

Approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques

Diagnostic approach of cystic pancreatic tumors

Bertrand Napoléon

4 rue Auriol, 69008 Lyon



Correspondance : B. Napoléon
dr.napoleon@wanadoo.fr

▼ Résumé

Les kystes pancréatiques sont plus fréquemment mis en évidence grâce à la diffusion de l'imagerie abdominale haute résolution. Ils englobent un large spectre de lésions allant de tumeurs malignes à des kystes sans risque néoplasique. Ainsi, un diagnostic précis est indispensable pour déterminer la meilleure stratégie de prise en charge. Néanmoins, les méthodes de diagnostic habituelles sont le plus souvent insuffisamment spécifiques du fait des limites de l'imagerie et de l'analyse du liquide de ponction. Cela induit aussi bien un risque de chirurgie inutile de lésions bénignes qu'un risque d'insuffisance de chirurgie préventive de lésions potentiellement malignes. Cette dernière décennie, de nouveaux tests, allant d'analyse simple comme le « string test » à des procédures plus complexes associées à la ponction sous échographie (microscopie confocale, analyse de l'ADN intrakystique...), ont émergé avec pour objectif de dépasser ces limites. Cette mini-revue a pour but d'analyser l'intérêt de ces nouveaux examens et de préciser quels sont les éléments actuellement les plus spécifiques pour déterminer la nature des lésions kystiques pancréatiques.

- **Mots clés** : tumeur kystique pancréatique, caractérisation, examens diagnostiques

▼ Abstract

Pancreatic cysts are increasingly identified because of the widespread use of high-resolution abdominal imaging. They encompass a large spectrum, from malignant disease to benign lesions. Therefore, accurate diagnosis is crucial to determine the best management strategy. However, current standard of diagnosis is the most frequently not specific enough due to limitations on imaging and tissue sampling techniques. This entails the risk of unnecessary burdensome surgery for benign lesions or missed opportunities of preventive surgery for potentially malignant pancreatic cysts. In the last decade, new tests, including simple analysis as string test or more complex procedures associated with EUS-guided puncture (confocal microscopy, intracystic DNA analysis...) have emerged, allowing to overcome present limitations. This mini review aims to analyse the interest of these new tools and to describe the most specific criteria to characterize accurately the pancreatic cystic lesions.

- **Key words**: pancreatic cystic tumors, characterization, diagnostic procedures

Les kystes pancréatiques sont de plus en plus souvent diagnostiqués de manière fortuite lors d'une imagerie en coupes réalisée pour une indication indépendante du pancréas. La diffusion et les

améliorations techniques de l'IRM ont permis de montrer que la prévalence des tumeurs kystiques pancréatiques (TKP) est beaucoup plus élevée que ce que l'on pensait [1]. On estime que la prévalence des

Pour citer cet article : Napoléon B. Approches diagnostiques des tumeurs kystiques pancréatiques. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 844-850. doi : 10.1684/hpg.2019.1831

TKP va être de 0,5 % dans la tranche d'âge 40/49 ans, de 10 % pour les 60-69 ans et de 37 % chez les patients de plus de 80 ans. De même, les kystes de plus de 2 cm, que l'on considère de manière simpliste comme susceptibles de présenter un risque de malignité, sont présents chez 0,03 % des patients de 40 à 49 ans, 0,67 % des patients de 60-69 ans et chez près de 2,5 % des patients de plus de 80 ans. En même temps que cette prévalence était mise en évidence, l'évolution de la chirurgie pancréatique n'a pas abouti à une réduction de la mortalité ou de la morbidité. Dans un registre de patients opérés dans différents centres aux États-Unis, la mortalité était chiffrée à 6,6 % [1], ce qui correspond aux chiffres nationaux français. La morbidité majeure reste également très élevée, autour de 30 %.

/// Dix pour cent des gens dans la tranche d'âge 60-69 ans ont au moins un kyste pancréatique ///

Indépendamment des pseudo-kystes qui ne sont pas des réelles tumeurs, les TKP regroupent des lésions de divers pronostics. Certaines sont considérées comme sans risque de dégénérescence, comme les cystadénomes séreux (CS) qui ne requièrent ni chirurgie ni surveillance systématique, d'autres justifieront d'une chirurgie de principe comme les cystadénomes mucineux (CM), en particulier s'ils ont des nodules muraux ou une taille de plus de 4 cm. Enfin, certaines TKP pourront en fonction de leur taille et de différents critères être soit surveillées, soit opérées (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP) des canaux secondaires, tumeur neuroendocrine (TNE) kystique...).

Devant un kyste de découverte fortuite, l'hypothèse d'un pseudo-kyste est quasiment exclue de principe si le patient n'a jamais fait de poussée de pancréatite aiguë ou s'il n'a aucun signe clinique et radiologique de pancréatite chronique. L'immense majorité de ces kystes sont des TIPMP des canaux secondaires en particulier quand les lésions sont multiples et pour au moins certaines d'entre elles, communicantes. Il reste néanmoins autour de 10 % de situations où le diagnostic de TIPMP ne peut pas être retenu d'emblée. Si la chirurgie n'est pas indiquée d'emblée (patient symptomatique, lésion kystique associée à une masse tumorale tissulaire...), et si le patient est susceptible de tirer un bénéfice d'une chirurgie, des examens complémentaires seront nécessaires pour trancher quant à la nature de la TKP et pour adapter la conduite à tenir. C'est le caractère spécifique des examens qui s'avère important. Seule une grande spécificité diagnostique (> 95 %) permettra d'éviter une chirurgie ou une surveillance inadaptées.

/// Une grande spécificité diagnostique (> 95 %) permet d'éviter une chirurgie ou une surveillance inadaptées ///

La caractérisation des tumeurs kystiques pancréatiques est-elle simple sur la seule imagerie ?

Malgré les améliorations techniques des examens radiologiques ou de l'échoendoscopie, la spécificité de l'imagerie reste insuffisante [2, 3]. Longtemps les radiologues ont conservé les critères de Johnson décrit en 1988 pour différencier les CS (plus de six logettes de taille inférieure au centimètre), des CM (moins de six logettes, plus de 2 cm). Ces critères radiologiques sont obsolètes. Ils ne peuvent être au mieux considérés que comme des facteurs d'orientation. Même des critères décrits comme pathognomoniques comme la cicatrice centrale du CS en IRM, peuvent être pris en défaut (figure 1). Le seul facteur réellement spécifique est la présence d'une communication entre le kyste et le canal pancréatique principal qui fait alors conclure au diagnostic de TIPMP. Cet élément peut cependant être difficile à affirmer aussi bien en IRM qu'en échoendoscopie en particulier quand le canal est fin ou que le kyste est de grande taille et proche du canal pancréatique principal.

/// La communication entre le kyste et le canal pancréatique principal en IRM ou en échoendoscopie signe la TIPMP ///

D'autres critères peuvent orienter quant à la nature du kyste comme l'existence d'un épaissement pariétal asymétrique ou d'un nodule mural vascularisé. Une TKP à potentiel dégénératif devient alors très probable sans qu'il ne soit cependant possible de trancher formellement entre une lésion mucineuse ou une TNE kystique. Des méthodes diagnostiques morphologiques représentées par l'IRM, le scanner et l'échoendoscopie, aucune n'est à elle seule prépondérante sur les autres. Suivant les critères cherchés, c'est l'IRM et l'échoendoscopie (EE) qui sont néanmoins les plus pertinentes pour le diagnostic de nature d'une lésion kystique pancréatique, le scanner étant essentiellement utile pour détecter des calcifications ou des calculs et pour l'analyse du parenchyme quand la lésion kystique est déjà dégénérée.

L'analyse cytologique et biochimique du liquide est-elle assez spécifique de la nature du kyste ?

Plus récemment à partir de 2004 et de la publication de Brugge [4], le dosage d'antigène carcino-embryonnaire (ACE) s'est imposé comme un standard. Des méta-analyses publiées secondairement [5-7] faisaient ressortir deux niveaux assez discriminants : un ACE inférieur à 5 était censé avoir une spécificité de 95 % en faveur d'un pseudo-kyste ou d'un CS et un taux supérieur à 192 une spécificité de 89 % pour le diagnostic de lésion mucineuse. La cytologie effectuée dans le même temps avait une spécificité supérieure à 93 % mais avec une sensibilité

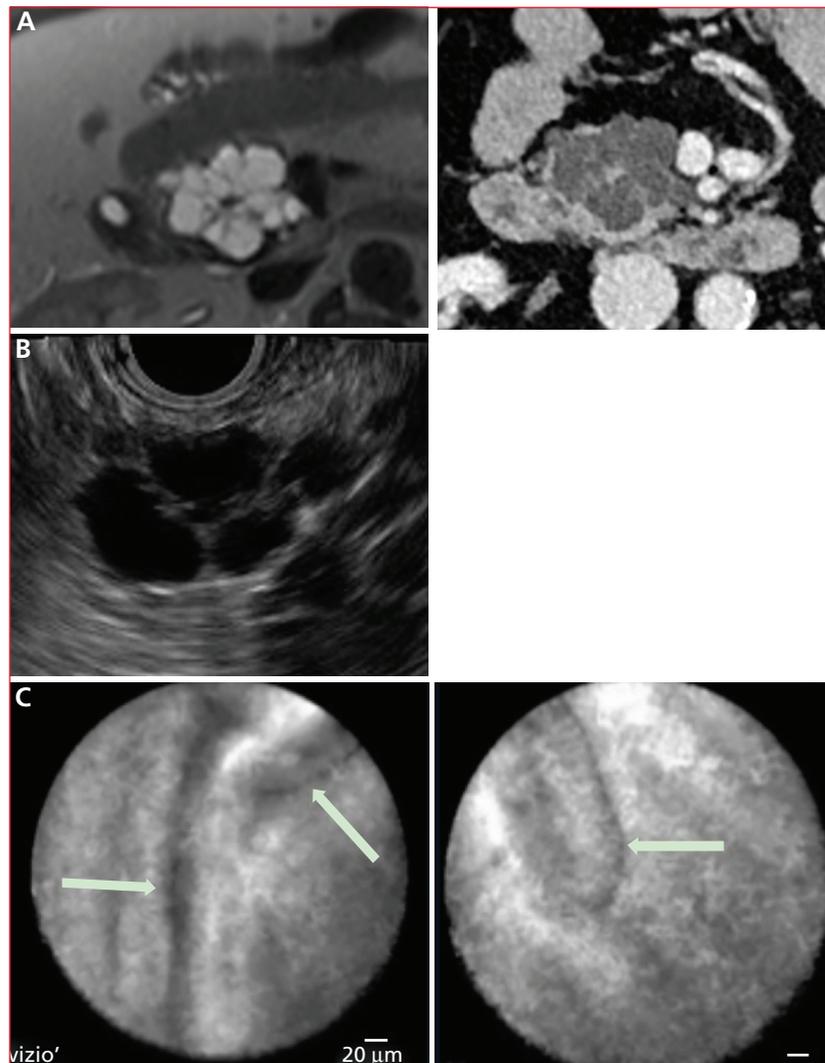


Figure 1 • A) Imagerie par résonance magnétique : lésion kystique de 4 cm avec multiples logettes, absence de communication, pas de calcification, pas de masse suspecte, pas d'anomalie du Wirsung, cicatrice centrale typique d'un cystadénome séreux. B) Échoendoscopie : multiples logettes avec microkystes, liquide anéchogène, pas d'épaississement de paroi. C) Microscopie confocale : papilles typiques de TIPMP (tumeur intracanalair papillaire et mucineuse du pancréas). Confirmation chirurgicale, deux ans plus tard.

limitée à 54 % [5]. Depuis ces publications, les données se sont très largement complétées. Pour ce qui est de la cytologie, la spécificité est restée stable sous réserve de l'expertise du médecin cytologiste. La sensibilité est plus faible si on se concentre sur les kystes restant de nature indéterminée après les examens morphologiques (20 % pour les CS). Pour l'ACE en revanche, les données complémentaires ont beaucoup pondéré l'efficacité du dosage [8]. Les TNE kystiques et au moins 5 % des lésions mucineuses présentent un ACE inférieur à 5, ce qui diminue d'autant la spécificité de ce seuil pour conclure à une lésion sans potentiel dégénératif. Pour ce qui est de la fourchette haute, d'autres seuils ont été proposés (400, 800) mais sans rendre l'ACE plus spécifique hormis aux dépens d'une baisse drastique de la sensibilité. Il a par ailleurs été montré que si le dosage

d'ACE était effectué dans différentes logettes du kyste ou dans la même logette mais à des dates différentes, le taux fluctuait de manière considérable pouvant passer en-dessus et en dessous du seuil de 192 censé être le plus discriminant [9]. Pour les autres dosages testés, seul le taux d'amylase a révélé un intérêt mais uniquement pour exclure un pseudo-kyste en cas de taux < 250 [6, 7]. Contrairement à certaines idées reçues, le taux d'amylase n'est pas corrélé à la communication et il peut être normal dans une TIPMP ou élevé dans un CS.

/// La cytologie est assez spécifique pour trancher sur la nature d'un kyste. Les dosages d'antigène carcino-embryonnaire et d'amylase ne sont qu'exceptionnellement décisifs ///

Toutes ces limites expliquent que les CS dont on connaît la bénignité sont encore souvent opérés à tort. Dans une grande étude internationale, la moitié des CS diagnostiqués dans les années 2011-2014 l'avaient été sur la pièce opératoire d'une chirurgie effectuée du fait d'un doute diagnostique [10].

Quels sont les tests évalués ces dernières années et quel est leur potentiel ?

Le string test

Il a été décrit initialement en 2009 mais c'est depuis la publication de Bick et Holl en 2015 [11] que ce test est réellement utilisé. Le principe est très simple et se base sur la viscosité du liquide des lésions mucineuses. Si en mettant une goutte de liquide non hémorragique entre deux doigts et qu'en écartant ceux-ci on obtient une colonne d'au moins un centimètre de longueur durant au moins une seconde, l'hypothèse d'une lésion mucineuse est hautement probable. Ce test a le mérite de sa simplicité et de sa grande spécificité chiffrée à 95 % pour le diagnostic de lésion mucineuse. Sa sensibilité est en revanche faible, inférieure à 50 %.

/// Un string test positif est très spécifique d'une lésion mucineuse ///

L'échoendoscopie de contraste

L'échoendoscopie de contraste a montré son intérêt pour différencier les différentes lésions solides, et en particulier les adénocarcinomes, des tumeurs endocrines et des nodules de pancréatite chronique. Son intérêt est moindre pour la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques. En effet, l'hypervascularisation des cloisons ou de la coque périphérique existe dans toutes les TKP [12]. Ce n'est que pour les pseudokystes, qu'il semble y avoir une différence avec des parois qui sont beaucoup moins vascularisées. L'échoendoscopie de contraste peut donc apporter une aide quand l'hypothèse d'un pseudo-kyste reste ouverte. Elle n'aura en revanche pas d'intérêt pour différencier les différentes TKP. Le principal intérêt de l'échoendoscopie de contraste réside dans le diagnostic différentiel entre du matériel inerte (mucus, sang) et un nodule tissulaire quand existe un épaississement pariétal faisant hésiter. Dans le cas d'un nodule tissulaire, des micro-bulles peuvent être visualisées dans les micro-vaisseaux alors qu'il n'y aura aucun écho dans le matériel inerte. Dans les différentes études les ayant comparés, l'échoendoscopie de contraste s'est ainsi toujours révélée plus sensible que l'échoendoscopie seule ou le scanner avec injection pour le diagnostic de nodule mural [13].

/// L'échoendoscopie de contraste est surtout utile pour différencier nodule mural et mucus ///

Le dosage du glucose

Dans une large étude publiée en 2018 [14], le taux de glucose intrakystique a été évalué pour 153 lésions kystiques avec une preuve histologique chirurgicale. La sensibilité d'un taux de glucose bas, inférieur à 50 ng/dL, pour faire le diagnostic de lésion mucineuse était de 92 % avec une spécificité moins bonne, aux alentours de 87 %, comparable à celle de l'ACE au seuil de 192. Le taux de glucose n'était par ailleurs pas assez spécifique pour conclure au diagnostic de CS puisqu'un taux supérieur à 51 ng/dL était également trouvé dans un pourcentage significatif des autres TKP. Au total, le glucose ne paraît pas apporter d'élément supplémentaire au dosage d'ACE.

Les techniques effectuées à travers une aiguille à ponction

Elles sont au nombre de trois : la kystoscopie, la microscopie confocale et la biopsie à l'aide d'une micro-pince. Elles se pratiquent lors d'une ponction sous EE en utilisant le canal interne d'une aiguille à ponction de gros calibre (19G). Le système est alors glissé en remplacement du stylet habituel.

• La kystoscopie

Elle est effectuée avec la sonde à fibre optique du premier système de cholédoscopie, Spyglass® (Boston Scientific, Natick, Mass, États-Unis) et une console spécifique. Elle permet d'avoir une vue optique de la face interne du kyste. Si les performances pour poser le diagnostic de lésion mucineuse sont supérieures à celles de l'ACE, elles sont comparables à celles du string test [15]. Cette technique n'a, à priori, pas d'avenir.

• La pince à biopsie Moray® (US Endoscopy, Mentor, OH, USA)

Elle permet d'effectuer des micro-prélèvements de la paroi, Elle peut être retirée et réinsérée dans l'aiguille. Les premiers cas ont été publiés en 2015 et 2016 mais c'est en 2018 et 2019 que plusieurs séries rétrospectives et une série prospective multicentrique américaine de 114 patients ont été publiées [16]. Dans cette série, le succès technique a été excellent, chiffré à 98 % (trois passages avec deux à trois « biopsies » à chaque fois), avec une histologie significative dans 83 % des cas mais un diagnostic de nature porté dans seulement 66 % des cas. La spécificité était excellente avec 100 % de résultats concordants entre le diagnostic posé par la biopsie et la pièce opératoire pour les 21 patients opérés avec biopsie positive. Dans deux cas, une dysplasie de haut grade sur TIPMP était mise en évidence à la biopsie alors qu'aucun élément anormal n'avait été

retenu en échoendoscopie. Le point négatif de cette étude est la morbidité de 11,6 % avec 6,3 % de saignements et 5,3 % de pancréatites aiguës. Ce dernier élément retient en particulier l'attention puisqu'il est le triple du chiffre de pancréatites aiguës induites par des ponctions avec une aiguille 19 G dans une large méta-analyse [17]. La diffusion large de cet examen reste donc à valider. En effet, si la morbidité pourrait probablement être réduite en diminuant le nombre de prélèvements par kyste, il y aurait vraisemblablement parallèlement une diminution de la performance diagnostique qui est déjà un peu décevante. Il est par ailleurs probable que celle-ci restera limitée par le faible matériel recueilli et par le caractère hétérogène de l'épithélium de certains TKP (CM, TIPMP et TNE kystique). Dans l'état actuel des connaissances, il paraît raisonnable de n'envisager ce type de prélèvement que dans les cas où l'impact thérapeutique serait fort et les autres techniques non contributives ou dans le cadre de protocole prospectif. L'étude française multicentrique à venir devrait apporter des éléments complémentaires.

/// La pince à biopsie intrakystique est prometteuse mais sa morbidité reste à évaluer ///

• La microscopie confocale

Elle est maintenant développée depuis plus de huit ans avec plus d'une dizaine d'études publiées dont au moins deux larges études prospectives [18, 19]. Elle utilise une sonde constituée de multiples fibres optiques et un laser spécifique (MaunaKéa technologie, Paris, France). Une injection de fluorescéine intraveineuse est nécessaire pour obtenir l'image d'une coupe du tissu examiné une cinquantaine de microns en dessous du plan de la surface. La définition est de l'ordre du micron. La description des images visibles dans les différents types de TKP a été largement publiée et validée aussi bien en corrélant les images à l'histologie habituelle de ces tumeurs que sur des études *ex vivo* [20]. Les performances dans les séries de plus de 100 patients sont excellentes avec un diagnostic porté dans 85 % des cas avec une spécificité de quasiment 100 % pour le diagnostic de CS et de lésion mucineuse [18, 19]. La sensibilité est également élevée, à plus de 90 % pour ces lésions. Pour le diagnostic de TNE kystique, la sensibilité est également excellente même si la spécificité est un peu diminuée car d'autres tumeurs kystiques rares (tumeur cystico-papillaire et lymphome kystique) peuvent donner des images comparables. Dans les différentes études ayant comparé la microscopie confocale au dosage d'ACE ou à l'échoendoscopie, les performances ont toujours été significativement supérieures. La morbidité de la technique paraît comparable à celle d'une ponction avec une aiguille 19 G pour le risque de pancréatite. Les saignements étaient exceptionnels et il n'y a pas eu d'autres effets secondaires décrits en particulier liés à l'injection de fluorescéine. L'impact sur le diagnostic et sur la prise en charge a été évalué [21]. Cinq experts du pancréas ont analysé les 206

cas de l'étude Contact en aveugle. Quand le résultat de la microscopie confocale était ajouté aux résultats de l'histoire clinique, de l'échoendoscopie et de l'analyse du liquide intrakystique (marqueurs tumoraux et cytologie), l'impact sur le diagnostic final et la prise en charge était significatif. Le diagnostic était modifié ou affiné dans 27 % des cas, les experts avaient un haut niveau de confiance passant de 62 à 83 % des cas, l'accord inter-observateur progressait de 0,45 à 0,70 avec une concordance entre les 5 experts passant de 29 % à 61 % des cas. De la même manière, la prise en charge était significativement différente dans 28 % de cas, l'accord inter-observateur augmentait (0,36 à 0,64) ainsi que le pourcentage de cas où tous les experts étaient concordants (30 % à 54 %).

/// La microscopie confocale est très spécifique pour le diagnostic de cystadénome séreux et de lésion mucineuse ///

• Le dosage des marqueurs moléculaires

La technique est basée sur l'extraction et l'amplification de l'ADN cellulaire présent dans le liquide intrakystique. Les mutations de l'ADN qui sont trouvées varient suivant le type de TKP. La technique de séquençage la plus récente (NGS) présente l'avantage d'une importante sensibilité pour la détection de l'ADN permettant de réduire le volume requis à quelques gouttes. Dans une série prospective sur plus de 600 patients [22], l'étude de l'ADN était possible dans 93 % des cas alors que l'étude de l'ACE n'était possible que dans 72 % des cas et que la cytologie n'était contributive que dans 40 % des cas. Les performances pour le diagnostic de lésion mucineuse étaient excellentes en cas de présence de mutation *KRAS* et/ou *GNAS* avec une spécificité de 100 % et une sensibilité de 89 %. Comme pour la microscopie confocale le diagnostic de TIPMP était plus facile à porter que celui de CM. Un peu plus décevante était la présence d'allèles mutants du gène *VHL* qui n'était finalement pas aussi spécifique du diagnostic de CS qu'initialement décrit. D'autres mutations étaient trouvées avec une excellente spécificité en cas de dysplasie de haut grade ou d'adénocarcinome sur lésion mucineuse. Cette recherche pourrait à l'avenir devenir une méthode de référence pour trancher quant à la nécessité de chirurgie dans un groupe de patients sélectionnés.

/// Les mutations *KRAS* et/ou *GNAS* de l'ADN intrakystique sont très spécifiques d'une lésion mucineuse ///

À quand une large diffusion de ces techniques ?

La problématique du coût existe pour toutes ces techniques. Rapportées à l'examen, elles sont assez

TABLEAU 1 • Critères diagnostiques ayant une spécificité supérieure à 95 %.

Critères	Diagnostic
1) clinique :	
– absence d’antécédent de pancréatite aiguë et de signe de pancréatite chronique	TKP (pseudo-kyste exclu)
2) iconographiques :	
– lésion tissulaire associée au kyste en scanner et/ou IRM et/ou EE	Tumeur dégénérée
– communication formelle avec le canal pancréatique principal en IRM et/ou EE	TIPMP
3) ponction :	
– string test positif	Kyste mucineux (TIPMP, CM)
– amylase intrakystique < 250	TKP (pseudo-kyste exclu)
– cytologie positive dans des mains expertes	Nature d’une TKP (non spéc. pour KP)
– microscopie confocale typique	CS, kyste mucineux (CM, TIPMP)
– mutation <i>KRAS</i> et/ou <i>GNAS</i> dans l’ADN intrakystique	Kyste mucineux
– biopsie positive à la pince Moray	Nature d’une TKP (non spéc. pour KP)

CM : cystadénome mucineux ; CS : cystadénome séreux ; KP : kyste pancréatique ; TIPMP : tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas ; TKP : tumeur kystique pancréatique.

comparables avec un coût entre 500 et 700 euros par patient. Le calcul médico-économique effectué avec la microscopie confocale montre que, même à ce coût, on note un bénéfice à l’utiliser en limitant le risque de chirurgie inutile des CS [23]. Il reste également à améliorer la problématique de l’apprentissage, en particulier pour la microscopie confocale, pour permettre une plus large diffusion de la méthode.

Au total, on assiste ces dernières années à l’apparition de techniques qui complètent l’arsenal diagnostique des lésions kystiques pancréatiques. Leur utilisation permet de baser la caractérisation des TKP sur des critères suffisamment spécifiques (*tableaux 1 et 2*) pour limiter au maximum le risque d’erreur. On peut en attendre une meilleure prise en charge que ce soit une réduction de la chirurgie et de la surveillance inutiles des CS ou un défaut de surveillance de certaines TIPMP. Cela permettra enfin de mieux ajuster les recommandations de surveillance aux seules TIPMP [1, 24].

TABLEAU 2 • Critères diagnostiques insuffisamment spécifiques pour conclure.

Tous les critères radiologiques ou échodopographiques basés sur la taille, le nombre ou la taille des logettes, la présence d’une cicatrice centrale ou de calcifications...
Antigène carcino-embryonnaire (ACE) et glucose (quel que soit le résultat), amylase > 250
Allèles mutants du gène <i>VHL</i> dans l’ADN intrakystique
Microscopie confocale, cytologie, biopsie intrakystique... pour le diagnostic de pseudo-kyste

→ TAKE HOME MESSAGES

- Dix pour cent des gens dans la tranche d’âge 60-69 ans ont au moins un kyste pancréatique. Il a 1 fois sur 15 une taille supérieure à 2 cm.
- Une caractérisation la plus spécifique possible de la nature du kyste est indispensable. Seule une quasi-certitude de diagnostic permettra d’éviter une prise en charge inadaptée.
- Le seul élément morphologique réellement spécifique est une communication indiscutable entre le kyste et le canal pancréatique principal en imagerie par résonance magnétique ou en échodopographie. Il signe la tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas.
- Des analyses du liquide de kyste, seule la cytologie est assez spécifique pour trancher sur la nature d’un kyste. Les dosages d’antigène carcino-embryonnaire (ACE), glucose et amylase ne sont qu’exceptionnellement décisifs.
- Le string test, la microscopie confocale et le dosage d’ADN intrakystique s’avèrent les plus spécifiques pour le diagnostic de lésion mucineuse.
- La microscopie confocale affirme le diagnostic de cystadénome séreux.
- La pince à biopsie intrakystique est prometteuse mais sa morbidité reste à évaluer.

 Liens d'intérêts :

l'auteur déclare les liens d'intérêts suivants : participation à des essais clinique en qualité d'investigateur principal : MaunaKéa technologies, Boston ; en qualité de co-investigateur : MaunaKéa Technologies, Boston, Olympus ; interventions ponctuelles : MaunaKéa Technologies, Boston.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1 • Vege SS, Ziring B, Jain R, Moayyedi P. Clinical Guidelines Committee ; American Gastroenterology Association. American gastroenterological association institute guideline on the diagnosis and management of asymptomatic neoplastic pancreatic cysts. *Gastroenterology* 2015 ; 148 (4) : 819-822.

2 • Lu X, Zhang S, Ma C, *et al.* The diagnostic value of EUS in pancreatic cystic neoplasms compared with CT and MRI. *Endosc. Ultrasound* 2015 ; 4(4) : 324-9.

3 • Lee HJ, Kim MJ, Choi JY, *et al.* Relative accuracy of CT and MRI in the differentiation of benign from malignant pancreatic cystic lesions. *Clin Radiol* 2011 ; 66(4) : 315-21.

4 • Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, *et al.* Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology* 2004 ; 126(5) : 1330-6.

5 • Thornton GD, McPhail MJ, Nayagam S, *et al.* Endoscopic ultrasound guided fine needle aspiration for the diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A meta-analysis. *Pancreatol* 2013 ; 13(1) : 48-57.

6 • van der Waaij LA, van Dullemen HM, Porte RJ. Cyst fluid analysis in the differential diagnosis of pancreatic cystic lesions: A pooled analysis. *Gastrointest Endosc* 2005 ; 62(3) : 383-9.

7 • Park WG-U, Mascarenhas R, Palaez-Luna M, *et al.* Diagnostic Performance of Cyst Fluid Carcinoembryonic Antigen and Amylase in Histologically Confirmed Pancreatic Cysts. *Pancreas* 2011 ; 40(1) : 42-5.

8 • Gaddam S, Ge PS, Keach JW, *et al.* Suboptimal accuracy of carcinoembryonic antigen in differentiation of mucinous and nonmucinous pancreatic cysts: Results of a large multicenter study. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 82(6) : 1060-9.

9 • Nakai Y, Iwashita T, Shinoura S, *et al.* Role of serial EUS-guided FNA on pancreatic cystic neoplasms : a retrospective analysis of repeat carcinoembryonic antigen measurements. *Gastrointest Endosc* 2016 ; 84(5) : 780-4.

10 • Jäis B, Rebours V, Malleo G, *et al.* Serous cystic neoplasm of the pancreas: A multinational study of 2622 patients under the auspices of the International Association of Pancreatology and European Pancreatic Club (European Study Group on Cystic Tumors of the Pancreas). *Gut* 2016 ; 65(2) : 305-12.

11 • Bick BL, Enders FT, Levy MJ, *et al.* The string sign test for the diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Endoscopy* 2015 ; 47(7) : 626-631.

12 • Hocke M, Cui XW, Domagk D, *et al.* Pancreatic cystic lesions: The value of contrast-enhanced endoscopic ultrasound to influence the clinical pathway. *Endosc Ultrasound* 2014 ; 3(2) : 123-30.

13 • Harima H, Kaino S, Shinoda S, *et al.* Differential diagnosis of benign and malignant branch duct intraductal papillary neoplasm using contrast-enhanced endoscopic ultrasonography. *World J Gastroenterol* 2015 ; 21(20) : 6252-60.

14 • Carr RA, Yip-Schneider MT, Simpson RE, *et al.* Pancreatic cyst fluid glucose: Rapid, inexpensive, and accurate diagnosis of mucinous pancreatic cysts. *Surgery* 2018 ; 163(3) : 600-605.

15 • Nakai Y, Iwashita T, Park DH, *et al.* Diagnosis of pancreatic cysts: EUS-guided, through-the-needle confocal laser-induced endomicroscopy and cystoscopy trial : DETECT study. *Gastrointest Endosc* 2015 ; 81(5) : 1204-14.

16 • Yang D, Trindade AJ, Yachimski P, *et al.* Histologic analysis of endoscopic ultrasound-guided through the needle microforceps biopsies accurately identifies mucinous pancreas cysts. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019 ; 17(8) : 1587-1596.

17 • Zhu H, Jiang F, Zhu J, *et al.* Assessment of morbidity and mortality associated with endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration for pancreatic cystic lesions: A systematic review and meta-analysis. *Dig Endosc* 2017 ; 29(6) : 667-75.

18 • Napoléon B, Palazzo M, Lemaistre AI, *et al.* Needle-based confocal laser endomicroscopy of pancreatic cystic lesions: A prospective multicenter validation study in patients with definitive diagnoses. *Endoscopy* 2019 ; 51(9) : 825-35.

19 • Krishna SG, Hart PA, Malli A, *et al.* Endoscopic ultrasound-guided confocal laser endomicroscopy increases accuracy of differentiation of pancreatic cystic lesions. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019. Doi : 10.1016/j.cgh.2019.06.010.[Epub ahead of print].

20 • Napoléon B, Lemaistre AI, Pujol B, *et al.* In vivo characterization of pancreatic cysts by needle-based confocal laser endomicroscopy (nCLE): proposition of a comprehensive nCLE classification confirmed by an external retrospective evaluation. *Surg Endosc* 2016 ; 30(6) : 2603-12.

21 • Palazzo M, Sauvanet A, Gincul R, *et al.* Impact of needle-based confocal laser endomicroscopy on the therapeutic management of single pancreatic cystic lesions. *Surg Endosc* 2019. doi.org/10.1007/s00464-019-07062-9. [Epub ahead of print].

22 • Singhi AD, Nikiforova MN, Fasanella KE, *et al.* Preoperative GNAS and KRAS testing in the diagnosis of pancreatic mucinous cysts. *Clin Cancer Res* 2014 ; 20(16) : 4381-4389.

23 • Le Pen C, Palazzo L, Napoléon B. A health economic evaluation of needle-based confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of pancreatic cysts. *Endosc Int Open* 2017 ; 5(10) : E987-95.

24 • Tanaka M, Fernández-del Castillo C, Adsay V, *et al.* International Association of Pancreatology. International consensus guidelines 2012 for the management of IPMN and MCN of the pancreas. *Pancreatol* 2012 ; 12(3) : 183-97.