les caractéristiques anatomopathologiques, la réponse à la corticothérapie), selon 2 niveaux de preuve, permettant de classifier le diagnostic en « certain », « probable » ou « non spécifié ».

La cholangite est la manifestation extra-pancréatique la plus fréquente de la maladie associée aux IgG4 (7).

Elle se manifeste principalement sous la forme d'un ictère obstructif (8).

Pour la description des cholangites, nous nous baserons sur la classification suivante (Annexe 5) (9). L'atteinte de la voie biliaire principale distale est la plus répandue (90% des cas), mais les sténoses peuvent être observées sur l'ensemble de l'arbre biliaire (10). Elles peuvent apparaître et disparaître au cours de l'évolution naturelle de la maladie.

La maladie à IgG4 à proprement parler est une entité récente décrite par *Kamisawa et al* en 2003 (11), après avoir colligé plusieurs atteintes chez différents patients partageant les mêmes caractéristiques anatomopathologiques (12).

Cette pathologie systémique auto-immune se caractérise par une infiltration de plasmocytes à IgG4 (10) formant des lésions décrites dans pratiquement tous les organes (4), pouvant mener à une dysfonction permanente de ceux-ci. Les organes atteints sont par ordre de fréquence (13,14) : le pancréas et les voies biliaires, les ganglions, les glandes salivaires et lacrymales, les reins/le rétropéritoine, la thyroïde, les poumons et l'aorte.

Qu'il s'agisse de la cholangite à IgG4 ou de la pancréatite auto-immune, associée ou non à une maladie systémique à IgG4, se pose le problème de la confirmation diagnostique, et surtout de l'exclusion des multiples diagnostics différentiels s'imposant par argument de fréquence (néoplasie pancréatique ou des voies biliaires, cholangite sclérosante primitive, lymphome...) (10) dont le pronostic et le traitement sont différents. Ce diagnostic doit savoir être évoqué, y compris en dehors des centres experts. La thérapeutique de 1^{ère} ligne représentée par les corticoïdes doit être connue et appliquée ; à l'inverse, la surveillance reste peu codifiée.

L'objectif était d'étudier la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de DIJON, dans les services de médecine interne 1 et d'hépatogastro-entérologie, afin de sensibiliser le plus grand nombre à la prise en charge adaptée de ces pathologies rares.

METHODOLOGIE

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive, monocentrique, menée au sein du CHU de Dijon de 2015 à 2021. Tous les patients majeurs dont le diagnostic de cholangites et pancréatites à IgG4 a été retenu par les praticiens en charge du dossier, ont été inclus via les codes PMSI : « cholangite » (code K83 « Autres maladies des voies biliaires ») et « pancréatite » (code K85 « Pancréatite aiguë » et code K86 « Autres maladies du pancréas ») avec au moins un dosage d'IgG4.

Les données recueillies concernaient

- Les caractéristiques de la population (âge, sexe, poids) et leurs pathologies associées (diabète, insuffisance pancréatique exocrine, maladie auto-immune associée)
- Les éléments ayant mené au diagnostic : les symptômes, la biologie (bilan hépatique, taux d'IgG4, CA19-9), le type d'imagerie réalisée et les anomalies retrouvées (caractéristiques parenchymateuses et canalaire pancréatiques, présence d'une cholangite et son type), la réalisation d'une biopsie (avec la technique utilisée, et le taux de réussite) et les caractéristiques anatomopathologiques en faveur du diagnostic
- La présence d'une maladie à IgG4 et ses atteintes associées, la réalisation d'une cartographie par tomographie par émission de positons (TEP)
- Les indications de drainage endoscopique
- La prise en charge thérapeutique : le nombre de lignes de traitement, le dosage et la durée du traitement par corticoïdes, le taux de réponse et de récurrence après la 1^{ère} ligne, le traitement par Rituximab (nombre de cures)
- La réalisation d'une imagerie de contrôle après le début du traitement, et l'évaluation de la réponse
- Le taux de mortalité, et la prévalence des cancers

Concernant l'aspect réglementaire, s'agissant d'une étude rétrospective et conformément à la législation française en matière d'essai clinique, un consentement n'était pas nécessaire. Les données utilisées ont été anonymisées et recueillies à partir du dossier informatisé du CHU de DIJON qui est déclaré auprès de la Commission Nationale Informatique et Libertés.

RESULTATS

De 2015 à 2021, 187 patients répondaient aux critères de *screening*. Après étude des dossiers, 13 patients répondaient au diagnostic de cholangite et/ou pancréatite à IgG4 : 4 patients présentaient des cholangites isolées sans atteinte pancréatique (soit 31%), 2 patients des formes pancréatiques pures sans atteinte biliaire (15% de PAI de type II), et les 7 autres patients des formes mixtes pancréatico-biliaires (54% de PAI de type I).

1. Caractéristiques de la population (Tableau 1)

Notre population était majoritairement composée d'hommes (84,6%), avec un âge médian de 67 ans (IQR 62,6-74,9 ans).

L'insuffisance pancréatique exocrine était présente chez 38,2% des patients (80% au diagnostic, et 20% au cours du suivi). Le diabète était présent chez 46,2% des patients (pré-existant dans 16,7% des cas, découvert au diagnostic dans 50% des cas, et au cours du suivi dans 33,3% des cas).

Une maladie de Crohn était retrouvée chez un patient, diagnostiquée 3 ans après le diagnostic de PAI de type II.

Tableau 1 : Caractéristiques de la population

Variables quantitatives	Médiane	IQR
<i>Age (en année)</i>	67	62,6 – 74,9
<i>Poids (en kg)</i>	68	60 - 72
Variables qualitatives	Effectif	%
<i>Sexe féminin</i>	2	15,4
<i>Diabète</i>	6	46,2
<i>Avant le diagnostic</i>	1	16,7
<i>Pendant le diagnostic</i>	3	50
<i>Après le diagnostic</i>	2	33,3
<i>Insuffisance pancréatique exocrine</i>	5	38,2
<i>Avant le diagnostic</i>	0	0
<i>Pendant le diagnostic</i>	4	80
<i>Au cours du suivi</i>	1	20
<i>Maladie auto-immune associée</i>	1	7,7

2. Démarche diagnostique (Tableau 2)

Au diagnostic, les patients présentaient les symptômes suivants : ictère 92,3%, altération de l'état général (pouvant comprendre asthénie et/ou anorexie et/ou amaigrissement) 69,2%, douleur ou inconfort abdominal 38,5%, prurit 33,3%, diarrhée 7,7%.

Les anomalies biologiques se présentaient principalement sous la forme d'une cholestase ictérique. Chez une patiente, le diagnostic avait été fait suite à un bilan d'hyperéosinophilie. Le dosage des IgG4 était réalisé chez tous les patients ; il était normal ($N < 1,4$ g/L) chez 23% d'entre eux, modérément élevé (1,4-2,8 g/L) chez 38,5% d'entre eux, et très élevé ($> 2,8$ g/L) chez 38,5% d'entre eux.

Les patients bénéficiaient au diagnostic des examens complémentaires morphologiques suivants : imagerie par résonance magnétique (IRM) 84,6%, écho-endoscopie (EES) 69,2%, scanner 61,5%, cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) 23,1%, et TEP 15,4%.

Chez les 9 patients avec une atteinte pancréatique (soit 69,2% de la population de l'étude), on retrouvait les anomalies suivantes (Annexe 6) :

- Anomalies parenchymateuses : pancréas saucisse et pseudo-anneau hypodense péri-pancréatique (55,6%), prise de contraste retardée et *cut tail sign* (11,1%).
- Anomalies canalaire (uniquement retrouvées chez 1/3 des patients) : sténose longue unique ou sténoses multiples du canal pancréatique principal (33,3%), épaissement de parois (33,3%), sans dilatation d'amont (100%).

Chez les 11 patients avec un aspect de cholangite (soit 84,6% de la population de l'étude), on retrouvait 54,6% de type I, 27,3% de type II, 18,2% de type III et aucune de type IV (Annexes 5 et 7).

Une biopsie était réalisée chez 11 patients (84,6%) ; elle était normale et/ou non contributive dans 27,3% des cas.

Les prélèvements étaient obtenus selon les modalités suivantes : 5 ponctions pancréatiques sous EES à l'aide d'aiguille FNB (« *Fine Needle Biopsie* ») dite coupante de 20 ou 22G, 8 biopsies de la papille de Vater, 2 biopsies et/ou brossages hilaires, 1 ponction d'une adénopathie hilare

sous EES, 1 biopsie des glandes salivaires accessoires. Chaque patient pouvait bénéficier de plusieurs techniques associées pour augmenter la rentabilité.

Les prélèvements contributifs ramenaient les caractéristiques histologiques suivantes : une infiltration lympho-plasmocytaire marquée sans polynucléaire neutrophile (PNN) (63,6%), une fibrose storiforme (36,4%), une phlébite oblitérante (27,3%), une LPSP (63,6%).

Dans notre population, 5 patients ont bénéficié d'une pose de prothèse biliaire (38,5%).

- Pour 3 d'entre eux devant un haut niveau de suspicion néoplasique, à l'aide de prothèses métalliques.
- Pour les 2 autres du fait d'un prurit invalidant, à l'aide de prothèses plastiques.

Le diagnostic de pancréatite et/ou cholangite à IgG4 s'intégrant dans le cadre d'une maladie de système à IgG4 était retenu chez 11 patients soit 84,6% de la population.

Par ordre de fréquence, les atteintes associées étaient : une cholangite 100%, des biopsies de la papille positive pour la présence d'IgG4 40%, une atteinte rénale 10%, une fibrose rétro-péritonéale 10%, une atteinte pleurale 10%, une pseudo-tumeur de l'orbite 10%.

A noter que seulement 46,2% de la population avait bénéficié après le diagnostic d'une cartographie par TEP afin de rechercher des atteintes systémiques.

Rétrospectivement, à l'aide des informations recueillies, nous nous sommes intéressés à savoir si les patients porteurs d'une atteinte pancréatique (isolée ou mixte) remplissaient les critères ICDC (6) (Annexes 1-4). Un patient ne remplissait pas les critères ICDC soit 11% de l'effectif. Sept patients avaient un diagnostic de PAI certain soit 77,77% de l'effectif ; et un patient avait un diagnostic de PAI non spécifié soit 11,11% de l'effectif.

Tableau 2 : Caractéristiques au diagnostic

Variables quantitatives	Médiane	IQR
<i>Bilirubine ($\mu\text{mol/L}$)</i>	170	22 – 254
<i>GGT (UI/L)</i>	231	141 – 665
<i>PAL (UI/L)</i>	309	231 – 906
<i>ASAT (UI/L)</i>	58	51 – 216
<i>ALAT (UI/L)</i>	111	54 – 389
Variables qualitatives	Effectif	%
<i>Symptômes</i>		
<i>Ictère</i>	12	92,3
<i>Altération de l'état général</i>	9	69,2

<i>Douleur</i>	5	38,5
<i>Prurit</i>	4	33,3
<i>Diarrhée</i>	1	7,7
<i>Hyperéosinophilie</i>	1	7,7
<i>Imagerie</i>		
<i>Scanner</i>	8	61,5
<i>IRM</i>	11	84,6
<i>EES</i>	9	69,2
<i>CPRE</i>	3	23,1
<i>TEP</i>	2	15,4
<i>Caractéristiques parenchymateuses*</i>		
<i>Pancréas saucisse</i>	5	55,6
<i>Prise de contraste retardée</i>	1	11,11
<i>Cut tail sign</i>	1	11,11
<i>Pseudo-anneau hypodense péri-pancréatique</i>	5	55,6
<i>Caractéristiques canalaire*</i>		
<i>Absence d'atteinte canalaire</i>	6	66,7
<i>Sténose longue unique du canal pancréatique principal</i>	1	33,3
<i>Sténoses multiples du canal pancréatique principal</i>	1	33,3
<i>Sténose segmentaire ou focale du canal pancréatique principal</i>	0	0
<i>Pas de dilatation d'amont</i>	3	100
<i>Duct penetrating sign</i>	0	0
<i>Épaississement des parois</i>	1	11,1
<i>Cholangite</i>	11	84,6
<i>Type I</i>	6	54,5
<i>Type II</i>	3	27,3
<i>Type III</i>	2	18,2
<i>Type IV</i>	0	0
<i>Dosage IgG4 (g/L)</i>		
<i>Normal (<1,4)</i>	3	23
<i>Modérément élevé (1,4-2,8)</i>	5	38,5
<i>Très élevé (>2,8)</i>	5	38,5
<i>Biopsie réalisée</i>	11	84,6
<i>Normale et/ou non contributive</i>	3	27,3
<i>Caractéristiques anatomopathologiques **</i>		
<i>Infiltration lympho-plasmocytaire marquée sans PNN</i>	7	63,6
<i>Fibrose « storiforme »</i>	4	36,4
<i>Phlébite oblitérante</i>	3	27,3
<i>LPSP</i>	7	63,6
<i>GEL</i>	0	0
<i>Infiltration acinaire riche en PNN</i>	0	0
<i>IDCP</i>	0	0
<i>Prothèse biliaire</i>	5	38,5
<i>Présence d'une MAG4</i>	11	84,6
<i>Atteintes associées***</i>		
<i>Cholangite</i>	10	100
<i>Biopsies positives de la papille</i>	4	40

<i>Atteinte rénale bilatérale</i>	1	10
<i>Fibrose rétro-péritonéale</i>	1	10
<i>Atteinte pleurale</i>	1	10
<i>Pseudo-tumeur de l'orbite</i>	1	10
<i>Cartographie par TEP réalisée</i>	6	46,2
<i>Critères ICDC*</i>		
<i>Critères non remplis</i>	1	11,11
<i>PAI certaine</i>	7	77,77
<i>PAI probable</i>	0	0
<i>PAI non spécifiée</i>	1	11,11

*analyses sur 9 patients

**analyses sur 11 patients

***analyses sur 10 patients

3. Stratégie thérapeutique (Tableau 3)

Tous les patients ont bénéficié d'un traitement de première intention par corticoïdes devant le caractère symptomatique de leur maladie (15–18) ; la dose initiale médiane était de 40 mg (IQR 40-60 mg), soit 0,7 mg/kg (IQR 0,6-0,8 mg/kg), pour une durée totale médiane de 7 mois (IQR 4-14 mois). Tous répondaient initialement au traitement par corticoïdes.

Dix patients (76,9%) ont bénéficié d'une imagerie de contrôle dans un délai médian de 2 mois (IQR 0,8-2,9 mois) ; il s'agissait pour 60% d'une IRM, pour 30% d'une EES, pour 20% d'une CPRE, et pour 20% d'une échographie abdominale. Sur l'évaluation radiologique, la maladie était jugée comme stabilisée dans 10% des cas, améliorée dans 50% des cas et normalisée dans 30% des cas. Aucune aggravation des lésions n'était notée. Dans 10% des cas, l'examen de comparaison n'était pas le même que celui réalisé en pré-thérapeutique.

Le taux de récurrence pendant ou après la 1^{ère} ligne par corticothérapie s'élevait à 61,5%, dans un délai médian de 4,5 mois (IQR 1,8-7,3 mois).

La récurrence se manifestait sous la forme suivante : cholestase 75%, ictère 37,5%, prurit 25%, altération de l'état général (pouvant comprendre asthénie et/ou anorexie et/ou amaigrissement) 12,5%, cytolyse 12,5%, hyperéosinophilie 12,5%.

Les patients bénéficiaient en médiane de 2 lignes de traitement.

Huit patients (61,5%) ont été traités par Rituximab. Cinq d'entre eux (62,5%) ont bénéficié de cures d'entretien. Le nombre de cures médian était de 3,5 (IQR 2-5). L'entretien par Rituximab était validé en RCP, le plus souvent chez des patients avec une maladie systémique avancée à

risque de dysfonction d'organe, ou sur la base de la surveillance de la reconstitution lymphocytaire B par analogie avec les vascularites.

Deux patients (15%) ont bénéficié d'un traitement par Azathioprine.

A noter qu'avant le diagnostic, 2 patients avaient eu une chirurgie par excès type cholécystectomie, qui après vérification *a posteriori* du compte-rendu anatomopathologique, s'avérait effectivement être une atteinte de la maladie à IgG4.

Tableau 3 : Prise en charge thérapeutique

Variables quantitatives	Médiane	IQR
<i>Ligne de traitement</i>	2	1,2
Corticothérapie		
<i>Dose initiale 1^{ère} ligne (en mg)</i>	40	40 – 60
<i>Dose initiale 1^{ère} ligne / poids (en mg/kg)</i>	0,7	0,6 – 0,8
<i>Durée totale (en mois)</i>	7	4 – 14
<i>Délai de réalisation d'une imagerie de contrôle (en mois)*</i>	2	0,8 – 2,9
<i>Délai entre la 1^{ère} ligne de traitement et la 1^{ère} récurrence (en mois)**</i>	4,5	1,8 – 7,3
<i>Nombre de cure de Rituximab**</i>	3,5	2 – 5
Variables qualitatives		
	Effectif	%
<i>Chirurgie par excès</i>	2	15,4
<i>Imagerie de contrôle réalisée</i>	10	76,9
Type d'imagerie de contrôle*		
<i>Scanner</i>	0	0
<i>IRM</i>	6	60
<i>EES</i>	3	30
<i>CPRE</i>	2	20
<i>Échographie abdominale</i>	2	20
Évolution sur l'imagerie de contrôle*		
<i>Imagerie non comparable</i>	1	10
<i>Normalisation</i>	3	30
<i>Amélioration</i>	5	50
<i>Stabilisation</i>	1	10
<i>Aggravation</i>	0	0
<i>Récurrence après la 1^{ère} ligne de traitement</i>	8	61,5
Type de récurrence après la 1^{ère} ligne de traitement**		
<i>Cholestase</i>	6	75
<i>Ictère</i>	3	37,5
<i>Prurit</i>	2	25
<i>Altération de l'état général</i>	1	12,5
<i>Cytolyse</i>	1	12,5
<i>Hyperéosinophilie</i>	1	12,5

Rituximab	8	61,5
-----------	---	------

*analyses réalisées sur 10 patients

**analyses réalisées sur 8 patients

4. Suivi, Évolution

L'organisation du suivi des patients n'était pas codifiée en termes de fréquence et de type d'examens complémentaires réalisés.

Nous nous sommes intéressés particulièrement au taux d'IgG4 et à son évolutivité dans le temps. Malheureusement, les dosages étaient rarement réalisés au même moment dans l'histoire de la maladie, et parfois dans des laboratoires différents, rendant l'interprétation des résultats délicate.

Un patient a présenté un cancer du pancréas 2 ans après le diagnostic de pancréatite auto-immune de type II. Un patient présentait une thrombocytémie essentielle avec mutation JAK2, diagnostiquée quelques mois avant le diagnostic de cholangite à IgG4 isolée. Ces 2 patients sont décédés au cours du suivi.

DISCUSSION

Notre étude portait sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique, concernant les PAI et les cholangites pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie associée aux IgG4, au CHU de DIJON, dans les services de médecine interne 1 et d'hépatogastro-entérologie, de 2015 à 2021. Treize patients ont été étudiés, majoritairement des hommes (84,6%), avec un âge médian de 67 ans, ce qui est cohérent avec la littérature (respectivement 60-83% (3,4,19,20) et 61 ans (3,19,21)).

L'ictère était le symptôme menant au diagnostic dans 92,3% des cas, tout comme dans la littérature (3,18–22) mais avec un taux plus faible de 60-75%.

Le taux d'IgG4 était supérieur à la normale (soit >1,4 g/L) dans 77% des cas au diagnostic, versus 70-76% dans la littérature (3–5). Cette élévation du taux d'IgG4 comme décrit pour la première fois par *Hamano et al.* (23), rend son dosage important comme une aide au

diagnostic. Son interprétation est parfois limitée selon sa valeur, du fait d'une élévation dans un large éventail d'autres maladies néoplasiques, infectieuses et auto-immunes (12). Dans l'étude de *Ghazale et al.* (22), les taux d'IgG4 étaient les plus élevés dans le groupe PAI comparativement aux autres groupes (cancer du pancréas, pancréatite chronique, pancréatite aiguë, tumeur pancréatique bénigne, pancréas normal, conditions diverses). Le seuil de 1,4 g/L avait une sensibilité de 76%, une spécificité de 93%, une valeur prédictive positive de 36%. Quand le seuil est augmenté à 2,8 g/L, la sensibilité diminue à 53%, la spécificité et la valeur prédictive positive augmentent à 99% et 75% respectivement. La valeur prédictive négative d'un taux d'IgG4 <1,4 g/L est de 99%. A noter que les patients porteurs d'une PAI séronégative étaient majoritairement des femmes, plus jeunes avec moins d'atteinte extra-pancréatique. De plus, et comme nous l'avons rencontré dans notre étude, les techniques de dosage utilisées et les normes au sein des laboratoires peuvent varier rendant l'étude de la cinétique parfois limitée.

L'étude du parenchyme pancréatique retrouvait un pseudo-anneau hypodense péri-pancréatique chez 55,6% des patients, contre 30-40% dans la littérature (24), qui représente le signe d'imagerie le plus spécifique de la PAI. Il est important de rappeler que les PAI de type I et II ont un aspect similaire à l'imagerie (24), et que seul le caractère focal semble plus intéressé la PAI de type II.

Concernant l'aspect des cholangites en comparaison avec l'article princeps (9), on retrouvait des ordres de grandeur globalement identiques avec 54,5% de type I versus 56%, 27,3% de type II versus 22%, 18,2% de type III versus 11% et enfin 0% de type IV versus 11%.

Des prélèvements histologiques étaient réalisés dans 84,6% des cas, donc correspondant au 85-88% de la littérature (3,14).

Dans le cadre des PAI de type I, on retrouvait dans 63,6% des cas une infiltration à IgG4 significative qui représente à l'heure actuelle la signature anatomopathologique la plus fiable (5). Cette infiltration peut être retrouvée dans d'autres pathologies (maladies auto-immunes, lymphomes, cancers solides comme les cancers pancréatico-biliaires), mais les éléments anatomopathologiques annexes permettent généralement d'exclure une maladie à IgG4.

Les ponctions pancréatiques sous EES ainsi que les brossages et/ou biopsies des sténoses hilaires sont des prélèvements parfois difficiles à réaliser et malheureusement peu rentables de par la taille exigüe du prélèvement et la répartition hétérogène des zones inflammatoires

de la maladie (25,26). Les biopsies de la papille duodénale comme réalisées chez la plupart de nos patients, sont un moyen simple d'obtenir des éléments d'orientation. Dans l'étude de *Kamisawa et al*, la sensibilité était de 52% et la spécificité de 89% pour ce type de prélèvement (superposable aux biopsies biliaires), avec un taux de faux positif de 9%.

Quand on reprend le dossier du patient de notre série qui a présenté dans les suites un adénocarcinome de la tête pancréatique, celui-ci a bénéficié de 3 prélèvements histologiques par 3 opérateurs distincts retrouvant pour chacun des éléments anatomopathologiques en faveur d'un diagnostic de PAI de type I, sans cellule tumorale.

Un état des lieux de la maladie par une TEP doit être obtenu au diagnostic de PAI de type I, à la fois à des fins de cartographie de l'étendue de la maladie systémique, et pour la mise en évidence de site plus facile à biopsier si nécessaire (12).

Concernant le traitement par corticoïdes, le dosage en milligrammes ou en fonction du poids corporel était conforme aux différentes recommandations internationales (17) en date de Septembre 2016, européennes (16) en date de Mars 2020, et japonaises (15) publiées en Décembre 2021. Ces recommandations sont basées en partie sur l'étude de *Kamisawa et al* datant de 2009 (18), qui ne retrouvait pas de différence significative en terme de durée pour atteindre la rémission et de taux de récurrence entre les doses de 30 et 40 mg.

L'élément de discordance de ces différentes recommandations porte sur la durée du traitement. En effet, les recommandations internationales, largement inspirées par les pratiques japonaises (*Okazaki* 1^{er} auteur de ces 2 recommandations), font discuter un traitement de maintenance sur 3 ans chez certaines PAI de type I qualifiées comme à haut risque de récurrence (représenté par une atteinte pancréatique diffuse, une rémission radiologique retardée, la persistance d'un taux d'IgG4 >2N, 2 atteintes extra-pancréatiques et/ou la présence d'une cholangite proximale). Notre cohorte, avec une durée médiane de traitement de 7 mois, est plus en accord avec les recommandations européennes, qui plaident pour une durée de traitement entre 3 et 6 mois (16).

Le taux de réponse à la corticothérapie était de 100%, comparativement au 97-100% décrits dans la littérature (3,13,18,19,21,27,28). Dans une volonté de standardisation pour l'évaluation de la réponse à la corticothérapie, l'équipe de *Carruthers et al* (29) a développé un score « *IgG4-related Disease Responder Index* » (= indice de réponse à la maladie associées aux IgG4) (Annexe 8). Malheureusement ce score est inutilisable en pratique clinique

quotidienne au vu du nombre d'items, et a de ce fait été impossible à recueillir rétrospectivement.

Les recommandations européennes et internationales (16,17) préconisent la réalisation d'une évaluation (clinique, biologique et morphologique) de la réponse initiale respectivement après 2-4 semaines de traitement et 1-2 semaines.

L'étude de *Moon et al.* (20) s'est intéressée aux cas de PAI atypiques en imagerie, difficiles à distinguer de potentiel authentique cancer pancréatique. Pour cela, ils ont réalisé chez 22 patients un test thérapeutique par corticothérapie pendant 2 semaines suivi d'une imagerie de contrôle. En cas de réponse à la corticothérapie (15 patients), le traitement a été poursuivi, et le diagnostic de PAI s'est avéré confirmé durant le suivi clinico-radiologique (durée médiane de 27 mois). En l'absence de réponse à la corticothérapie (7 patients), 6 patients ont bénéficié d'une chirurgie qui a confirmé le diagnostic d'adénocarcinome pancréatique, 1 patient a refusé la chirurgie et a fini par développer des métastases hépatiques au cours du suivi.

Cette rapidité d'efficacité de la corticothérapie peut permettre de se passer de la pose d'une prothèse biliaire plastique en cas d'ictère, sous couvert d'une surveillance rapprochée au vu du risque d'angiocholite (26).

Ces données doivent nous amener en cas de non-réponse et/ou de résistance à la corticothérapie à toujours remettre en cause le diagnostic en 1^{ère} intention (30).

Quand on reprend le dossier du patient de notre série qui a présenté dans les suites un adénocarcinome de la tête pancréatique, celui-ci avait bien bénéficié d'une IRM de contrôle à 3 mois de la corticothérapie, qui retrouvait une complète normalisation l'aspect de la glande pancréatique et des canaux, sans argument pour une lésion tumorale suspecte.

Le taux de récurrence dans notre étude était de 61,5%, pour un taux de 30-50% dans la littérature (3,13,19,21,24,27,28,31), avec une prédominance pour les PAI de type I.

Ce haut taux de récurrence menant à des traitements itératifs par corticothérapie, doit faire anticiper et prévenir les effets indésirables des corticoïdes dans cette population âgée et pour la plupart, avec des comorbidités ; de même qu'il doit mener à une réflexion sur l'utilisation précoce des traitements de deuxième intention comme le Rituximab chez les patients à haut risque de récurrence. En effet dans l'étude de *Masaki et al* (30), la liste des effets indésirables attendus de la corticothérapie est longue et avec des taux non négligeables notamment : apparition ou aggravation d'un diabète 41%, dyslipidémie 26,2%, infection 18%, hypertension artérielle 14,8%.

Notre population étant composée à 85% de cholangite, qui est le principal facteur de risque de récurrence démontré dans la littérature (3,19,22), ce qui pourrait expliquer notre taux de récurrence particulièrement élevé. Cet élément semble être le seul à pouvoir faire discuter un traitement de maintenance comme suggéré par les recommandations internationales et japonaises (15,17). L'atteinte pancréatique diffuse était également décrite comme facteur de risque dans d'autres études (28,32), expliquant en partie l'indication à un traitement de maintenance dans les recommandations internationales et japonaises (15,17).

Dans notre cohorte, le délai médian d'apparition de la récurrence était de 4,5 mois après le début de la corticothérapie ; elles étaient pour 62,5% après l'arrêt de la corticothérapie et pour 37,5% pendant la décroissance, ce qui est cohérent avec la littérature (19). Il a été prouvé dans la littérature que la probabilité de récurrence diminue avec le temps (18) : 32% des rechutes se font dans les 6 mois, 56% dans l'année, 76% dans les 2 ans et 92% dans les 3 ans après le début du traitement par corticoïdes, avec un plateau atteint à 7 ans (27,28). Ces données sont le 2^{ème} argument en faveur d'un traitement de maintenance de 3 ans suggéré par les recommandations internationales et japonaises (15,17). Cependant, il persistait un taux de récurrence sous traitement de maintenance estimé entre 23-30% selon les études (18,28) (contre 34-45% chez les patients sans traitement de maintenance), avec une différence parfois significative. En connaissant les potentiels effets délétères d'une corticothérapie à long terme dans une population âgée et parfois fragile, la question se pose de la pertinence de cette différence, en sachant que le retraitement par corticoïdes a un taux d'efficacité superposable au taux initial (18). Au cours d'une méta-analyse menée par *Yoon et al* (27) qui s'est particulièrement intéressée à la durée idéale de corticothérapie en fonction de la balance bénéfique/risque, il a démontré qu'un allongement de la durée de corticothérapie amenait à une diminution du taux de récurrence (sans différence significative entre le groupe 12-36 mois et ≥ 36 mois), sans différence significative en termes d'effets indésirables ; ces données suggèrent qu'un traitement de maintenance entre 12 et 36 mois semblait tout aussi efficace avec un profil de tolérance acceptable. Dans l'étude contrôlée randomisée menée par l'équipe de *Masamune et al* (33), comparant un groupe de traitement par corticothérapie pendant 26 semaines *versus* 3 ans, on retrouvait des taux de récurrence à 3 ans de 60,9% et 23,8% respectivement et donc en faveur du traitement de maintenance. La limite principale de cette étude est la durée de suivi de 3 ans correspondant pour le groupe avec traitement de maintenance à la durée de la corticothérapie pouvant masquer un effet suspensif de la corticothérapie.

Le Rituximab semble avoir désormais une place de choix dans l'arsenal thérapeutique de la PAI de par ses indications (27) (traitement de 1^{ère} intention en cas de contre-indication aux corticoïdes, réponse incomplète ou récurrence sous corticoïdes, corticodépendance ou intolérance, résistance aux autres immunomodulateurs) et son profil de tolérance. Son administration se réalise majoritairement sous la forme d'une induction de 2 doses de 1 g à 15 jours d'intervalle ou plus rarement à 375 mg/m² pendant 4 semaines successives (31,34). Au cours d'une méta-analyse menée par *Lanzillotta et al* (34), le taux de réponse complète à 6 mois était de 88,9%, atteignant même 91,2% en ne s'intéressant qu'aux études européennes, et sans différence en fonction du taux de rechute antérieur. Le taux de récurrence était estimé à 21,9%, majoré à 35,9% en cas d'atteinte extra-pancréatique ; avec un délai médian d'apparition de 10 mois (correspondant au temps moyen de reconstitution de la population lymphocytaire B). Le taux d'effets secondaires était estimé à 25% (abaissé à 19% en ne s'intéressant qu'aux études européennes), et représenté majoritairement par des réactions à la perfusion principalement de grade 1 (environ 40% des effets secondaires décrits) et des infections principalement de grade 2.

Il est possible de discuter au cas par cas un traitement d'entretien. En effet, dans une étude nationale française menée par *Ebbo et al* (31), 51,5% des patients recevaient des cures d'entretien soit devant une récurrence ou soit de manière systématique (selon des schémas d'administration très variables et non codifiés) : ceci permettait d'obtenir une survie sans rechute plus longue (41 mois versus 21 mois), mais avec un délai de rechute similaire après arrêt du traitement de maintenance (d'environ 17 mois), suggérant un effet uniquement suspensif.

Dans notre cohorte, 2 patients soit 15% de l'effectif ont présenté un cancer dans les mois-années précédents-suivants le diagnostic, versus 11-16% dans la littérature (3,35).

Plusieurs études ont montré une association entre PAI et cancer, avec une augmentation du taux standardisé d'incidence entre 2,01 et 3,83 comparativement à la population générale (3,35), mais avec comme principal biais, l'augmentation de la découverte fortuite, notamment du fait de l'utilisation très répandue du TEP au Japon (35).

Concernant le cas de thrombocytémie essentielle, aucun cas d'association n'est décrit dans la littérature en faveur d'un syndrome paranéoplasique entre ces 2 pathologies. En effet, la PAI semble majoritairement associée aux cancers extra-pancréatiques (35), représentés pour

environ 50% des cas par : le cancer gastrique, le cancer du poumon et le cancer de la prostate. Les mécanismes en cause ne sont pour l'instant pas connus, mais à priori non médiés par l'association inflammation/carcinogénèse comme dans les pancréatites chroniques calcifiantes.

Ces 2 patients décédés correspondent à un taux de mortalité de 15%, versus un taux autour de 10% dans la littérature (3,13).

THESE SOUTENUE PAR Madame Omaha MAILLARD

CONCLUSIONS

Notre étude a permis de souligner les points importants de la prise en charge des pancréatites et cholangites à IgG4, qui sont, pour la plupart, connus et appliqués dans notre pratique courante.

Il est primordial de rappeler que ces pathologies rares restent un diagnostic d'élimination qui se doit d'être retenu uniquement après une démarche diagnostique de qualité visant à éliminer les diagnostics différentiels aux principes de prise en charge et pronostics très éloignés.

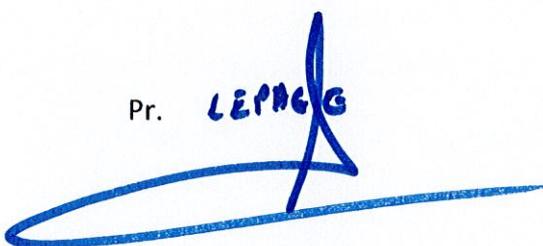
Concernant la prise en charge thérapeutique, cette étude a permis de mettre en évidence que nos patients, et particulièrement ceux présentant une cholangite, sont à haut risque de récurrence ; ils doivent bénéficier d'une attention particulière en termes de suivi, et nécessite de ne pas négliger les thérapeutiques d'épargne cortisonnée type Rituximab.

Tous ces éléments nécessitent une collaboration étroite entre les différents acteurs (principalement gastro-entérologues, internistes et radiologues).

Le Président du jury,

Pr.

LEPAGE

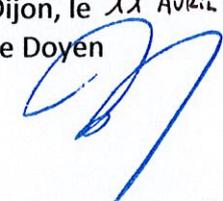


Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 11 Avril 2023

Le Doyen

Pr. M. MAYNADIÉ



BIBLIOGRAPHIE

1. 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.* juill 1995;40(7):1561-8.
2. Palazzo L. Pancréatite auto-immune. POST'U. 2017;
3. 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.* oct 2014;109(10):1675-83.
4. Jh S, Y Z, V D. IgG4-related disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2 sept 2012 [cité 12 janv 2023];366(6). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22316447/>
5. 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 Off J U S Can Acad Pathol Inc.* sept 2012;25(9):1181-92.
6. 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.* avr 2011;40(3):352-8.
7. Hubers LM, Maillette de Buy Wenniger LJ, Doorenspleet ME, Klarenbeek PL, Verheij J, Rauws EA, et al. IgG4-associated cholangitis: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol.* juin 2015;48(2-3):198-206.
8. Björnsson E, Chari ST, Smyrk TC, Lindor K. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. *Hepatology Baltim Md.* juin 2007;45(6):1547-54.
9. Nakazawa T, Ohara H, Sano H, Ando T, Joh T. Schematic classification of sclerosing cholangitis with autoimmune pancreatitis by cholangiography. *Pancreas.* mars 2006;32(2):229.
10. Maillette de Buy Wenniger L, Rauws EA, Beuers U. What an endoscopist should know about immunoglobulin-G4-associated disease of the pancreas and biliary tree. *Endoscopy.* janv 2012;44(1):66-73.
11. 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.
12. Lanzillotta M, Mancuso G, Della-Torre E. Advances in the diagnosis and management of IgG4 related disease. *BMJ.* 16 juin 2020;369:m1067.
13. Brito-Zerón P, Kostov B, Bosch X, Acar-Denizli N, Ramos-Casals M, Stone JH. Therapeutic approach to IgG4-related disease: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* juin 2016;95(26):e4002.
14. Wallace ZS, Zhang Y, Perugino CA, Naden R, Choi HK, Stone JH, et al. Clinical phenotypes of IgG4-related disease: an analysis of two international cross-sectional cohorts. *Ann Rheum Dis.* mars 2019;78(3):406-12.

15. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, Ikeura T, Itoi T, Ito T, et al. Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2020. *J Gastroenterol.* avr 2022;57(4):225-45.
16. Löhr JM, 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.* juill 2020;8(6):637-66.
17. Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, Lerch MM, Kamisawa T, Kawa S, et al. International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2017;17(1):1-6.
18. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut.* nov 2009;58(11):1504-7.
19. 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.* déc 2013;62(12):1771-6.
20. Moon SH, Kim MH, 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.* déc 2008;57(12):1704-12.
21. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, Kim MH, Chung JB, Lee KT, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas.* août 2011;40(6):809-14.
22. 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.* août 2007;102(8):1646-53.
23. 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.* 8 mars 2001;344(10):732-8.
24. Khandelwal A, Inoue D, Takahashi N. Autoimmune pancreatitis: an update. *Abdom Radiol N Y.* mai 2020;45(5):1359-70.
25. 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.* oct 2010;25(10):1648-55.
26. La maladie à IgG4 : un nouveau concept, fécond pour l'hépatogastroentérologue [Internet]. FMC-HGE. 2013 [cité 26 mars 2023]. Disponible sur: <https://www.fmcgastro.org/postu-main/postu-2013-paris/textes-postu-2013-paris/la-maladie-a-igg4-un-nouveau-concept-fecond-pour-lhepatogastroentérologue/>
27. Yoon SB, Moon SH, Kim JH, Park JW, Kim SE, Kim MH. Determination of the duration of glucocorticoid therapy in type 1 autoimmune pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 31 mai 2021;S1424-3903(21)00474-9.
28. 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.* août 2017;52(8):955-64.

29. Carruthers MN, Stone JH, Deshpande V, Khosroshahi A. Development of an IgG4-RD Responder Index. *Int J Rheumatol.* 2012;2012:259408.
30. Masaki Y, Matsui S, Saeki T, Tsuboi H, Hirata S, Izumi Y, et al. A multicenter phase II prospective clinical trial of glucocorticoid for patients with untreated IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* sept 2017;27(5):849-54.
31. Ebbo M, Grados A, Samson M, Groh M, Loundou A, Rigolet A, et al. Long-term efficacy and safety of rituximab in IgG4-related disease: Data from a French nationwide study of thirty-three patients. *PloS One.* 2017;12(9):e0183844.
32. 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.* déc 2007;66(6):1142-51.
33. Masamune A, Nishimori I, Kikuta K, Tsuji I, Mizuno N, Iiyama T, et al. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut.* mars 2017;66(3):487-94.
34. Lanzillotta M, Della-Torre E, Wallace ZS, Stone JH, Karadag O, Fernández-Codina A, et al. Efficacy and safety of rituximab for IgG4-related pancreato-biliary disease: A systematic review and meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* oct 2021;21(7):1395-401.
35. Okamoto A, Watanabe T, Kamata K, Minaga K, Kudo M. Recent Updates on the Relationship between Cancer and Autoimmune Pancreatitis. *Intern Med Tokyo Jpn.* 1 juin 2019;58(11):1533-9.
36. Palazzo M, Palazzo L, Aubert A, Fabre M, Couvelard A, Vullierme MP, et al. Irregular narrowing of the main pancreatic duct in association with a wall thickening is a key sign at endoscopic ultrasonography for the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Pancreas.* mars 2015;44(2):211-5.
37. Hegade VS, Sheridan MB, Huggett MT. Diagnosis and management of IgG4-related disease. *Frontline Gastroenterol.* juill 2019;10(3):275-83.

ANNEXES

Annexe 1 : Critères ICDC pour le diagnostic de PAI type I (6)

Diagnostic	Base du diagnostic	Preuve par l'imagerie	Preuves collatérales
<i>PAI de type I certaine</i>	Histologie	Typique (niveau 1) / Indéterminée (niveau 2)	LPSP confirmée
	Imagerie	Typique (niveau 1)	N'importe quel critère de niveau 1 ou 2
		Indéterminée (niveau 2)	>= 2 critères de niveau 1 OU 1 critère de niveau 1 et 1 critère C niveau 2
	Réponse à la corticothérapie	Indéterminée (niveau 2)	Critère S ou AOA niveau 1 OU Critère C niveau 1 + Critère S ou AOA ou H niveau 2
<i>PAI de type I probable</i>		Indéterminée (niveau 2)	Critère S ou AOA ou H niveau 2 + Rc

Annexe 2 : Niveau de preuves 1 et 2 pour critères ICDC de PAI type I (6)

Critères	Niveau 1	Niveau 2
<i>Imagerie parenchymateuse (P)</i>	Typique : Élargissement diffus avec rehaussement différé (parfois associé à un rehaussement en couronne)	Indéterminée (y compris les aspects atypiques ¹) : Élargissement segmentaire/focal avec rehaussement différé
<i>Imagerie canalaire (C)</i>	Sténose longue (>1/3 de la longueur du canal pancréatique principal) ou Sténoses multiples sans dilatation d'amont marquée	Sténose segmentaire/focale sans dilatation d'amont marquée (canal <5mm)
<i>Sérologie (S)</i>	Taux d'IgG4 >2N	Taux d'IgG4 entre 1 et 2N
<i>Autres organes atteints (AOA)</i>	Atteinte histologique (un des éléments suivants) <ul style="list-style-type: none"> a. Infiltration lymphoplasmocytaire marquée avec fibrose et sans infiltration granulocytaire b. Fibrose storiforme c. Phlébite oblitérante d. Infiltration d'IgG4 (>10 par grand champ) Preuve radiologique typique (au moins un des éléments suivants) <ul style="list-style-type: none"> a. Sténose segmentaire/multiple des voies biliaires intra-hépatiques OU Sténose de la voie biliaire proximale et distale b. Fibrose rétropéritonéale 	Atteinte histologique incluant les biopsies endoscopiques des voies biliaires et de la papille duodénale : infiltration lymphoplasmocytaire marquée sans infiltration granulocytaire + infiltration d'IgG4 (>10 par grand champ) Preuve physique ou radiologique (au moins un des éléments suivants) <ul style="list-style-type: none"> a. Élargissement symétrique des glandes salivaires/lacrymales b. Preuve radiologique d'une atrophie rénale
<i>Histologie (H)</i>	LPSP (au moins 3 des éléments suivants) <ul style="list-style-type: none"> Infiltration lymphoplasmocytaire péri-ductal sans infiltration granulocytaire Phlébite oblitérante Fibrose storiforme Infiltration d'IgG4 (>10 par grand champ) 	LPSP (au moins 2 des éléments suivants) <ul style="list-style-type: none"> Infiltration lymphoplasmocytaire péri-ductal sans infiltration granulocytaire Phlébite oblitérante Fibrose storiforme Infiltration d'IgG4 (>10 par grand champ)
<i>Réponse à la corticothérapie (Rc)</i>	Résolution rapide (<=2 semaines) radiologiquement démontrable ou amélioration marquée des manifestations pancréatiques/extra-pancréatiques.	

¹ Aspects atypiques : Certains cas de PAI peuvent présenter une masse de faible densité, une dilatation des canaux pancréatiques ou une atrophie distale. De tels résultats d'imagerie atypiques chez des patients présentant une jaunisse obstructive et/ou une masse pancréatique sont fortement suggestifs d'un cancer du pancréas. Ces patients doivent être traités comme des patients atteints de cancer du pancréas, à moins qu'il n'y ait de fortes preuves collatérales de PAI et qu'un bilan complet pour le cancer soit négatif.

Annexe 3 : Critères ICDC pour le diagnostic de PAI type II (6)

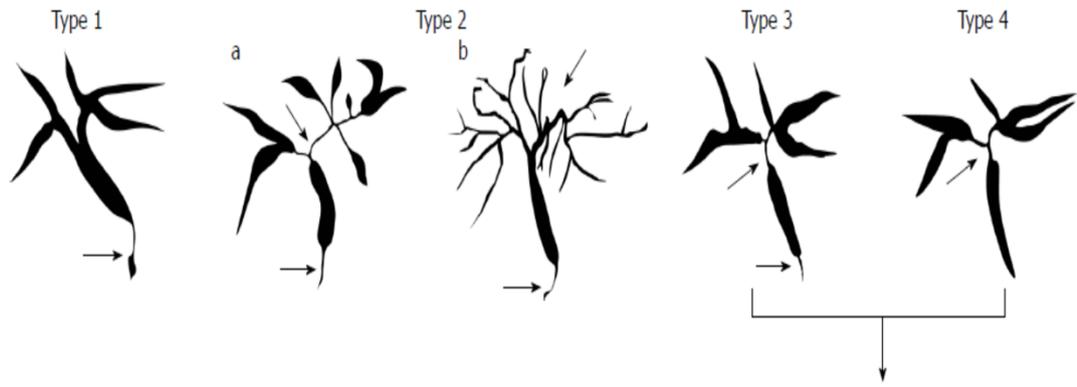
Diagnostic	Preuve par l'imagerie	Preuves collatérales
PAI de type II certaine	Typique (niveau 1) / Indéterminée (niveau 2)	IDCP confirmée OU MICI + Critère H niveau 2 + Rc
PAI de type II probable	Typique (niveau 1) / Indéterminée (niveau 2)	H niveau 2 / MICI + Rc

Annexe 4 : Niveau de preuve 1 et 2 pour critères ICDC de PAI type II (6)

Critères	Niveau 1	Niveau 2
Imagerie parenchymateuse (P)	Typique : Élargissement diffus avec rehaussement différé (parfois associé à un rehaussement en couronne)	Indéterminée (y compris les aspects atypiques ²) : Élargissement segmentaire/focal avec rehaussement différé
Imagerie canalaire (C)	Sténose longue (>1/3 de la longueur du canal pancréatique principal) ou Sténoses multiples sans dilatation d'amont marquée	Sténose segmentaire/focale sans dilatation d'amont marquée (canal <5mm)
Autres organes atteints (AOA)		MICI
Histologie (H)	IDCP : GEL avec ou sans inflammation acinaire granulocytaire + peu ou pas d'infiltration à IgG4 (<= 10 par grand champ)	Infiltrat acinaire granulocytaire et lympho-plasmocytaire + peu ou pas d'infiltration à IgG4 (<= 10 par grand champ)
Réponse à la corticothérapie (Rc)	Résolution rapide (<=2 semaines) radiologiquement démontrable ou amélioration marquée des manifestations pancréatiques/extra-pancréatiques.	

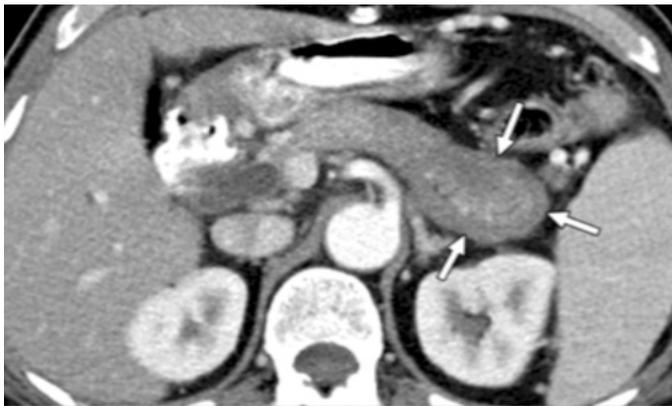
² Aspects atypiques : Certains cas de PAI peuvent présenter une masse de faible densité, une dilatation des canaux pancréatiques ou une atrophie distale. De tels résultats d'imagerie atypiques chez des patients présentant une jaunisse obstructive et/ou une masse pancréatique sont fortement suggestifs d'un cancer du pancréas. Ces patients doivent être traités comme des patients atteints de cancer du pancréas, à moins qu'il n'y ait de fortes preuves collatérales de PAI et qu'un bilan complet pour le cancer soit négatif.

Annexe 5 : Classification des cholangites à IgG4 et leurs diagnostics différentiels (9)



Cancer pancréatique Cancer des voies biliaire (bas cholédoque) Pancréatite chronique	Cholangite sclérosante primitive	Cancer des voies biliaires (hile)
---	----------------------------------	-----------------------------------

Annexe 6 : Anomalies pancréatiques en imagerie



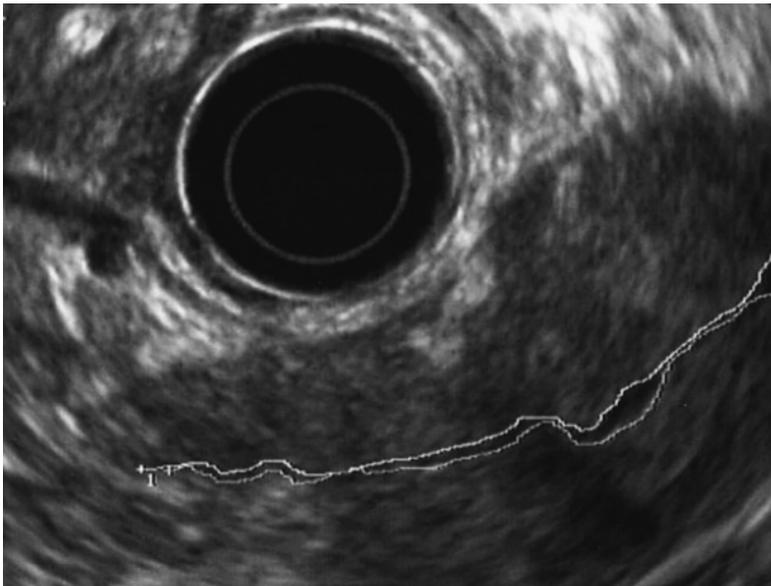
Aspect de pancréas « saucisse » avec élargissement global de la glande et perte des lobulations ; Anneau hypodense périphérique (flèche) (2).



A : Aspect pseudo-tumorale de la tête du pancréas (32).



B : Évaluation à 4 semaines, retrouvant une amélioration scanographique spontanée (32).

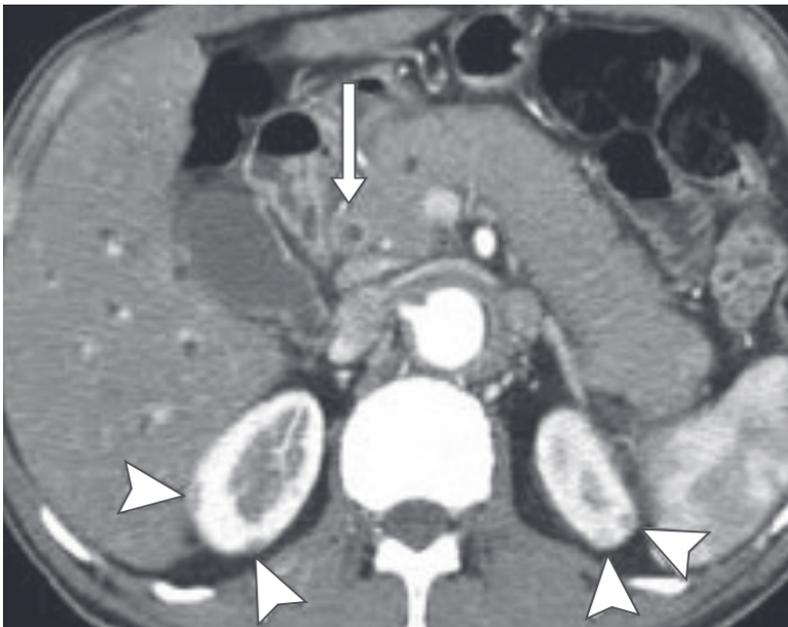


Aspect remanié du canal pancréatique principal en échographie, avec alternance de zones sténosées et normales, sans dilatation (36).

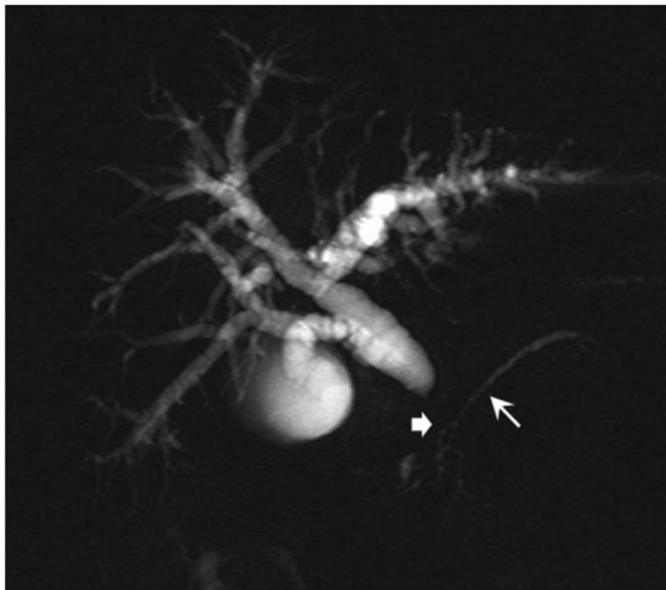


Épaississement hyper-échogène de la paroi du canal pancréatique principal (= aspect de ductite) (36).

Annexe 7 : Anomalies biliaires en imagerie



Aspect de cholangite (flèche), avec paroi épaissie et réhaussée de la voie biliaire principale (16).



Sténose de la voie biliaire principale (tête de flèche) avec dilatation des voies biliaires d'amont ; Rétrécissement du canal pancréatique principal sans dilatation d'amont, avec signe de pénétration du conduit (absence d'arrêt net) (flèche) (37).

Annexe 8 : « IgG4-RD Responder Index » (=indice de réponse à la maladies à IgG4) (29)

Date form completed: (e.g., 7 / July / 2050)

Case number: _____

Scoring rules
 Scoring refers to manifestations of disease activity present in the last 28 days

Scoring: 0 Normal or resolved
 1 Improved
 2 Persistent (unchanged from previous visit; still active)
 3 New / recurrence
 4 Worsened despite treatment

Definitions
 Organ/site score: the overall level of IgG4-RD activity within a specific organ system
 Symptomatic: is the disease manifestation in a particular organ system symptomatic? (Y = yes; N = no)
 Urgent disease: disease that requires treatment immediately to prevent serious organ dysfunction (Y = yes; N = no)
 (presence of **urgent disease** within an organ leads to **doubling** of that organ system score)
 Damage: organ dysfunction that has occurred as a result of IgG4-RD and is considered permanent (Y = yes; N = no)

Organ/site	Activity			Damage Present (Yes/No)
	Organ/site score (0-4)	Symptomatic (Yes/No)	Urgent (Yes/No)	
Pachymeninges				
Pituitary gland				
Orbits and lacrimal glands				
Salivary glands				
Thyroid				
Lymph nodes				
Lungs				
Aorta and large blood vessels				
Retroperitoneum, mediastinum, and mesentery				
Pancreas				
Bile duct and liver				
Kidney				
Skin				
Other sclerosis/mass formation				

Descriptor	Level mg/dl	Score
Serum IgG4 concentration		

Total activity score

Organ/sites (×2 if urgent) + serum IgG4 score: _____

Steroid dose at the time of assessment (prednisone equivalent):
 _____ mg/day
 Cumulative steroid dose in the past 28 days:
 _____ mg prednisone equivalent

Total number of urgent organs: _____

Total number of damaged organs: _____

TITRE DE LA THESE : Étude observationnelle sur la prise en charge des pancréatites auto-immunes et des cholangites associées à la maladie à IgG4 au CHU de DIJON

AUTEUR : OMAHA MAILLARD

RESUME :

Les pancréatites auto-immunes et les cholangites, pouvant s'intégrer dans le cadre d'une maladie systémique à IgG4, sont des pathologies rares, posant pour problème principal la confirmation diagnostique au vu du nombre important de diagnostics différentiels (cancer du pancréas en 1^{er} lieu).

L'objectif de ce travail était d'étudier la prise en charge diagnostique et thérapeutique de ces pathologies au sein du Centre Hospitalo-Universitaire (CHU) de Dijon, afin de sensibiliser le plus grand nombre à une prise en charge adaptée.

Entre 2015 et 2021, nous avons recensé 13 patients : 4 cholangites isolées (31%), 2 formes pancréatiques pures (15% de PAI de type II), et 7 formes mixtes pancréatico-biliaires (54% de PAI de type I).

Les caractéristiques de notre population étaient superposables aux données de la littérature. Tous les patients ont bénéficié d'un traitement de 1^{ère} intention par corticoïdes, à la dose médiane de 0,7mg/kg, avec une durée médiane de 7 mois, selon les recommandations européennes.

Le taux de récurrence particulièrement élevé (61,5%) s'explique par la présence d'une cholangite chez 85% de nos patients qui représente le principal facteur de risque. Ceci doit nous amener à penser rapidement à un traitement de 2^{ème} ligne par Rituximab au vu de son profil de tolérance, afin d'éviter les traitements itératifs par corticoïdes dans cette population souvent âgée et parfois comorbide.

MOTS-CLES : PANCREATITE AUTO-IMMUNE, CHOLANGITE, MALADIE A IGG4, CORTICOÏDES RECIDIVE, RITUXIMAB