La pancréatite auto immune : Revue systématique de la littérature

Lamia Kallel, Narjess Naija, Jalel Boubaker, Azza Filali

Service de Gastroentérologie A, Hôpital la Rabta, Tunis, Tunisie
Université Tunis El Manar

L. Kallel, N. Naija, J. Boubaker, A. Filali

La pancréatite auto immune: Revue systématique de la littérature

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 221 - 230

RÉSUMÉ

Prérequis : La pancréatite auto immune est une entité clinique récemment individualisée et constitue une forme particulière de pancréatite chronique.
But : Etudier les principales caractéristiques de la pancréatite autoimmune avec d'une part son étiopathogénie et d'autre part, ses particularités cliniques, histologiques, morphologiques ainsi que sa prise en charge thérapeutique.
Méthodes : Nous nous sommes basés dans ce travail sur les publications retrouvées dans la littérature sur la pancréatite autoimmune incluant les articles originaux, les mises au point, les fais cliniques et les éditoriaux parus avant aout 2008.
Résultats : La pancréatite autoimmune est actuellement considérée comme étant la manifestation pancréatique d'une maladie systémique pouvant toucher différents organes, en particulier les voies biliaires, le retro péritoine, les reins, les parotides et les glandes lacrymales. Tous ces organes touchés sont le siège d'une infiltration lymphoplasmocytaire sclérosante avec une forte positivité IgG4 en immunohistochimie. La pancréatite autoimmune est une maladie rare qui survient préférentiellement chez l'homme d'âge avancé. Son diagnostic est souvent difficile et peut être confondue avec celui d'un cancer du pancréas. La pancréatite autoimmune répond favorablement aux corticoïdes ce qui rend sa reconnaissance impérative afin d'éviter les résections pancréatiques abusives. C'est pour cela que des critères diagnostiques ont été récemment proposés.
Conclusion : Depuis son individualisation les connaissances sur la pancréatite autoimmune ont largement évolué ce qui a permis une meilleure prise en charge de cette pathologie.

Mots-clés

Pancréatite autoimmune, pancréatite chronique, la maladie sclerosante liee a l'IgG4.

L. Kallel, N. Naija, J. Boubaker, A. Filali

Autoimmune pancreatitis : A systematic review

LA TUNISIE MEDICALE - 2011 ; Vol 89 (n°03) : 221 - 230

SUMMARY

Background: Autoimmune pancreatitis represents a recently described subset of chronic pancreatitis.
Aim: To determine etiopathogenic features as well as histologic, morphologic, clinical and therapeutic characteristics of autoimmune pancreatitis.
Methods: The study was based on a review of all relevant studies published in the literature on autoimmune pancreatitis before august 2008.
Results: Autoimmune pancreatitis is now considered as the pancreatic manifestation of a systemic disorder that affects various organs, including the bile duct, retroperitoneum, kidney, and parotid and lachrymal glands. A dense lymphoplasmocytic infiltration with IgG4 positive plasma cells and fibrosis are the histological common feature of this systemic disease. Autoimmune pancreatitis is a rare disease that occurs predominantly in elderly men. Its diagnosis is sometimes difficult and can mimic pancreatic cancer whereas its lesions respond so readily to steroids. Thus, diagnostic criteria where developed so that to provide a secure basis for diagnosis and avoid abusive pancreatic resections.
Conclusion: Since its individualisation, interest in autoimmune pancreatitis has grown and many clinical aspects have been clarified.

Key-words

Autoimmune pancreatitis, chronic pancreatitis, IgG4 related sclerosing disease.

La pancréatite autoimmune (PAI) est une forme particulière de pancréatite chronique récemment individualisée et qui était parfois confondue avec le diagnostic de cancer pancréatique. C'est à partir d'observations uniques rapportant des cas de pancréatite associée à une hypergammaglobulinémie (1), une cirrhose biliaire primitive (2) ou un syndrome de Gougerot-Sjögren (3), qu'était née l'hypothèse incriminant un processus autoimmun dans la pathogénie de certaines pancréatites (4,5). Le terme de PAI a été introduit pour la première fois en 1995, par Yoshida et al (6). Depuis cette date, la PAI a été individualisée en tant qu'une entité pathologique à part entière. Initialement décrite au Japon, la répartition géographique de la PAI ainsi que sa prévalence étaient inconnues. Plus important était la méconnaissance de ses mécanismes pathogéniques. Par ailleurs, les critères permettant de retenir le diagnostic de PAI étaient mal définis et le praticien se trouvait parfois, dans un réel dilemme entre le risque de passer à côté d'un cancer du pancréas encore résécable et celui d'une résection pancréatique abusive.

De même, peu de données concernant l'histoire naturelle, le pronostic et le traitement de cette maladie étaient disponibles. Grâce à la prise de conscience de la part des praticiens face à cette nouvelle entité, de plus en plus de cas de PAI ont été diagnostiqués et de larges séries ont récemment été publiées (7,8) permettant une meilleure connaissance des caractéristiques de la maladie. Le but de notre travail était de préciser la définition actuelle de la PAI, ses principaux mécanismes éthiopathogeniques, son épidémiologie, ses critères diagnostiques et sa prise en charge thérapeutique ainsi que son évolution a long terme.

MÉTHODES

Une recherche de la littérature limitée à la langue francaise et anglaise a été réalisée en utilisant Medline et la Librairie Cochrane. La date de la dernière recherche électronique était aout 2008. Les mots clés utilisés pour la recherche étaient 'autoimmune pancreatitis' et 'sclerosing pancreatitis'. Ont été inclus les articles originaux, les revues, les cas cliniques et les lettres à l'édition. Les études animales ont été exclues.

RÉSULTATS

1. Définition

La PAI est actuellement définie comme étant une manifestation pancréatique d'une maladie systémique inflammatoire et fibrosante et qui peut affecter non seulement le pancréas mais aussi différents autres viscères, en particulier les voies biliaires, les glandes salivaires, le rétro péritoine et les ganglions lymphatiques.

Le pancréas est le siège d'une infiltration lymphoplasmocytaire riche en cellules exprimant l'IgG4. La maladie est caractérisée par sa sensibilité aux corticoïdes (9).

La maladie systémique dont la PAI constituerait une de ses manifestations est d'individualisation encore plus récente et a été appelée maladie sclérosante liée à l'IgG4.

Tous les organes affectés par la maladie présentent un infiltrat lymphoplasmocytaire dense et riche en cellules exprimant l'IgG4. (10).

2. Epidémiologie

La PAI est une maladie rare. Sa prévalence reste mal précisée. La plus large série jusqu'au là rapportée, une étude nationale japonaise, avait estimé en 2002 le nombre annuel de PAI à 900, soit une prévalence calculée de 0,82 cas par 100 000 individus (8). Les autres prévalences rapportées étaient de l'ordre de 4,6% dans une étude japonaise (11), 5,4% dans une étude coréenne (12) et 2,4% à partir des données de 3 études américaines (13-15). Une prévalence nettement plus élevée de 11% avait aussi été rapportée (16). Cette prévalence, tirée à partir d'une étude de la Mayo Clinic (17), ne représentait pas une prévalence absolue de la PAI. Il s'agissait uniquement de sa forme diffuse et la prévalence avait été estimée à partir de pièces de pancréatectomies réalisées pour une pathologie bénigne du pancréas, situation rare en matière de pancréatite chronique (18).

La PAI est au moins deux fois plus fréquente chez l'homme que chez la femme (7,16). Une prédominance masculine encore plus importante a été rapportée avec un sexe ratio égal à 15:2 dans une étude coréenne (12) et 4:1 dans une autre japonaise (19). La maladie touche le plus souvent les adultes d'âge supérieur à 50 ans (7, 12, 19) mais la fourchette d'âge de survenue de la PAI serait large (16-83 ans) (19, 20). La maladie aurait d'ailleurs, un phénotype particulier chez les jeunes (21).

3. Pathogénie

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

a. Susceptibilité génétique

Deux régions de susceptibilité génétique à la PAI avaient été isolées au niveau des gènes codant pour le système HLA. Il s'agit de l'haplotype DRB1*0405-DBQB1*0401 du système HLA de classe II et l'haplotype ABCF1 proximal à la région télomérique C3-2-11 de l'HLA-E de classe I (22). D'autres polymorphismes déjà connus impliqués dans plusieurs maladies auto immunes, étaient aussi associés à la PAI. Il s'agit d'un polymorphisme du gène 'Fc receptor-like' (FCRLs) (23) ainsi que de celui de l'antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) (24,25). Ces connaissances sont très récentes. La détermination du rôle exact de ces gènes dans la survenue de la maladie pourrait aider à mieux cerner la pathogénie de la PAI.

b. Immunité humorale et antigènes cibles

Il a été démontré que les patients ayant une PAI présentaient souvent un taux sérique élevé en IgG4, un sous type d'IgG (26, 27). De même, une importante infiltration par des cellules sanguines IgG4 positives a été retrouvée dans le pancréas ainsi que dans différents organes de patients ayant une PAI (28-33). Ces résultats avaient suggéré un rôle important des IgG4 dans la pathogénie de la PAI. En fait, cette hypothèse est actuellement discutée. L'IgG4 ne serait pas pathognomonique

de la PAI. En effet, une étude récente a montré la présence d'un taux élevé d'IgG4 chez 5 à 10% de sujets indemnes de PAI ainsi que chez des patients atteints par un cancer du pancréas. Chez 20% de ces derniers, une infiltration pancréatique par des cellules exprimant l'IgG4 a même été démontrée (34).

L'antigène cible au cours de la PAI reste inconnu. Plusieurs ont été évoqués, en particulier l'antigène HLA-DR exprimé par les ductules et les cellules acineuses pancréatiques (24). De même, l'implication de la lactoferrine et de l'anhydrase carbonique (AC) II, présentes sur de nombreuses cellules d'organes à fonction exocrine, a été suspectée d'autant plus que leurs anticorps respectifs étaient fréquemment détectés au cours de la PAI (35). Les antigènes de la bactérie hélicobacter pylori, pourraient aussi être impliqués, par un mécanisme de mimétisme moléculaire (36).

c. Immunité cellulaire et cellules effectrices

Le rôle exact des cellules effectrices n'est pas clair. Des lymphocytes T CD4+ et CD8+ activés et portant l'HLA-DR ont été retrouvés dans le sang périphérique ainsi que dans le pancréas des patients ayant une PAI (35). Une réponse Th1 serait prédominante au cours de la PAI à la manière de la cholangite sclérosante primitive ou le syndrome de Gougerot-Sjögren (26). L'implication des cellules lymphocytaires T régulatrices a récemment été suggérée (37) d'autant plus qu'un polymorphisme de l'antigène associé aux lymphocytes T cytotoxiques (CTLA-4) a été mis en évidence au cours des PAI (24, 25).

d. Modèle étiopathogénique

Récemment, Okazaki et al.(38) ont intégré l'ensemble de ces données et proposé un modèle pathogénique biphasique de la PAI, avec une phase précoce d'induction, suivie par une phase chronique de progression. Durant la phase précoce, la réponse initiale aux auto-antigènes et aux molécules mimétiques (hélicobacter pylori) seraient induites par la diminution des cellules T régulatrices naïves (Tregs) et la libération de cytokines pro inflammatoires par les lymphocytes T helper (Th) 1 (interféron gamma, interleukine (IL)-1-béta, IL-2 and le tumor necrosis factor ou TNF alpha). Durant la phase chronique, la progression serait favorisée par l'augmentation de la réponse immune assurée par les cellules Tregs mémoires et celles de type Th2. Selon ces mêmes auteurs, la voie classique du complément pourrait, par ailleurs, être activée par les complexes immuns IgG1 (38).

4. Données histologiques

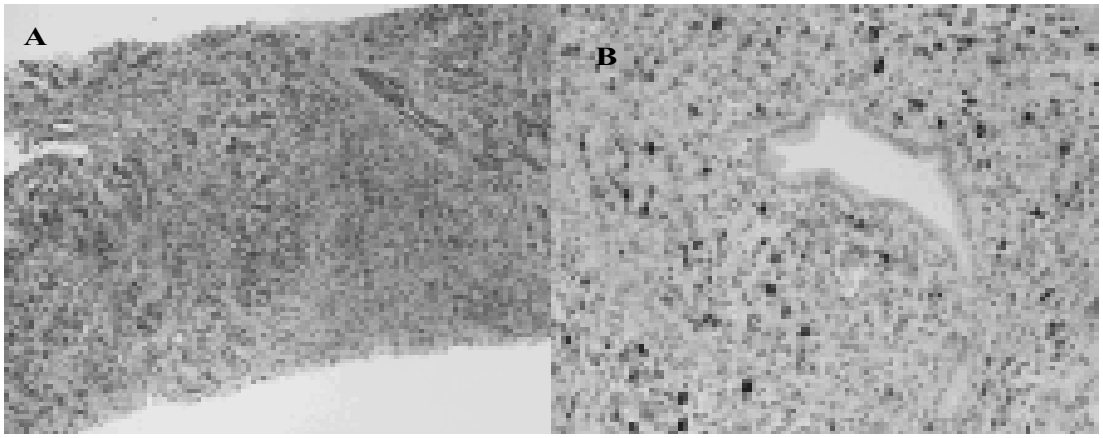
Il est actuellement bien établi que la PAI présente des caractéristiques histologiques particulières. Il s'agit principalement de la présence d'une infiltration lymphocytaire T et plasmocytaire dense au niveau de l'espace péri ductal (Figure 1A). Une destruction acinaire, une phélbite oblitérante ainsi qu'une fibrose storiforme du parenchyme pancréatique, pouvant s'étendre aux tissus contigus péri pancréatiques sont aussi retrouvées (39). L'association de ces lésions définissent la pancréatite lymphoplasmocytaire et sclérosante, forme commune de la PAI (37, 40, 41).

La pancréatite chronique idiopathique centro ductale constitue une variante histologique moins fréquente de la PAI. Elle est caractérisée par une infiltration neutrophilique avec des micro-abcès et de rares phlébites oblitérantes (17, 42, 43). A noter par ailleurs, que le tiers des patients ayant une PAI développent des calcifications et une atrophie pancréatique pouvant ainsi, simuler une pancréatite chronique classique (37).

Une autre caractéristique immuno-histochimique de la PAI a récemment été mise en évidence. Il s'agit de l'infiltration du parenchyme pancréatique par des cellules lymphocytaires CD4 – ou CD8- plasmatiques exprimant l'IgG4 (29-33) (Figure 1B). Ainsi, on pense actuellement qu'un immuno marquage positif pour les IgG4, apporterait une aide considérable au diagnostic positif de la PAI (28).

Se pose par ailleurs, le problème de la qualité et de la taille optimale de la biopsie pancréatique permettant une bonne rentabilité diagnostique. En effet, si les pièces de résections pancréatiques permettent aisément de poser le diagnostic de PAI, l'apport diagnostique des biopsies obtenues sous échoendoscopie moyennant une aiguille fine, comme celle utilisée pour le diagnostic du cancer du pancréas, est souvent limité (37). Ce genre de biopsies altèrerait, en effet,

Figure 1 : Biopsie pancréatique montrant un aspect typique de pancréatite autoimmune
A. Infiltration péri ductale dense par des cellules lymphoplasmocytaires. (Hématoxyline et éosine,* 200)
B. Infiltration importante par des cellules plasmocytaires IgG4 positives. (Immunohistochimie, *400)



l'architecture pancréatique. L'utilisation d'une aiguille à ponction de type Trucut, permettant d'obtenir une carotte tissulaire en bloc, serait une bonne alternative selon certains auteurs (44). Enfin, l'atteinte pancréatique au cours de la PAI n'étant pas toujours uniforme, des faux négatifs peuvent être observés, particulièrement si la biopsie a intéressé une zone macroscopiquement saine (45).

5. Présentation clinique

Les présentations cliniques de la PAI sont très variables. Le tableau clinique aigu le plus fréquent est un ictère obstructif indolore. Il a été observé dans 65% des cas de l'étude de Kim et al. (12), dans 86% des cas de celle de Takvama et al. (46) et dans tous les cas rapportés par Chruch et al. (7). Ce tableau était toutefois moins fréquemment observé dans la série d'Hirano et al. (47) (48%) ainsi que dans celle d'Ectors et al (42). Cette présentation peut ressembler étroitement celle du cancer du pancréas avec en particulier, un aspect tumoral de la tête du pancréas. Avant l'aire de l'individualisation de la PAI, les patients présentant ce tableau étaient systématiquement opérés, le diagnostic de cancer du pancréas étant suspecté (11, 17). D'autres symptômes ont été décrits au cours de la PAI, tels qu'une douleur abdominale rapportée dans 35% des cas de la série de Kim et al. (12). En revanche, les véritables pancréatites aigues seraient exceptionnelles (16, 48). Elles ont néanmoins été rapportées dans plus de 30% des cas dans la série d'Ectors et al (42) et constituaient la manifestation dominante de la série de Nahon et al. (49). Ce tableau serait plus fréquent chez les sujets jeunes (21). Ailleurs, il peut s'agir de vomissements récurrents ou de perte de poids (7, 50). Occasionnellement, des manifestations extra pancréatiques peuvent être présentes, telles qu'une hypertrophie des glandes salivaires, une hydronéphrose en rapport avec une fibrose rétro péritonéale ainsi que des adénopathies (30). Elles seront abordées plus loin.

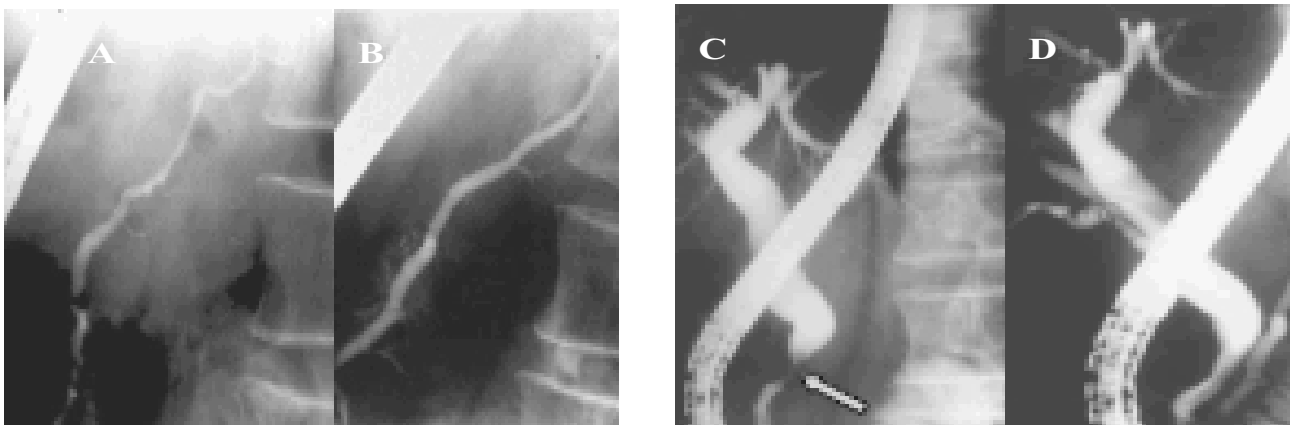
6. Données morphologiques

L'imagerie du parenchyme pancréatique au cours de la PAI n'est pas univoque. Le pancréas peut prendre deux formes principales : une atteinte diffuse ou une forme pseudo tumorale. La forme diffuse est caractérisée par un élargissement parfois très important du volume de la glande qui parait par ailleurs 'délobulé' (9, 50, 51) (Figure 2). Le pancréas peut être entourée par un pseudo anneau hypodense en scannographie et hypointense en imagerie par résonance magnétique (IRM) sur les séquences pondérées en T2, en rapport avec un infiltrat inflammatoire péri pancréatique. La glande elle-même est hypointense en IRM pondérée en T1 et une prise de contraste retardée mais prolongée peut être observée, aussi bien au scanner qu'à l'IRM attestant de la prise d'une fibrose. Les calcifications sont rares et les pseudokystes peu fréquents (52, 53). La forme pseudo tumorale est caractérisée par la présence d'une ou plusieurs masses intra pancréatiques, intéresse volontiers la région céphalique et peut être confondue avec une tumeur maligne (37).

Figure 2 : Pancréas d'aspect scannographique diffusément élargi et hétérogène avec des contours 'délobulés' et entouré par une pseudo-capsule hypodense (flèche)

L'imagerie canalaire est plus univoque. Une raréfaction des canaux pancréatiques secondaires est notée. Le canal pancréatique principal est diffusément rétréci, fin, à paroi épaissie. Ailleurs, il peut être le siège de sténoses étagées mais, sans dilatations d'amont. Par ailleurs, le segment intra pancréatique de la voie biliaire principale peut être rétréci (figure3). Des sténoses irrégulières du cholédoque et plus

Figure 3 : Une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) montrant des images typiques de la pancréatite autoimmune avant et après un traitement par corticoïdes.
A. Un rétrécissement diffus du canal pancréatique principal avec une paroi irrégulière/ B. Amélioration de l'aspect du canal pancréatique principal après traitement/ C. Sténose de la partie intra pancréatique de la voie biliaire principale (flèche)/ D. Disparition de la sténose de la voie biliaire principale après traitement



rarement une dilatation des voies biliaires intra hépatiques peuvent être observées (12, 51). Ces images sont classiquement obtenues avec la cholangio pancréatographie par voie endoscopique rétrograde (54). Elles sont plus difficilement visibles en cholangiopancréato-IRM en raison de la finesse du canal pancréatique principal (16).

L'apport de l'échoendoscopie est important dans le diagnostic des PAI. Elle permet non seulement une visualisation du parenchyme pancréatique et des canaux biliaires et pancréatiques mais aussi la réalisation de biopsies pancréatiques. Levy et al. (44) avaient montré l'intérêt de la biopsie Trucut chez trois patients chez qui la biopsie à aiguille fine n'était pas contributive et chez qui la biopsie Trucut avait permis de poser le diagnostic d'une PAI chez 2 patients et de celui d'une pancréatite chronique chez le 3ème, leur épargnant ainsi une chirurgie abusive (44). L'apport de cette technique et son caractère anodin mériterait d'être confirmés par des études plus larges.

7. Données biochimiques

Au cours de la PAI, les enzymes pancréatiques sont le plus souvent normales ou légèrement élevées (16). Dans la série de Kim et al.(55), seuls 13% (3/17) des patients avaient un taux supérieur à 3 fois la normal. En revanche, l'élévation de la bilirubine sérique et des enzymes hépatique est classique en présence d'une sténose de la voie biliaire principale (7). Par ailleurs, une éosinophilie et une élévation du taux des IgE sériques ont été rapportées (48). Un diabète de type II a souvent été noté au moment du diagnostic de PAI. Il a été rapporté chez 76% et 54% des patients dans les séries deux séries Kim et al. (12) et Chruch et al. (7) respectivement. Ailleurs, il peut s'agir d'une intolérance au glucose. (Pearson 2003) ou d'une exacerbation d'un diabète pré existant (56). Une altération de la fonction pancréatique exocrine et endocrine est fréquente au cours de la PAI mais serait peu marquée (57). Ainsi, une altération de la fonction exocrine et de la fonction endocrine a été décrite dans 83% et 67% des cas dans l'étude de Nishino et al. (58) respectivement et dans 88% et 42% des cas dans de celle de Kamisawa et al. (56) respectivement.

8. Les données sérologiques

Une élévation du taux sérique d'IgG4 est classique au cours des PAI. Elle est même considérée comme caractéristique de la PAI d'autant plus qu'en 2001, Hamano et al. (26) avaient démontré qu'un taux sérique d'IgG4 supérieur à 135 mg/dl avait une sensibilité de 95% et une spécificité de 97% pour le diagnostic de PAI. Néanmoins, une étude plus récente, avait montré qu'un seuil comparable d'IgG4 (140 mg/dl) avait une rentabilité diagnostique moindre avec une sensibilité de 76%, une spécificité de 93% et une valeur prédictive positive de 36%. Ces taux passaient à 53%, 99% et 75% avec un seuil double de 280 mg/dl (34). De plus, cette même étude avait trouvé que des patients indemnes de PAI avaient un taux sérique élevé d'IgG4 dans 5 à 10% des cas ainsi que chez que 10% des patients avec un cancer du pancréas. Inversement, ce taux pouvait être normal chez des patients ayant une PAI confirmée histologiquement. Les auteurs de cette étude ont attiré l'attention sur les limites de ce test sérologique dans le diagnostic de la PAI et ont remis en cause l'implication des IgG4 dans l'étiopathogénie de la maladie (34).

Par ailleurs, une hyper gammaglobulinémie supérieure à 20g/l et une élévation du taux global des IgG à plus de 1800mg/dl ont été rapportées dans 59% à 76% des cas (59, 60) et 53 à 71% des cas (12, 59) respectivement. Il est cependant inhabituel d'avoir une élévation du taux sérique de gammaglobulines et de celui des IgG sans élévation du sous type d'IgG4 (37).

Il n'existe pas d'anticorps spécifiques de la PAI mais la présence à un titre élevé de certains autoanticorps a été observée. Les anticorps anti AC II et IV et anti lactoferrine ont été détectés chez la plupart des patients ayant une PAI (61). Les autoanticorps anti inhibiteur pancréatique du sécréteur de trypsine étaient présents chez 50% des patients atteints de PAI comparée à une population contrôle (62). Les anticorps anti nucléaires ont été observés dans 43 à 75% des cas et le facteur rhumatoïde dans 13 à 30% des cas (54, 60, 63). La présence des anticorps anti muscles lisses a aussi été rapportée (64). Néanmoins, aucun de ces autoanticorps n'avait de valeur prédictive du diagnostic de PAI supérieur à celle des IgG4. D'un autre côté, la combinaison du dosage sérique des IgG4, de celui des auto anticorps anti nucléaires et du facteur rhumatoïde augmenterait modestement la sensibilité mais réduirait significativement la spécificité diagnostique. Ainsi, le dosage de ces auto anticorps n'est pas recommandé à visée diagnostique (37).

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

Les patients atteints d'une PAI ont souvent des lésions extra pancréatiques qui peuvent être concomitante, précéder ou faire suite à la PAI. Grâce à l'histologie et à l'immunohistochimie, il a été établi que les lésions extra pancréatiques étaient, à la manière de la PAI, caractérisées par une infiltration lymphoplasmocytaire sclérosante, riches en lymphocytes T CD4-, CD8- et en cellules plasmatiques IgG4 positives. D'un autre côté, il a été démontré que ces lésions extra pancréatiques, pouvaient être observées en dehors d'une atteinte pancréatique. Ainsi, kamisawa et al. avaient suggéré une nouvelle entité clinico pathologique appelée maladie sclérosante liée à l'IgG4 qui engloberait à la fois la pancréatite autoimmune que les lésions extra pancréatiques (32)

L'atteinte de l'arbre biliaire est observée chez 60% à 100% des patients atteints de pancréatite autoimmune. (7, 9, 64, 65). Elle a récemment été dénommée cholangite à IgG4(66). Elle peut affecter aussi bien les voies intra qu'extra hépatiques. La partie distale du cholédoque est la plus fréquemment touchée. (67). Les signes radiologiques ne sont pas constants même en présence de lésions microscopiques (65). Une infiltration lymphoplasmocytaire entourant le canal biliaire avec une expression cellulaire des IgG4 est retrouvée (43, 66). A présent que cette atteinte biliaire a été individualisée, l'association entre une véritable cholangite sclérosante primitive et une pancréatite autoimmune est débattue. D'autres viscères peuvent être affectés. Dans une série de 64 PAI, Hamano et al. (64) avaient noté que les adénopathies profondes étaient la manifestation extra pancréatique la plus fréquente (80,4%) suivie par les lésions biliaires (73,9%), une atteinte des glandes lacrymales et salivaires (39,1%), une hypothyroïdie (22,2%) et une fibrose

rétro-péritonéale (22,2%). Par ailleurs, une atteinte rénale aussi bien intrinsèque, à type de fibrose tubulo interstitielle qu'extrinsèque, à type d'hydronéphrose secondaire à une fibrose rétro péritonéale a été associée à la pancréatite auto immune, ainsi qu'une pneumonie inflammatoire et une inflammation pseudo tumorale hépatique (68-72).

10. Les critères diagnostiques

Devant une suspicion de PAI, le praticien est souvent confronté à des problèmes de certitude diagnostique. Eliminer certains diagnostics différentiels sans avoie recours à la résection pancréatique, en particulier un cancer du pancréas est parfois très difficile. Le tableau 1 résume les principales caractéristiques cliniques, biochimiques, sérologiques, radiologiques et histologiques de la PAI. Fait important, ces critères ne sont pas tous retrouvés chez un même malade. La présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire fibrosante constitue souvent le gold standard pour le diagnostic de PAI (16). Cependant, ce type de lésion n'est pas pathognomonique de la PAI étant donné qu'il peut aussi être observé au cours de la pancréatite chronique alcoolique. Par ailleurs, en dehors d'une laparotomie, la biopsie pancréatique peut ne pas être contributive soit en raison d'une altération de l'architecture pancréatique soit du fait du risque d'erreur d'échantillonnage.

Tableau 1 : Les critères diagnostiques asiatiques de la pancréatite auto immune : consensus à partir du symposium japonais et coréen (75).

I-1. Présence à l'imagerie d'une augmentation diffuse, segmentaire ou focale du pancréas avec parfois une masse et/ou un anneau hypodense.

I-2. Présence à l'imagerie d'un rétrécissement diffus, segmentaire ou focal sur les canaux bilio- pancréatiques, avec souvent une sténose biliaire. (Les critères I-1 et I-2 sont nécessaires au diagnostic de pancréatite autoimmune).

2. Elévation des taux sériques d'IgG ou d'IgG4 et la présence d'auto anticorps.

3. Présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire et d'une fibrose avec une infiltration abondante par des cellules IgG4 positives. .

Le diagnostic de pancréatite auto immune est retenu si les critères I et l'un des critères II ou III sont présents ainsi qu'en présence d'une pancréatite lymphoplasmocytaire et sclérosante sur une pièce de résection pancréatique. Un test thérapeutique pourrait être prudemment conduit chez les patients présentant uniquement le critère I et chez qui l'ensemble des explorations pour chercher un cancer du pancréas étaient revenues négatives

Pour aider les cliniciens dans leur pratique courante, des scores diagnostiques de la PAI ont été développés. La société japonaise du pancréas a présenté en 2002 des critères diagnostiques pour la PAI (73), modifiés en 2006 (74). Tout récemment, les premiers critères asiatiques pour le diagnostic de PAI ont été établis (tableau) (75). Les critères japonais modifiés étaient basés sur la présence de signes radiologiques, associés à des signes histologiques ou de laboratoire. Ainsi, les critères radiologiques étaient exigés mais pas les critères histologiques. Par ailleurs, ces critères ne tenaient pas compte de la présence de cellules positives à l'IgG4. De même, l'atteinte extra pancréatique ainsi que la bonne réponse aux corticoïdes n'ont pas été incluse dans ces critères. En fait, ces critères avaient été développés dans le but principal de distinguer entre une PAI et un cancer du pancréas devant une imagerie évocatrice.

Tableau 2 : Critères 'HISORt' de la Mayo Clinic pour le diagnostic de la pancréatite auto immune.
Un patient est reconnu atteint d'une pancréatite autoimmune s'il fait partie de l'un de ces trois groupes (50).

Groupe A : Diagnostic histologique de pancréatite autoimmune ou la présence d'au moins 10 cellules IgG4 positives par champs fort grossissement à l'immunohistochimie de l'infiltrat lymphoplasmocytaire avec présence d'une fibrose storiforme.

Groupe B : Présence d'une image radiologique pancréatique typique avec un taux sérique d'IgG4 ≥140 mg/dl.

Groupe C : Maladie pancréatique qui reste inexpliquée après avoir éliminé les autres maladies pancréatiques en particulier le cancer.
Avec un taux sérique d'IgG4 ≥140 mg/dl ou une atteinte d'un autre organe confirmée par la présence marquée de cellules IgG4 positives
Et une résolution ou une nette amélioration des manifestations pancréatiques ou extra pancréatiques sous corticoïdes.

Les critères asiatiques ont intégré certains de ces éléments mais pas l'atteinte d'autres organes ni la réponse aux corticoïdes. De plus, les lésions radiologiques sont toujours exigées, à moins d'un diagnostic positif de PAI porté sur une pièce de résection pancréatique. Des critères américains pour le diagnostic de la PAI, appelés critères 'HISORt' de la Mayo Clinic ont aussi été développés (50). Ces critères tiennent compte des caractéristiques histologiques, morphologiques et sérologiques de la PAI, ainsi que de sa réponse aux corticoïdes et de l'atteinte éventuelle d'autres organes (9). Avec ces critères, la PAI pourra être diagnostiquée dans ses différentes présentations cliniques (37). Ainsi, quand les images morphologiques sont caractéristiques et que l'on dispose d'une confirmation sérologique, le diagnostic de pancréatite PAI est relativement aisé. Encore faut-il que les radiologues soient suffisamment familiarisés avec ces images pour pouvoir les reconnaître. Quand les images radiologiques font défaut, une biopsie pancréatique sera d'un grand apport diagnostic. Le gold standard pour le diagnostic est la présence d'une infiltration lymphoplasmocytaire sclérosante avec présence de cellules qui expriment l'IgG4 en immunohistochimie (16, 37).

11. Traitement

En l'absence d'études randomisées contrôlées, la prise en charge thérapeutique de la PAI reste mal codifiée et se base sur les données des séries de PAI déjà publiées. La corticothérapie systémique constitue le gold standard dans le traitement des PAI même si son protocole n'est pas standardisé (76). La plupart des praticiens utilisent une dose initiale entre 30 et 40 mg de prednisone par jour. Ces doses induisent toujours une rémission et il n'est pas connu si une dose plus faible pourrait donner les mêmes résultats. La pleine dose est maintenue pendant 4 semaines. A la quatrième semaine, un bilan sérologique et morphologique sera demandé pour vérifier la rémission et auquel cas, une dégression des corticoïdes par pallier de 5

mg/semaine est préconisée jusqu'à leur arrêt total selon certains auteurs. Par contre, selon le consensus japonais récemment publié, une faible dose de 2,5 à 5 mg/j sera maintenue au long cours et pourra être arrêtée au bout d'une période minimale de 6 à 12 mois. (77)

En fait, il est possible d'obtenir une rémission clinique spontanée au cours d'une PAI (37, 78). Cependant, le recours aux corticoïdes est recommandé. Ces derniers semblent majorer les chances d'induire une rémission, raccourcir le délai nécessaire pour l'obtenir et diminuer, par ailleurs, le risque de rechutes voire de récidives ultérieures (37). En effet, dans leur large série nationale japonaise, Nishimori et al. (79) avaient rapporté un taux de rémission de 98,4% (123/125) chez les patients traités par corticoïdes comparé à un taux de 87,5%(14/16) chez ceux qui n'avaient pas reçu de traitement ($p<0,05$). Par ailleurs, la rémission avait été obtenue dans un délai moyen de 89,7 jours et 149,8 jours dans les deux groupes respectivement ($p<0,05$). Dans leur série de 11 malades, Chruch et al. (7) avaient trouvé que tous leurs patients avaient été mis en rémission clinique dans les 4 semaines qui suivaient le début de la corticothérapie. Hirano et al. (80) avaient rapporté une évolution décrite comme 'non favorable' dans 70% (16/23) chez les patients non traités contre 32% (6/19) chez ceux ayant reçu une corticothérapie. De leur côté, Ito et al. (77) avaient rapporté dans leur série de 21 patients, un taux de récidive de 28,6% dans le groupe traité contre 40% dans le groupe non traité.

A côté de la résolution rapide des symptômes, obtenue le plus souvent dans les 2 à 3 semaines qui suivent l'initiation du traitement, une réponse biochimique, sérologique et radiologique est classiquement observée. Ainsi, une normalisation des enzymes hépatiques parait suivre l'évolution clinique. Une amélioration et normalisation de la fonction exocrine a été rapportée respectivement chez 75% et 50% des patients ayant une fonction initialement perturbée (77). Chez les patients diabétiques, le diabète peut disparaître. C'était le cas de 45,6% des patients dans la série d'Ito et al. (77). La normalisation des IgG4 est généralement obtenue un peu plus tardivement. De même, la rémission radiologique met plus de temps, plusieurs semaines à quelques mois. Il est important de souligner que la rémission radiologique intéresse essentiellement les lésions inflammatoires (Figure3) alors que les lésions fibrosantes ne disparaissent pas. Une sténose biliaire proximale pourrait alors mimer un cholangiocarcinome, les images de sténoses biliaires intra hépatiques des lésions de cholangite sclérosante. Dans ces cas, la baisse progressive et la normalisation du taux d'IgG4 pourraient guider le traitement. La preuve d'une rémission histologique n'est pas recommandée du fait des difficultés de la réalisation des biopsies. Ainsi, une réponse rapide aux corticoïdes, clinique et radiologique (pour lésions inflammatoires) permet de rassurer le praticien et le conforte dans son diagnostic en cas de doute initial persistant. En revanche, une mauvaise réponse aux corticoïdes devrait faire reconsidérer le diagnostic, vers un cancer du pancréas ou une autre forme de pancréatite chronique (16, 76).

L'ictère obstructif est souvent lié à une sténose de la partie intra pancréatique du cholédoque. Une mise en place d'une prothèse par voie endoscopique rétrograde est recommandée, en association à la corticothérapie avec, classiquement un excellent résultat et la prothèse est retirée 6 à 8 semaines après le début des corticoïdes (54). Une corticothérapie en bolus a été proposée dans le cas où la prothèse ne peut être posée. Une disparition de l'ictère a été même signalée (81). Cependant, des études prospectives sont nécessaires avant de retenir la corticothérapie en bolus comme une alternative à la mise en place de prothèse biliaire. (16)

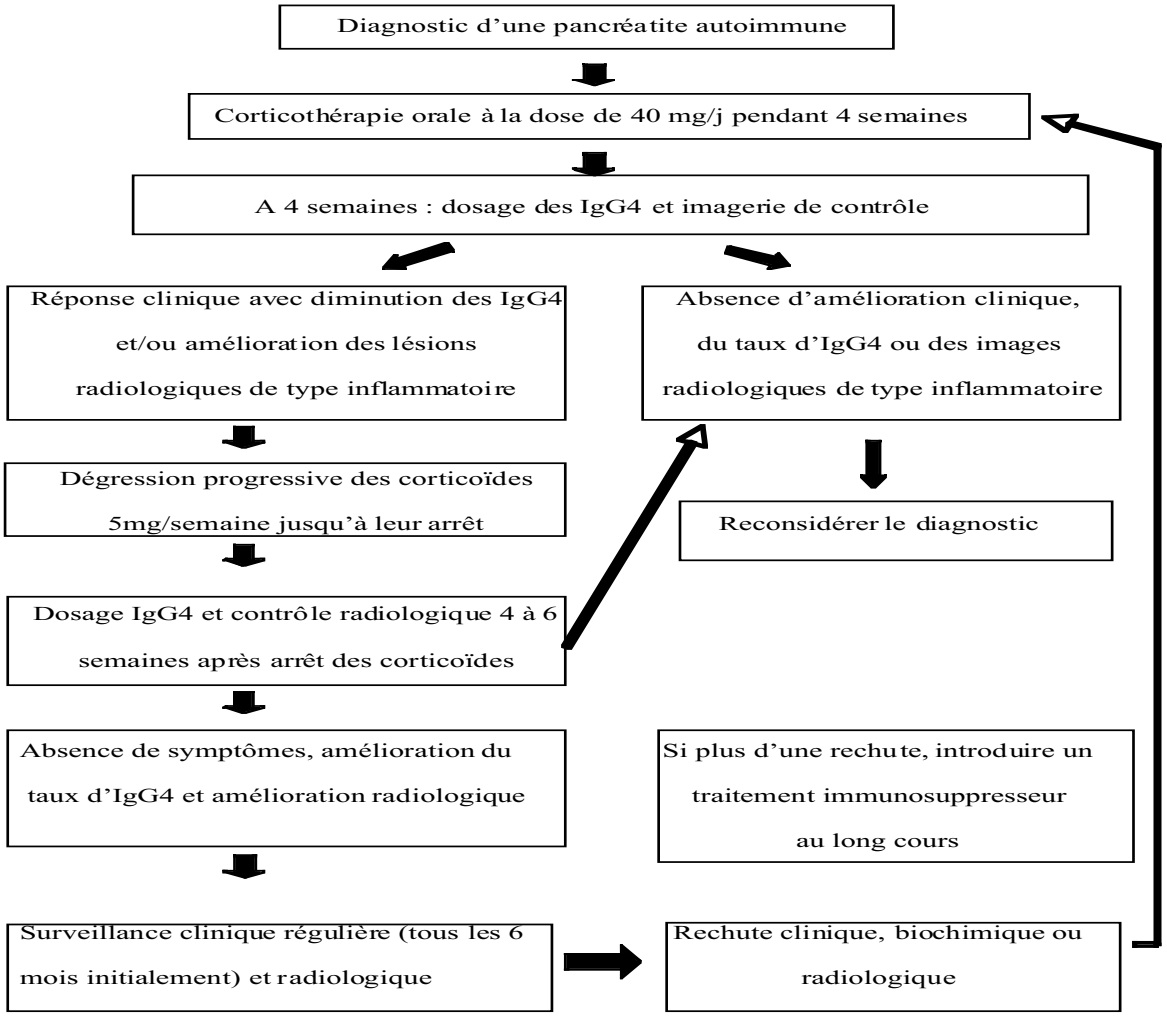
Après l'obtention d'une rémission, environ 30 à 40% des patients vont développer une rechute clinique ou radiologique nécessitant la reprise des corticoïdes (9, 78, 78, 83). Ces rechutes surviennent le plus souvent précocement, mais les délais de leur survenue ne sont pas encore bien connus et il n'existe pas encore de données sur d'éventuelles rechutes tardives. De même, les facteurs de risque de survenue d'une rechute ne sont pas encore identifiés. En fait, Park do et al. (84) avaient montré qu'aucun paramètre épidémiologique ni clinique initial n'était prédictif de rechute chez 40 patients traités pour HAI et suivis pendant une période moyenne de 40 mois. En revanche, ces mêmes auteurs avaient mis en évidence une forte association entre un polymorphisme du système HLA, une mutation par substitution en position 57 de la région DQbeta1 et la rechute. Ce polymorphisme était présent chez 100% des rechuteurs contre 29,6% des non rechuteurs ($p=0,00003$) (84). D'un autre côté, une étude récente avait montré que la présence d'une sténose biliaire extra hépatique proximale ou intra hépatique était associée à un risque plus élevé de rechute après l'arrêt des corticoïdes (82). D'un autre côté, la signification de la rechute sérologique isolée n'est pas encore connue (37).

En ce qui concerne les patients qui rechutent après une deuxième cure de corticoïde, le maintien d'une faible dose de corticoïde a été proposé ainsi que le recours à un traitement immunosuppresseur, notamment l'azathioprine ou la 6 mercaptopurine (76). Etant donné le risque prouvé de pancréatite sous azathioprine (85), des auteurs avaient critiqué le recours à ces médicaments au cours de la PAI, alors que le pancréas est déjà le siège de lésions inflammatoires (81). En fait, l'expérience avec l'azathioprine au cours de la PAI est encore limitée à des cas rapportés. Cette expérience parait favorable et sans effets indésirables (7, 86). Néanmoins, des études portant sur une large cohorte sont nécessaires afin de préciser le bénéfice du traitement immunosuppresseur au cours de la PAI, son type et sa durée ainsi que ses effets indésirables. La figure 4 représente un algorithme proposé par l'équipe de Chazale et al. (82) dans la prise en charge de la PAI.

12. Pronostic au long cours de la PAI

La PAI est une maladie rare et récemment individualisée. Son évolution au long cours et son pronostic demeurent mal élucidés en l'absence d'un recul suffisant. Sa relation avec le cancer du pancréas reste une question posée (76). Un seul cas d'association entre un cancer du pancréas et une pancréatite autoimmune a été publié jusque là (87). De même, il n'existe actuellement pas de données sur la mortalité liée à la PAI et il demeure inconnu si l'espérance de vie des patients est affectée par leur maladie.

Figure 4 : Algorithme pour le traitement de la pancréatite autoimmune proposé par Ghazale et al. (28)



CONCLUSION

La PAI constitue une forme de pancréatite chronique d'origine autoimmune récemment individualisée et qui parait, aujourd'hui, faire partie d'une maladie systémique sclérosante liée à l'IgG4. Malgré sa rareté, il importe de reconnaître ce diagnostic étant donné sa sensibilité caractéristique aux corticoïdes et la fréquence ainsi que la gravité de ses diagnostics différentiels, en particulier le cancer du pancréas. Avec l'expérience croissante en matière de PAI, un diagnostic plus précis et une prise en charge plus standardisée pourront être développés en vue d'une prise en charge optimale de nos patients.

Références

1. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas--an autonomous pancreatic disease? Am J Dig Dis 1961; 6: 688-98.
2. Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. Gastroenterology 1982; 83:117-82.
3. Montefusco PP, Geiss AC, Bronzo RL, Randall S, Kahn E, McKinley MJ. Sclerosing cholangitis, chronic pancreatitis, and SjS: A syndrome complex. Am J Surg 1984; 147:822-6.
4. Lankisch PG, Koop H, Seelig R, Seelig HP. Antinuclear and pancreatic acinar cell antibodies in pancreatic disease. Digestion 1981; 21:65-8.
5. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Tabata I, Fujita N. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: A variant primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pahtol 1991; 22:387-95.
6. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality.

Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. Dig Dis Sci 1995; 40: 1561-8.
7. Church NI, Pereira SP, Deheragoda MG et al. Autoimmune pancreatitis: Clinical and radiological features and objective response to steroid therapy in a US series. Am J Gastroenterol 2007; 102:2417–25.
8. Nishimori I, Tamakoshi A, Otsuki M; Research Committee on Intractable Diseases of the Pancreas, Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan. Prevalence of autoimmune pancreatitis in Japan from a nationwide survey in 2002. J Gastroenterol 2007; 42:6-8.
9. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: The Mayo Clinic experience. Clin Gastroenterol Hepatol 2006; 4:1010–6.
10. Kamisawa T. IgG4-related sclerosing disease. Intern Med 2006; 45:125–6.
11. Pearson RK, Longnecker DS, Chari ST, et al. Controversies in clinical pancreatology. Autoimmune pancreatitis: does it exist? Pancreas 2003; 27:1–13.
12. Kim KP, Kim MH, Song MH, Lee SS, Seo DW, Lee SK. Autoimmune chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol 2004;99:1605–16.
13. Weber SM, Cubukcu-Dimopulo O, Palesty JA et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis: inflammatory mimic of pancreatic carcinoma. J Gastrointest Surg 2003; 7:129–37.
14. Abraham SC, Wilentz RE, Yeo CJ et al. Pancreaticoduodenectomy (Whipple resections) in patients without malignancy: are they all ''chronic pancreatitis''? Am J Surg Pathol 2003; 27:110–20.
15. Farnell MB, Pearson RK, Sarr MG et al. A prospective randomized trial comparing standard pancreatoduodenectomy with pancreatoduodenectomy with extended lymphadenectomy in resectable pancreatic head adenocarcinoma. Surgery 2005;138: 618–28.
16. Finkelberg DL, Sahani D, Deshpande V, Brugge WR. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2006 21; 355:2670-6.
17. Yadav D, Notahara K, Smyrk TC et al. Idiopathic tumefactive chronic pancreatitis: clinical profile, histology, and natural history after resection. Clin Gastroenterol Hepatol 2003;1:129-35.
18. Raina A, Yadav D, Krasinskas AM. Autoimmune pancreatitis. N Engl J Med 2007 12; 356:1587.
19. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Chronic pancreatitis in the elderly in Japan. Pancreatology 2004; 4:223–7.
20. Blejter J, Weller S, Pace R, Cusumano H, Giambini D. Autoimmune pancreatitis: an adolescent case and review of literature. J Pediatr Surg. 2008; 43:1368-72.
21. Kamisawa T, Wakabayashi T, Sawabu N. Autoimmune pancreatitis in young patients. J Clin Gastroenterol 2006; 40:847–50.
22. Ota M, Katsuyama Y, Hamano H et al. Two critical genes (HLA-DRB1 and ABCF1) in the HLA region are associated with the susceptibility to autoimmune pancreatitis. Immunogenetics 2007; 59:45–52.
23. Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Genetic association of Fc receptor-like 3 polymorphisms with autoimmune pancreatitis in Japanese patients. Gut 2006; 55:1367–8.
24. Chang MC, Chang YT, Tien YW, et al. T-cell regulatory gene CTLA-4 polymorphism/haplotype association with autoimmune pancreatitis. Clin Chem 2007; 53:1700–5.
25. Umemura T, Ota M, Hamano H, et al. Association of autoimmune pancreatitis with cytotoxic T-lymphocyte antigen 4 gene polymorphisms in Japanese patients. Am J Gastroenterol 2008; 103:588-94.
26. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344:732–8.
27. Hirano K, Komatsu Y, Yamamoto N, et al. Pancreatic mass lesions associated with raised concentration of IgG4. Am J Gastroenterol 2004; 99:2038–40.
28. Zhang L, Notohara K, Levy MJ, Chari ST, Smyrk TC. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. Mod Pathol 2007; 20:23-8.
29. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Gut 2003; 52:683–7.
30. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H et al. Gastrointestinal findings in patients with autoimmune pancreatitis. Endoscopy 2005; 37:1127–30.
31. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Hayashi Y, Funata N. Autoimmune pancreatitis can be confirmed with gastroscopy. Dig Dis Sci 2004; 49:155–6.
32. Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. J Gastroenterol 2003; 38:982–4.
33. Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, Funata N, Tsuruta K, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with lymphadenopathy. Pancreatology 2006; 6:132–7.
34. Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. Am J Gastroenterol 2007;102:1646–53.
35. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and Th1/Th2-type cellular immune response. Gastroenterology 2000; 118:573–81.
36. Kountouras J, Zavos C, Gavalas E, et al. Challenge in the pathogenesis of autoimmune pancreatitis: potential role of helicobacter pylori infection via molecular mimicry. Gastroenterology 2007; 133:368–9.
37. Timothy B, Garner, MD, Suresh T, Chari MD. Autoimmune pancreatitis. Gastroenterol Clin N Am 2008; 37: 439-60.
38. Okazaki K, Uchida K, Fukui T. Recent advances in autoimmune pancreatitis: concept, diagnosis, and pathogenesis. J Gastroenterol 2008; 43:409-18.
39. Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. Virchows Arch 2004; 445:552-63.
40. Kawaguchi K, Koike M, Tsuruta K et al. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis with cholangitis: a variant of primary sclerosing cholangitis extensively involving pancreas. Hum Pathol 1991; 22:387–95.
41. Shimoda M, Kubota K, Sawada T, et al. Autoimmune pancreatitis diagnosed on the basis of immunohistology alone. A case report. JOP 2006; 7:478–81.
42. Ectors N, Maillet B, Aerts R, et al. Nonalcoholic duct destructive chronic pancreatitis. Gut 1997; 41: 263-8.
43. Lara LP, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. Curr Gastroenterol Rep 2005;7: 101–6.
44. Levy MJ, Reddy RP, Wiersema MJ, et al. EUS-guided trucut biopsy in establishing autoimmune pancreatitis as the cause of obstructive jaundice. Gastrointest Endosc 2005; 61:467-72.
45. Kloppel G, Sipos B, Zamboni G, et al. Autoimmune pancreatitis: histo- and immunopathological features. J Gastroenterol 2007; 42:28–31.
46. Takayama M, Hamano H, Ochi Y, et al. Recurrent attacks of autoimmune pancreatitis result in pancreatic stone formation. Am

J Gastroenterol. 2004; 99:932-7.
47. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007; 56:1719-24.
48. Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006; 41:613-25.
49. Nahon Uzan K, Levy P, O'Toole D, et al. Is idiopathic chronic pancreatitis an autoimmune disease? Clin Gastroenterol Hepatol 2005; 3:903-9.
50. Chari ST. Diagnosis of autoimmune pancreatitis using its five cardinal features: introducing the Mayo Clinic's HISORt criteria. J Gastroenterol 2007; 42:39-41.
51. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. Radiology 2004; 233:345–52.
52. Okazaki K, Uchida K, Matsushita M et al. How to diagnose autoimmune pancreatitis by the revised Japanese clinical criteria. J Gastroenterol 2007; 42:32–8.
53. Kamisawa T, Chen PY, Tu Y, et al. MRCP and MRI findings in 9 patients with autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2006;12:2919–22.
54. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Hayama M, Kiyosawa K. ERCP features in 27 patients with autoimmune pancreatitis. Gastrointest Endosc 2002; 55:494–9.
55. Kim MH, Kim KP, Lee YJ et al. 17 cases of chronic autoimmune pancreatitis. Korean J Intern Med 2003; 65: 94.
56. Kamisawa T, Egawa N, Inokuma S, et al. Pancreatic endocrine and exocrine function and salivary gland function in autoimmune pancreatitis before and after steroid therapy. Pancreas 2003; 27:235-8.
57. Kamisawa T, Nakamura T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Digestion and absorption of patients with autoimmune pancreatitis. Hepatogastroenterology 2006; 53:138–40.
58. Nishino T, Toki F, Oyama H, Shimizu K, Shiratori K. Long-term outcome of autoimmune pancreatitis after oral predonisolone therapy. Intern Med 2006; 45:497–501.
59. Kawa S, Hamano H. Autoimmune pancreatitis and bile duct lesions. J Gastroenterol 2003; 38:1201–3.
60. Kamisawa T, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A, Kamata N. Clinical difficulties in the differentiation of autoimmune pancreatitis and pancreatic carcinoma. Am J Gastroenterol 2003; 98:2694–9.
61. Nishimori I, Miyaji E, Morimoto K, Nagao K, Kamada M, Onishi S. Serum antibodies to carbonic anhydrase IV in patients with autoimmune pancreatitis. Gut 2005; 54:274-81
62. Asada M, Nishio A, Uchida K, et al. Identification of a novel autoantibody against pancreatic secretory trypsin inhibitor in patients with autoimmune pancreatitis. Pancreas 2006; 33:20-6.
63. Uchida K, Okazaki K, Asada M, Yazumi S, Ohana M, Chiba T. Case of chronic pancreatitis involving an autoimmune mechanism that extended to retroperitoneal fibrosis. Pancreas 2003; 26: 92–4.
64. Hamano H, Arakura N, Muraki T et al. Prevalence and distribution of extrapancreatic lesions complicating autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2006; 41:1197–205.
65. Hirano K, Shiratori Y, Komatsu Y et al. Involvement of the biliary system in autoimmune pancreatitis: a follow-up study. Clin Gastroenterol Hepatol 2003; 1:453–64.
66. Bjornsson E, Chari ST, Smyrk TC et al. Immunoglobulin G4 associated cholangitis: description of an emerging clinical entity based on review of the literature. Hepatology 2007;45:1547–54
67. Nishino T, Toki F, Oyama H et al. Biliary tract involvement in autoimmune pancreatitis. Pancreas 2005; 30:76–82.
68. Saeki T, Nishi S, Ito T, et al. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Intern Med 2007; 46:1365–71.
69. Hamano H, Kawa S, Ochi Y et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 2002; 359:1403–4.
70. Hirano K, Kawabe T, Komatsu Y et al. High-rate pulmonary involvement in autoimmune pancreatitis. Intern Med J 2006; 36:58–61.
71. Khalili K, Doyle DJ, Chawla TP et al. Renal cortical lesions in patients with autoimmune pancreatitis: a clue to differentiation from pancreatic malignancy. Eur J Radiol. 2008; 67:329-35.
72. Sasahira N, Kawabe T, Nakamura A et al. Inflammatory pseudotumor of the liver and peripheral eosinophilia in autoimmune pancreatitis. World J Gastroenterol 2005; 11: 922–5.
73. Japan Pancreas Society. Diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis by the Japan Pancreas Society (2002). J Jpn Pancreas Soc 2002; 17:585-7.
74. Okazaki K, Kawa S, Kamisawa T, et al. M; Research Committee of Intractable Diseases of the Pancreas. Clinical diagnostic criteria of autoimmune pancreatitis: revised proposal. J Gastroenterol 2006; 41:626-31.
75. Otsuki M, Chung JB, Okazaki K, et al. Research Committee of Intractable Pancreatic Diseases provided by the Ministry of Health, Labour and Welfare of Japan and the Korean Society of Pancreatobiliary Diseases. Asian diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: consensus of the Japan-Korea Symposium on Autoimmune Pancreatitis. J Gastroenterol 2008; 43:403-8.
76. Ghazale A, Chari ST. Optimising corticosteroid treatment for autoimmune pancreatitis. Gut 2007; 56:1650-2.
77. Ito T, Nishimori I, Inoue N, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis: consensus on the treatment for patients with autoimmune pancreatitis in Japan. J Gastroenterol 2007 ;42:50-8.
78. Kamisawa T, Yoshiike M, Egawa N, et al. Treating patients with autoimmune pancreatitis: results from a long-term follow-up study. Pancreatology 2005; 5:234–8.
79. Nishimori I, Okazaki K, Suda K, et al. Treatment for autoimmune pancreatitis. J Jpn Pancreas Soc 2005; 20:343–8.
80. Hirano K, Tada M, Isayama H, et al. Long-term prognosis of autoimmune pancreatitis with and without corticosteroid treatment. Gut 2007; 56:1719-24.
81. Matsushita M, Ikeura T, Fukui T, Uchida K, Okazaki K. Refractory autoimmune pancreatitis: azathioprine or steroid pulse therapy? Am J Gastroenterol 2008; 103: 1834.
82. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. Gastroenterology 2008; 134:706-15
83. Kamisawa T, Okamoto. A Prognosis of autoimmune pancreatitis. J Gastroenterol 2007; 42:59-62.
84. Park do H, Kim MH, Oh HB, et al. Substitution of aspartic acid at position 57 of the DQbeta1 affects relapse of autoimmune pancreatitis. Gastroenterology 2008; 134:440-6
85. Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL. Risk of acute pancreatitis in uses of azathioprine: A population-based case-control study. Am J Gastroenterol 2003; 98:1305–8.
86. Church NI, Webster GJ. Autoimmune Pancreatitis: Optimal Therapy Has Not Been Determined. Am J Gastroenterol 2008; 103:1834-5.
87. Fukui T, Mitsuyama T, Takaoka M, Uchida K, Matsushita M, Okazaki K. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. Intern Med 2008; 47:151-5.