

Traitement des pancréatites auto-immunes

Treatment of autoimmune pancreatitis

Vinciane Rebours
Philippe Lévy

Hôpital Beaujon, Service de pancréatologie et gastroentérologie, Centre de référence des maladies rares du pancréas, PaRaDis, Université Paris 7, 100 boulevard du Général Leclerc, 92110 Clichy

@ Correspondance : V. Rebours
vinciane.rebours@aphp.fr

▼ Résumé

La pancréatite auto-immune (PAI) regroupe deux entités distinctes (types 1 et 2) d'un point de vue clinique, biologique et *a priori* physiopathologique. L'histoire naturelle des PAI de types 1 et 2 est différente ainsi que les risques de récurrence en cas de traitement initial. Ce taux est estimé à plus de 30 % pour les PAI de type 1 et à moins de 10 % pour les PAI de type 2. Plus de 50 % des récurrences apparaissent au cours de la première année après corticothérapie initiale, les trois quarts dans les deux années et plus de 90 % dans les trois ans. La corticothérapie est le traitement de référence pour induire la rémission. Le traitement de référence d'entretien ou des récurrences est le rituximab (anticorps anti-CD20). L'essentiel des indications de traitement est la présence de symptômes : ictère, douleur chronique, pancréatite aiguë récidivante. La majorité des propositions thérapeutiques ne reposent pas sur des données scientifiques solides et ne sont pour la plupart que des recommandations d'experts. Il n'est pas fait de différence dans les traitements d'attaque et/ou d'entretien selon le type de PAI, ce qui est probablement incorrect. Il manque encore des études permettant de répondre à de nombreuses questions en suspens : les meilleures indications de traitement ; les facteurs de risque de récurrence ; faut-il intensifier le traitement de la maladie à IgG4 malgré l'absence de symptômes ; faut-il traiter les PAI de type 2 selon les mêmes modalités que les MICI...

• **Mots clés** : pancréatite auto-immune, cholangite, corticoïdes, rituximab, immunosuppresseurs

▼ Abstract

Autoimmune pancreatitis (AIP) includes 2 distinct entities (types 1 and 2) with clinical, biological and physiopathological status. The natural history of AIP type 1 and 2 is different, as is the risk of recurrence in case of initial treatment. This rate was estimated at more than 30 % for AIP type 1 and less than 10% for AIP type 2. More than 50% of recurrences appear in the first year after initial corticosteroid treatment, the three quarters in two years and >90% within three years. Corticotherapy is the gold standard treatment for inducing remission. The reference treatment for maintenance or recurrence is rituximab (CD20 anti-body). The main indications for treatment are the presence of symptoms, as jaundice, chronic pain, and recurrent acute pancreatitis. The majority of therapeutic proposals is not based on evidenced scientific data and is only expert recommendations for the most part. There is no difference of treatments depending on the type of AIP. This is probably incorrect. Studies are still missing to address many outstanding issues: best indications for treatment; risk factors for relapse; indications for intensifying treatment in IgG4 disease treatment despite the absence of symptoms...

• **Key words**: autoimmune pancreatitis, cholangitis, steroid therapy, rituximab, immunomodulators

Pour citer cet article : Rebours V, Lévy P. Traitement des pancréatites auto-immunes. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 376-382. doi : 10.1684/hpg.2019.1769

La pancréatite auto-immune (PAI) est une forme particulière et rare de pancréatite dont le diagnostic stricto sensu repose sur des critères histologiques [1]. Depuis 2011 et la publication des critères diagnostiques internationaux de consensus (international consensus diagnostic criteria, ICDC), cette entité est séparée en deux formes distinctes : la pancréatite auto-immune de type 1 et de type 2 [1, 2]. La PAI de type 1 s'inscrit comme une manifestation pancréatique de la maladie à IgG4 [3]. Les caractéristiques histologiques sont la présence d'un infiltrat lympho-plasmocytaire, d'une fibrose storiforme et de veinulites oblitérantes. La PAI de type 2 est une entité indépendante, associée dans 20 à 30 % des cas à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Les caractéristiques histologiques sont la présence d'un infiltrat inflammatoire sévère avec de nombreux polynucléaires neutrophiles mimant la présence d'abcès intrapancréatiques et la présence d'une lésion caractéristique, la GEL (*Granulocytes Epithelial Lesion*) [1]. La présentation clinique des PAI de types 1 et 2 est différente, avec pour conséquence une prise en charge différente.

La pancréatite auto-immune de type 1 s'inscrit comme une manifestation pancréatique de la maladie à IgG4

La pancréatite auto-immune de type 2 est une entité indépendante, associée dans 20 à 30 % des cas à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin

Pancréatite auto-immune de type 1 ou de type 2

La PAI de type 1 se manifeste principalement chez les hommes dans 80 % des cas, âgés de plus de 50 à 60 ans. Les symptômes révélateurs peuvent être un ictère obstructif secondaire à une masse pancréatique céphalique ou la présence d'une cholangite (intrapancréatique ou diffuse de l'arbre biliaire). Les autres symptômes peuvent être une altération franche de l'état général avec décompensation d'un diabète, anorexie, perte de poids, mimant ainsi un adénocarcinome pancréatique. Dans le cadre de la maladie à IgG4, une atteinte d'autres organes, synchrone ou métachrone, est présente dans plus de 50 % des cas. Le patient peut donc présenter des symptômes relatifs à ces atteintes extrapancréatiques : syndrome sec, syndrome de Mikulicz, thyroïdite de Riedel, syndrome néphrétique, pneumopathie interstitielle, adénopathies... [3-5].

La pancréatite auto-immune de type 1 se manifeste principalement chez les hommes dans 80 % des cas, âgés de plus de 50 à 60 ans

La PAI de type 2 se manifeste principalement par une pancréatite aiguë, isolée et bénigne. Le sex-ratio est de un, l'âge d'apparition des symptômes est d'environ 40 ans. Vingt à 30 % des patients ont une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) associée. Le taux d'IgG4 sérique est normal. Faire le diagnostic peut être complexe. Il est rare d'obtenir une preuve histologique après ponction pancréatique et mise en évidence d'une GEL. Il repose ainsi sur l'association de critères morphologiques, radiologiques, la présence d'une MICI associée et la réponse au traitement par corticoïdes (critères ICDC) [1, 2, 4, 5].

La pancréatite auto-immune de type 2 se manifeste principalement par une pancréatite aiguë, isolée et bénigne, avec un sex-ratio équilibré, à un âge d'apparition d'environ 40 ans

Ces deux entités sont distinctes d'un point de vue clinique et physiopathologique. L'histoire naturelle des PAI de types 1 et 2 est différente ainsi que les risques de récurrence en cas de traitement initial. Ce taux est estimé à plus de 30 % pour les PAI de type 1, et est significativement plus élevé que le taux de récurrence des PAI de type 2 estimé à moins de 10 % en fonction des études [6]. On peut donc s'interroger sur les traitements à proposer et les distinctions à faire en fonction du type de PAI. Les questions à poser sont :

- les indications thérapeutiques ;
- le traitement d'induction afin d'induire une rémission : les modalités d'administration (posologie et durée), les effets secondaires ;
- les indications d'un traitement d'entretien ;
- le traitement des récurrences en fonction de leur type et de leur nombre ;
- les effets secondaires des immuno-modulateurs ;
- le traitement des complications de la pancréatite auto-immune : insuffisance pancréatique exocrine, diabète...

Les risques de récurrence en cas de traitement initial sont de plus de 30 % pour les pancréatites auto-immunes de type 1 et de moins de 10 % pour les pancréatites de type 2

Des experts internationaux ont publié en 2017 des recommandations pour le traitement de la PAI [7]. Ces recommandations peuvent être débattues car il n'est pas fait de distinction entre types 1 et 2. De plus, les différents traitements, notamment immunosuppresseurs, ne sont pas disponibles dans tous les pays, il convient donc d'adapter ses recommandations aux possibilités thérapeutiques françaises.

Quelles sont les indications d'un traitement en cas de pancréatite auto-immune ?

Sur l'ensemble des études publiées, environ 10 à 25 % des patients ont une résolution spontanée des symptômes sans traitement médical (corticothérapie ou immunosuppresseur) ou interventionnel de type endoscopique ou chirurgical [6, 8]. Une attitude attentiste semble donc appropriée pour une grande part de patients. On peut cependant s'interroger sur le devenir d'une absence de traitement au long cours chez les patients non symptomatiques mais pour lesquels persistent des phénomènes inflammatoires. La société japonaise de gastro-entérologie a recommandé une corticothérapie chez les patients avec PAI symptomatique, c'est-à-dire avec :

- un ictère obstructif ;
- une douleur abdominale ;
- une douleur de type pancréatique ;
- ou l'atteinte d'autres organes [9].

Mais le consensus international pour le traitement de la maladie à IgG4 a recommandé une corticothérapie pour des lésions infracliniques pouvant mener à une défaillance et une insuffisance sévère d'organe, irréversible [10].

Les indications recensées étaient :

- aortite ;
- fibrose rétropéritonéale ;
- atteinte proximale de la voie biliaire ;
- néphrite tubulo-interstitielle ;
- pachyméningite ;
- péricardite ;
- et pancréatite.

Ainsi une PAI de type 1 (même sans symptôme) devait justifier un traitement pour limiter le risque d'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et de diabète.

/// Une attitude attentiste semble appropriée pour une grande part de patients puisque 10 à 25 % des patients ont une résolution spontanée des symptômes sans traitement ///

Les experts internationaux en 2017 (pour le traitement de la PAI) ont proposé de traiter les patients symptomatiques : ictère obstructif, douleurs abdominales, douleurs postérieures dites pancréatiques, atteinte d'organes extrapancréatiques dont notamment une cholangite diffuse. Les experts ont recommandé également le traitement de patients asymptomatiques en cas de persistance d'une masse pancréatique en imagerie ou de persistance d'anomalies des tests hépatiques (cholestase, cytolysse) en cas de cholangite à IgG4 associée [7, 11].

/// Il est proposé de traiter les patients symptomatiques : ictère obstructif, douleurs abdominales, douleurs postérieures dites pancréatiques, atteinte d'organes extrapancréatiques dont notamment une cholangite diffuse ///

Les points à débattre, les questions en suspens

Faut-il vraiment traiter les patients en cas de masse pancréatique non symptomatique ? La réponse est a priori négative. Le seul intérêt de ce traitement est de ne pas omettre un cancer du pancréas si le doute persiste. Le traitement aura une vertu non pas clinique mais diagnostique. Il convient alors de refaire une imagerie en coupe (TDM ou IRM) dans les 15 à 21 jours afin de confirmer la disparition de la masse de nature non univoque [12, 13].

Une IPE ou un diabète sont-ils considérés comme une manifestation clinique de la PAI et justifie-t-il l'introduction d'un traitement ? L'IPE et le diabète sont les marqueurs d'une atteinte pancréatique, soit déjà constituée et irréversible, soit signe d'une maladie évolutive, d'une inflammation. L'intérêt d'un traitement pourrait se poser dans la deuxième situation. La littérature ne permet pas de répondre. Dans notre centre, nous ne traitons pas les PAI pour IPE ou diabète, cependant des études seraient à mener pour justifier cette attitude.

Un traitement d'induction est-il justifié chez les patients asymptomatiques afin de limiter le risque d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine à long terme ? Les experts (pour le traitement de la maladie à IgG4) en 2015 le recommandaient (cf. supra) [10]. Il n'y a pas de données fiables sur l'histoire naturelle des PAI qui le justifient à ce jour [6, 8].

Quel traitement d'induction proposer en cas de pancréatite auto-immune ?

La corticothérapie est le traitement de référence pour l'induction de la rémission pour toutes PAI de type 1 ou 2, actives non traitées (en dehors de contre-indications rares aux corticoïdes). La corticothérapie permet des taux de rémission très élevés proches de 100 % dans toutes les études asiatiques, européennes ou internationales [6, 8]. Dans une étude internationale de 2013 [6], on notait une mise en rémission dans 99 % des cas des PAI type 1 et 92,3 % pour les PAI type 2. Un traitement rapide permet d'induire une rémission complète avec peu d'effets secondaires et de complications à long terme dans tous les cas et surtout en cas d'atteinte d'organes extrapancréatiques avec défaillance d'organe comme une insuffisance rénale... Dans les cas réfractaires, il a été proposé un traitement d'attaque par méthylprednisolone 500 mg

× 3/jour pendant deux sessions de 4 jours [14, 15]. Dans les rares cas de cortico-résistance ne permettant pas d'induire une rémission ou de contrôler la maladie, il est proposé d'ajouter un traitement immunosuppresseur par rituximab [10]. Les autres immunomodulateurs (aziathroprine, méthotrexate...) n'ont pas démontré leur capacité à induire une rémission en monothérapie.

/// La corticothérapie est le traitement de référence pour l'induction de la rémission pour toutes pancréatites de type 1 ou 2, actives non traitées ///

Quelles sont les modalités d'administration de la corticothérapie ?

L'ensemble des recommandations (japonaises ou internationales pour la PAI ou pour la maladie à IgG4) préconise la prise orale de prednisolone entre 0,6 à 1 mg/kg/j de deux à quatre semaines afin d'induire la rémission puis de diminuer progressivement les doses. De hautes doses (40 mg/jour) permettent une rémission rapide, a contrario de doses basses, de moins de 20 mg/jour. C'est pourquoi un minimum de 20 mg/jour est nécessaire au traitement d'attaque [7, 9, 10].

Après deux à quatre semaines de traitement à pleine dose, une décroissance est recommandée. Les schémas varient en fonction des études, de 5 à 10 mg par semaine. La conférence d'experts de 2017 préconise une diminution de 5 à 10 mg toutes les unes à deux semaines jusqu'à la dose de 20 mg puis de faire une décroissance de 5 mg toutes les deux semaines. Un autre schéma possible est un traitement de 40 mg/jour pendant quatre semaines suivi d'une diminution de 5 mg par semaine. Il est recommandé que la durée totale de traitement soit au minimum de douze semaines. Les traitements d'induction très courts, de moins de quatre semaines, ne sont pas à faire car pourrait majorer le risque de récurrence [16].

En cas de cholangite associée, faut-il proposer un drainage biliaire endoscopique en parallèle ?

En raison de la très grande efficacité de la corticothérapie et de sa rapidité d'action, il n'est pas indiqué de drainer les voies biliaires. La mise en place d'une prothèse ne permet pas de diminuer les doses de corticoïdes administrés et n'augmente pas le pourcentage de rémission complète. Il est cependant important de sensibiliser le patient. Toute fièvre (notamment dans les 15 jours après le début du traitement) doit conduire à une consultation en urgence en raison du risque d'angiocholite.

La seule indication d'un drainage endoscopique biliaire est la suspicion d'un cholangiocarcinome, permettant

ainsi la réalisation d'un brossage à visée diagnostique [17].

/// La seule indication d'un drainage endoscopique biliaire est la suspicion d'un cholangiocarcinome, permettant ainsi la réalisation d'un brossage à visée diagnostique ///

Quand et comment évaluer l'efficacité du traitement ?

Il est impératif de contrôler précocement l'efficacité du traitement à double titre : 1) en cas de masse pancréatique d'origine non univoque afin de ne pas omettre un adénocarcinome du pancréas. Les lésions morphologiques doivent disparaître complètement en 15 à 21 jours après l'introduction de la corticothérapie. Une évaluation clinique n'est pas suffisante car la corticothérapie peut induire une véritable réponse clinique même en cas d'adénocarcinome pancréatique. L'évaluation doit donc être clinique, biologique et morphologique ; 2) les anomalies du bilan hépatique doivent se normaliser complètement en cas de cholangite à 15 ou 21 jours de traitement. Selon l'étude de Yukutake et al., on notait 83,3 % de normalisation du bilan hépatique à 15 jours et 100 % à 21 jours [13].

/// En cas de masse pancréatique d'origine non univoque, les lésions morphologiques doivent disparaître complètement en 15 à 21 jours après l'introduction de la corticothérapie ///

Quelles recommandations spécifiques donner au patient ?

Le patient doit être impérativement informé du risque de dérégulation du contrôle glycémique après introduction de la corticothérapie. Deux situations peuvent être observées :

- en cas de diabète sous-jacent, une normalisation ou une diminution paradoxale des besoins en insuline. Cette amélioration est liée à l'effet anti-inflammatoire des corticoïdes améliorant ainsi la fonction endocrine pancréatique ;
- en l'absence de diabète initial, l'apparition d'un diabète nécessitant parfois de façon transitoire une insulinothérapie.

Y a-t-il une place pour un traitement d'entretien ?

De nombreux experts asiatiques proposent un traitement d'entretien par corticoïdes de 2,5 à 7,5 mg/jour en

monothérapie pour une durée totale de trois ans. Cette attitude repose sur des essais thérapeutiques asiatiques qui ont montré une diminution du nombre de récurrences en cas de traitement d'entretien (23 % de récurrence dans le groupe traitement d'entretien versus 34 % sans traitement d'entretien) [18]. Cependant, les traitements d'entretien ne permettent pas d'annuler tout risque de récurrence en contrepartie d'effets secondaires d'une corticothérapie au long cours. Dans une étude internationale rétrospective, la majorité des récurrences était constatée chez les patients sans traitement d'entretien (67 % versus 18 %) [8]. Les experts proposent de pas faire de traitement d'entretien en cas d'activité modérée de la maladie (atteinte pancréatique isolée sans autre atteinte d'organe avec normalisation du taux d'IgG4 sérique) mais de discuter un traitement au long cours par corticoïdes, immunosuppresseur ou rituximab chez les patients avec atteinte diffuse pancréatique, absence de normalisation des IgG4 sériques ou atteinte pluri-organique (> 2) [19, 20].

/// Les experts proposent de discuter un traitement au long cours par corticoïdes, immunosuppresseur ou rituximab chez les patients avec atteinte diffuse pancréatique, absence de normalisation des IgG4 sériques ou atteinte pluri-organique ///

La véritable question est de savoir quels sont les patients qui pourraient bénéficier d'un traitement d'entretien, c'est-à-dire les patients à haut risque de récurrence. Il n'y a pas d'études claires permettant de répondre car la physiopathologie de ces deux entités reste encore mal connue. Cependant, de la littérature se dégagent quelques facteurs de risque : une atteinte diffuse de la glande pancréatique, une cholangite proximale de la voie biliaire principale, au moins deux atteintes d'organes dans la maladie IgG4, un taux d'IgG4 sérique supérieur à quatre fois la normale avant traitement et, enfin, la persistance d'un taux d'IgG4 sérique élevé après traitement d'attaque [7].

Selon les études, plus de 50 % des récurrences apparaissent au cours de la première année après corticothérapie, 75 % au cours des deux années et plus de 90 % dans les trois ans. Plus d'un tiers des patients qui ont une PAI de type 1 auront au moins un épisode de récurrence contre 9 % pour les PAI de type 2 [6, 8].

Comment traiter les récurrences ?

Ces propositions ne reposent pas toutes sur des données scientifiques solides et sont pour la plupart des recommandations d'experts.

Si la récurrence apparaît à distance (pas de délai précisé) de la corticothérapie initiale, une deuxième corticothérapie peut être faite. Raisonnablement, un délai d'un an peut

être proposé. Si la récurrence apparaît à moins d'un an de la corticothérapie, un traitement par immunosuppresseur ou rituximab doit être débuté. Le rituximab n'étant pas disponible dans tous les pays, peu d'études sont accessibles sur son efficacité. La littérature rapporte essentiellement l'efficacité des thiopurines (azathioprine, 6-mercaptopurine), mycophénolate mofétil et méthotrexate [21]. À noter que l'utilisation de thiopurines nécessite un overlap de six à huit semaines avec le traitement par corticoïdes. L'étude internationale rétrospective a montré un succès de 85 % des cas pour le maintien de la rémission. Cependant, de nombreux effets secondaires (bien connus des patients avec MICI) sont rapportés. Dans la cohorte prospective française de patients avec MICI, un risque de maladie lymphoproliférative en cas de prise de thiopurines était évalué à 5,28 (2,01-13,9), notamment chez les hommes de plus de 65 ans, ce qui est le profil des patients avec PAI de type 1 [22]. C'est pourquoi l'azathioprine et autres thiopurines ne doivent pas être privilégiés comme traitement d'entretien.

Récemment, le rituximab (anticorps anti-CD20) a également été utilisé avec succès notamment par l'équipe américaine de la Mayo Clinic [19]. Peu de données sont disponibles en pratique mais ces résultats montrent un fort taux de succès pour cette molécule. Il existe un rationnel physiopathologique fort quant à l'utilisation de cet anticorps monoclonal anti-CD20, permettant une déplétion d'une population de lymphocytes B CD20+. Il est démontré que des plasmablastes clonaux spécifiques de la maladie avec un précurseur CD20+, sont diminués après son administration, de même que plusieurs lignées de lymphocytes T CD4+ avec un rôle prouvé dans la maladie à IgG4 [23-25].

Les taux de succès évalués sont toujours supérieurs à 90 %, et aucun effet indésirable n'a été rapporté dans les séries publiées. Ce traitement semblerait plus adapté que l'azathioprine, et doit être le traitement de choix chez les patients avec une maladie récidivante, ou cortico-résistante, comme suggéré par la dernière conférence d'experts. Son efficacité est rapide en 10 à 15 jours. Il permet l'induction et le maintien de la rémission. Dans l'article princeps américain, il était administré à la dose de 375 mg/m²/semaine, pendant quatre semaines consécutives. Un traitement d'entretien tous les trois mois avait été fait [19].

Dans notre unité, nous proposons un protocole différent : l'administration de rituximab en deux injections (J1 et J15), 1 000 mg/injection. Il n'est pas proposé de traitement d'entretien systématique mais uniquement en fonction de signes de récurrence : cliniques (ictère, douleur...) ou biologiques (cholestase, ictère, insuffisance rénale...).

À noter que les experts internationaux proposent un traitement par rituximab en cas d'élévation du taux sérique d'IgG4 sans symptôme associé ; cette attitude peut être largement discutée et n'est pas une pratique faite dans notre unité de soins.

Faut-il dissocier pancréatite de type 1 et PAI de type 2 ?

Comme dit précédemment, la physiopathologie entre PAI de types 1 et 2 est probablement différente. Le rituximab est-il l'immunomodulateur le plus approprié pour les PAI type 2 ? Il n'y a pas de gold standard et l'ensemble des traitements permettant de limiter l'usage des corticoïdes au long cours doit être considéré. La conférence d'experts de 2017 ne dissocie pas PAI 1 et 2 et recommande le rituximab en traitement d'entretien. Cependant, les PAI type 2 sont associées dans 30 % des cas à une MICI pouvant nécessiter un traitement (essentiellement par anti-TNF-alpha). Il n'y a aucune publication sur l'intérêt de cette classe pharmacologique dans le traitement des PAI de type 2 mais il est possible que ce traitement puisse avoir un rationnel physiopathologique solide.

Quel suivi proposer aux patients ?

En raison du risque de récurrence, il est primordial de proposer un suivi régulier clinique, biologique et morphologique. Il n'y a aucune recommandation spécifique cependant on peut proposer des analyses biologiques (notamment un dosage des transaminases, des enzymes de la cholestase, de la glycémie à jeun (et des IgG4 sériques pour les PAI1)) tous les trois mois puis tous les six mois. Une imagerie en coupes peut être proposée tous les 6 à 12 mois en fonction du type et du nombre d'atteintes pancréatiques et extra-pancréatiques, des antécédents de récurrence...

Faut-il faire un dépistage du cancer en général et du cancer du pancréas en particulier ?

L'inflammation chronique est un facteur de risque connu de cancer et de petites séries de cancer du pancréas sur PAI ont été publiées. Cependant, il n'existe pas d'études avec un suivi long sur de grandes populations pour calculer un sur-risque précis de cancer en général et de cancer du pancréas en particulier. La Mayo Clinic a évalué le risque de cancer (en général) chez 116 patients avec PAI (*versus* 344 témoins). Après un suivi de 3 ans, le risque de cancer était identique entre les deux groupes (RR : 0,64 (IC95 % 0,27-1,51)). Un seul cas de cancer du pancréas était rapporté [26]. Une série japonaise (113 patients avec une maladie à IgG4) a rapporté un risque de cancer de 1,04 (IC95 % : 0,57-1,75), non significatif. Après un suivi de 73 mois, 15 cancers étaient décrits dont deux cancers du pancréas [27].

À ce jour les études sont trop peu nombreuses et ne permettent pas de calculer un risque précis de cancer dans cette population. Il n'est donc pas recommandé de réaliser un dépistage systématique annuel pour le cancer du pancréas.



TAKE HOME MESSAGES

- La majorité des propositions thérapeutiques ne repose pas sur des données scientifiques solides mais sur des recommandations d'experts.
- L'essentiel des indications de traitement sont la présence de symptômes cliniques : ictère, douleur chronique, pancréatite aiguë récidivante.
- La corticothérapie est le traitement de référence pour induire la rémission.
- Le traitement d'entretien de référence est le rituximab (anticorps anti-CD20).
- Plus de 50 % des récurrences apparaissent au cours de la première année après corticothérapie, 75 % au cours des deux années et plus de 90 % dans les trois ans.
- Plus d'un tiers des patients qui ont une PAI de type 1 auront au moins un épisode de récurrence contre 9 % pour les PAI de type 2.

Il n'est pas recommandé de réaliser un dépistage systématique annuel pour le cancer du pancréas

Conclusion

La pancréatite auto-immune regroupe deux entités distinctes, différentes d'un point de vue physiopathologique. Il n'est pas fait de différence dans les traitements d'attaque et/ou d'entretien selon le type de PAI, ce qui est probablement incorrect. Il manque encore dans la littérature des études permettant de répondre à de nombreuses questions en suspens : Les meilleures indications de traitement ? Les facteurs de risque de récurrence ? Faut-il intensifier le traitement de la maladie à IgG4 malgré l'absence de symptômes ? Faut-il traiter les PAI2 selon les mêmes modalités que les MICI ? Il y a fort à parier que l'ensemble des recommandations devraient changer dans les années à venir.



Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Chari ST, Kloppel G, Zhang L, Notohara K, Lerch MM, Shimosegawa T. Histopathologic and clinical subtypes of autoimmune pancreatitis: the honolulu consensus document. *Pancreatology* 2010 ; 10(6) : 664-72.
- 2 • Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, *et al*, International Association of Pancreatology. . International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011 ; 40(3) : 352-8.

- 3 •** Stone JH, Khosroshahi A, Deshpande V, *et al.* Recommendations for the nomenclature of IgG4-related disease and its individual organ system manifestations. *Arthritis Rheum* 2012 ; 64(10) : 3061-7.
- 4 •** Sah RP, Chari ST, Pannala R, *et al.* Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010 ; 139 (1) : 140-8.
- 5 •** Maire F, Le Baleur Y, Rebours V, *et al.* Outcome of patients with type 1 or 2 autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2011 ; 106(1) : 151-6.
- 6 •** Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, *et al.* Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: A multicentre, international analysis. *Gut* 2013 ; 62 (12) : 1771-6.
- 7 •** Okazaki K, Chari ST, Frulloni L, *et al.* International consensus for the treatment of autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2017 ; 17(1) : 1-6.
- 8 •** Hirano K, Tada M, Isayama H, *et al.* Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. *Gut* 2007 ; 56 (12) : 1719-24.
- 9 •** Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, *et al.* Amendment of the Japanese consensus guidelines for autoimmune pancreatitis, 2013. Treatment and prognosis of autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2014 ; 49:961-70.
- 10 •** Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, *et al.* International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheumatol* 2015 ; 67 : 1688-99.
- 11 •** Ozden I, Dizdaroglu F, Poyanli A, Emre A. Spontaneous regression of a pancreatic head mass and biliary obstruction due to autoimmune pancreatitis. *Pancreatology* 2005 ; 5 : 300-3.
- 12 •** Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, *et al.* Autoimmune pancreatitis : imaging features. *Radiology* 2004 ; 233(2) : 345-52.
- 13 •** Yukutake M, Sasaki T, Serikawa M, *et al.* Timing of radiological improvement after steroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2014 ; 49(6) : 727-33.
- 14 •** Matsushita M, Yamashina M, Ikeura T, *et al.* Effective steroid pulse therapy for the biliary stenosis caused by auto-immune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 220-1.
- 15 •** Tomiyama T, Uchida K, Matsushita M, *et al.* Comparison of steroid pulse therapy and conventional oral steroid therapy as initial treatment for autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2011 ; 46 : 696-704.
- 16 •** Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2007 ; 56 : 1650-2.
- 17 •** Bi Y, Hart PA, Law R, *et al.* Obstructive jaundice in autoimmune pancreatitis can be safely treated with corticosteroids alone without biliary stenting. *Pancreatology* 2016 ; 16 : 391-6.
- 18 •** Masumune A, Nishimori I, Kikuta K, *et al.* Research Committee of Intractable Pancreas Diseases in Japan. Randomised controlled trial of long-term maintenance corticosteroid therapy in patients with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2017 ; 66 (3) : 487-494.
- 19 •** Hart PA, Topazian MD, Witzig TE, *et al.* Treatment of relapsing autoimmune pancreatitis with immunomodulators and rituximab: The Mayo Clinic experience. *Gut* 2013 ; 62 : 1607-15.
- 20 •** Topazian M, Witzig TE, Smyrk TC, *et al.* Rituximab therapy for refractory biliary strictures in immunoglobulin G4-associated cholangitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008 ; 6 : 364-6.
- 21 •** Naitoh I, Nakazawa T, Ohara H, *et al.* Autoimmune pancreatitis associated with various extrapancreatic lesions during a long-term clinical course successfully treated with azathioprine and corticosteroid maintenance therapy. *Intern Med* 2009 ; 48 : 2003-7.
- 22 •** Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: A prospective observational cohort study. *Lancet* 2009 ; 374 : 1617-25.
- 23 •** Maehara T, Mattoo H, Ohta M, *et al.* Lesional CD4+ IFN- γ + cytotoxic T lymphocytes in IgG4-related dacryoadenitis and sialoadenitis. *Ann Rheum Dis* 2017 ; 76(2) : 377-85.
- 24 •** Mattoo H, Mahajan VS, Della-Torre E, *et al.* De novo oligoclonal expansions of circulating plasmablasts in active and relapsing IgG4-related disease. *J Allergy Clin Immunol* 2014 ; 134(3) : 679-87.
- 25 •** Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, *et al.* Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut* 2016 ; 65 (8) : 1322-32.
- 26 •** Hart PA, Law RJ, Dierkhising RA, Smyrk TC, Takahashi N, Chari ST. Risk of Cancer in Autoimmune Pancreatitis : A Case-Control Study and Review of the Literature. *Pancreas* 2014 ; 43 : 417-21.
- 27 •** Hirano K, Tada M, Sasahira N, *et al.* Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014 ; 53 : 171-6.