

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ
DE STRASBOURG

ANNÉE : 2022

N° 211

THÈSE

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

Sébastien VUOLA

Né le 15/12/1994 à Aubagne

**Caractéristiques, facteurs de risque et histoire naturelle des
pancréatites aiguës idiopathiques : étude rétrospective
observationnelle**

Président de thèse : Professeur Lawrence SERFATY

Directrice de thèse : Docteur Océane BRITSCHU

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
FACULTÉ DE MÉDECINE, MAÏEUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ
DE STRASBOURG

ANNÉE : 2022

N° 211

THÈSE

**PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE
DOCTEUR EN MÉDECINE**

Diplôme d'État

D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

PAR

Sébastien VUOLA

Né le 15/12/1994 à Aubagne

**Caractéristiques, facteurs de risque et histoire naturelle des
pancréatites aiguës idiopathiques : étude rétrospective
observationnelle**

Président de thèse : Professeur Lawrence SERFATY

Directrice de thèse : Docteur Océane BRITSCHU

FACULTÉ DE MÉDECINE, MAËUTIQUE ET SCIENCES DE LA SANTÉ

Edition MARS 2022
Année universitaire 2021-2022



- Président de l'Université
• Doyen de la Faculté
• Vices Doyen de la Faculté
• Doyens honoraires
• Charge de mission auprès du Doyen
• Responsables administratifs

M. GEMMEL Michel
M. SERVA Jean
M. GEMMEL Philippe
M. DORVILLE Marc
M. MAITZ Jean-Marc
M. VINCIGUON Guy
M. GEMMEL Pierre
M. LUCES Bernard
M. VICENTE Gilbert
M. STEIGMANN Geoffrey



HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général : M. GUY Michel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

WANDER Jean-Louis - Chaire "Généraliste Ruskopf" (à compter du 01/11/2022)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAH Sébastien - Immunologie (01/10/2013 au 31/09/2019)
GEMMEL Philippe - Génétique (01/10/2014 au 31/09/2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

NOM	NOM et Prénoms	CE*	Services hospitaliers au HUS/HUS/Localisation	Associations du Collège National des Universités
ADAM Philippe	ADAM	NRPS	- Pôle de l'Appareil locomoteur	40.00 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADAM	ADAM	CS	- Service d'orthopédie des membres du Tronc/bras / HP	
ADAMOVIC Dany	ADAMOVIC	NRPS	- Pôle de Spécialité Otorhinolaryngologie	44.00 Otorhinolaryngologie / gynécologie médicale
ADAMOVIC	ADAMOVIC	CS	- Service de Rhinologie-Otorhinolaryngologie HP	Catégorie : Gynécologie Obstétrique
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Néphrologie, Endocrinologie, Diabétologie (NPHD)	40.00 Catégorie : Médecine Interne
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Sect. de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/IC	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle Tête et Cou - CETO	46.01 Neurologie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Neurologie / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Pédiatrie	42.00 Pédiatrie, Pédiatrie et Pédiatrie (gynécologie)
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service de Pédiatrie / Pédiatrie	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Pédiatrie / Pédiatrie de Mulhouse	40.01 Pédiatrie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Pédiatrie / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation	50.00 Chirurgie générale
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Sect. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Biologie	47.00 Immunologie (gynécologie)
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Laboratoire d'Immunologie clinique / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Biologie / Hôpital de Mulhouse	50.01 Gastroentérologie / hépatologie
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Pôle de Biologie / Hôpital de Mulhouse	Catégorie : hépatologie
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Biologie / Hôpital de Mulhouse	44.01 Biologie médicale (gynécologie)
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Laboratoire de Biologie et de Biologie moléculaire / HP	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle d'Immunologie - GNC - Activités thérapeutiques	40.00 Radiologie et Imagerie médicale
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Pôle de Radiologie / Hôpital de Mulhouse	Catégorie : radiologie
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Radiologie / Hôpital de Mulhouse	44.00 Chirurgie maxillo-faciale
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Chirurgie maxillo-faciale / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et addictions	40.00 Psychiatrie d'adultes / radiologie
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service de Psychiatrie / Hôpital de Mulhouse	Catégorie : Psychiatrie d'adultes
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Psychiatrie et de Santé mentale	46.01 Psychiatrie d'adultes
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service de Psychiatrie / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle d'Anesthésie	40.00 Radiologie et Imagerie médicale
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service d'Anesthésie / Hôpital de Mulhouse	Catégorie : radiologie
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle d'Anesthésie / Hôpital de Mulhouse	40.00 Radiologie et Imagerie médicale
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service des Urgences médicales-chirurgicales Adultes / HP	Catégorie : médecine d'urgence
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Cardiologie	50.01 Médecine interne / radiologie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service d'Evaluation - Santé - Hôpital de la Réunion	Catégorie : gynécologie et médecine du développement
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, orthopédie et dermatologie	50.00 Chirurgie maxillo-faciale, réconstructrice et esthétique, dermatologie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Chirurgie maxillo-faciale et maxillo-faciale / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Chirurgie maxillo-faciale	50.01 Pédiatrie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Pédiatrie / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de l'Appareil locomoteur	50.00 Chirurgie orthopédique et traumatologique
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service d'Orthopédie Traumatologie du membre inférieur / HP	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Spécialité maxillo-faciale / Hôpital de Mulhouse	50.01 Otorhinolaryngologie
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service d'Otorhinolaryngologie / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle Tête et Cou - CETO	46.01 Neurologie
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service de Neurologie - Hôpital de Mulhouse / Hôpital de Mulhouse	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation	50.00 Chirurgie générale
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Chirurgie générale et digestive / HP	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de l'Appareil locomoteur	50.00 Catégorie : chirurgie maxillo-faciale, réconstructrice et esthétique
ADRESSE	ADRESSE	CS	- Service de Chirurgie maxillo-faciale et maxillo-faciale / HP	
ADRESSE Sébastien	ADRESSE	NRPS	- Pôle de Spécialité maxillo-faciale / Hôpital de Mulhouse	50.01 Médecine
ADRESSE	ADRESSE	NCS	- Service de Radiologie - Gynécologie et Transplantation / HUS	

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers de l'Institut / Localisation	Résumé des fonctions du Conseil National des Universités
WOLFF François	SRP	- Pôle des Pathologies Agées, Neurologie et de la Gérontologie	EE-02 : Cancrologie générale
	ACS	- Service de Chirurgie Générale et de Transplantation Hépatique / HP - Coordinateur des activités de prélevement et transplantation de HP	
Mme WOLFF Marie	SRP	- Pôle Tête et Cou	AA-01 : Neurologie
WOLFF	CS	- Centre Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	

HP : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - HNC : Hôpital Hôpital Civil - PTA : Pôle technique de neurologie

* : CS : Chef de service du CHU (non chef de service hospitalier) CSRP : Chef de service par intérim CSRP : Chef de service professeur (noté en)

CS : Chef d'unité fonctionnelle

SR : Pôle SRP (Responsable de SRP) ou SRP (noté Responsable de SRP)

CSRP : Coordinateur hospitalier pour une des fonctions hospitalières sous chef de service CSRP : Coordinateur

(1) ou coordinateur universitaire jusqu'au 31.03.2017

(2) ou coordinateur hospitalier pour une des fonctions hospitalières sous chef de service CSRP : Coordinateur

(3) ou coordinateur universitaire jusqu'au 31.03.2017 (4) Coordinateur hospitalier pour une des fonctions hospitalières sous chef de service CSRP : Coordinateur

(5) ou coordinateur universitaire jusqu'au 31.03.2017 (6) Coordinateur hospitalier pour une des fonctions hospitalières sous chef de service CSRP : Coordinateur

A4 - PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES

NOM et Prénoms	CE*	Services Hospitaliers de l'Institut / Localisation	Résumé des fonctions du Conseil National des Universités
CALDES Laurent	SRP	- Pôle Spécialités Médicales - Gastrologie / GARD	AA-01 Médecine générale
HARDENOTIER François	CS	- Service de Soins Gériatriques / HNC	EE-01 Gériatrie - Neurologie
MASSARD Tony	CS	- Pôle Hépato-Gastro - Service de Soins Gériatriques - HNC	
SAVET YVES	CS	- Service d'Endocrinologie - HNC - Pôle Tête et Cou - Centre d'Evaluation et de Traitement de la Dysphagie / HP	

[illegible]

NOM et Prénoms	CF	Services hospitaliers ou Institut / Localisation	Equipe enseignante du Conseil National des Universités
M. LEMONARD Claude M207		Pôle de Chirurgie Médico-Légale, Médecine et Dermatologie	33.01 Dermatologie
M. LEMAITRE Serge M219		Serv. de Dermatologie / Hôpital CHU	42.01 Anatomie et cytopathologie dermatologiques
M. LITZ Jean-Christophe M203		Serv. de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	33.01 Chirurgie médico-légale et dermatologie
M. MOCLEY Lucien M201		Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Médecine M Dentobuccale	44.01 Stomac isolaire
Mme MOUTON Marie M2		Serv. de Chirurgie Plastique et Médico-Légale / Hôpital CHU	(Type ense. - Interdiscipl.)
M. GUNTHER M209	CS	Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CHCO Strasbourg	33.02 Génétique et médecine du développement et de la reproduction (parten biologique)
M. MILLER Jean M202		Pôle de Biologie	47.04 Génétique (parten biologique)
Mme MICHAEL Marie M207		Laboratoire de Diagnostic génétique / Hôpital Hôpital CHU	42.01 Anatomie et Cytopathologie dermatologiques (Hôpital CHU)
Mme MOURAY Sophie M201		Serv. de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	44.02 Médecine et Santé au Travail (parten ense.)
M. PASCAREAU Jean M205		Pôle de Biologie	44.01 Anatomie et biologie moléculaire
M. PÉAT Fabrice M203		Laboratoire de Biologie et Biologie moléculaire / Hôpital	44.02 Parasitologie et mycologie
Mme PITHON-BUIRE M204		Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTH-HUS	47.04 Génétique (parten biologique)
Mme RUTTEN Lucie M219		Pôle de Biologie	47.04 Génétique (type ense.)
M. PREVOST Gilles M207		Serv. de Biologie	42.01 Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme ROUSSEAU Lucie M203		Service de Biologie / Hôpital de Hautepierre / PTH-HUS et Faculté	47.02 Immunologie (parten biologique)
Mme ROUX Catherine M205		Laboratoire d'Immunologie moléculaire / Hôpital Hôpital CHU	42.01 Embryologie et histologie humaine
Mme ROUX Catherine M205		Laboratoire de Biologie et Biologie moléculaire / Hôpital	
Mme ROUX Catherine M205		Serv. de Biologie / CHCO	44.02 Physiologie (parten ense.)
Mme ROUX Catherine M205		Pôle de Pathologie Infectieuse	44.01 Anatomie et biologie moléculaire (parten biologique)
M. ROUX Marie [W 3] M203		Serv. de Parasitologie et maladies infectieuses / Hôpital	47.01 Parasitologie - Pathologie (type ense. - Interdiscipl.)
Mme ROLLAND Sophie M201		Laboratoire de Biologie (Général et Spécialité) / Hôpital	46.01 Neurologie
Mme ROBERT ENRIQUE M203		Pôle de Biologie	44.02 Parasitologie et mycologie (parten biologique)
Mme SABATZ Anna M204		Serv. de Biologie / Unité de Pathologie du Système / Hôpital	47.04 Génétique
Mme SCHNEIDER Sophie M202		Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTH-HUS	47.04 Génétique
M. SCHNAUB Patrick M205		Pôle de Biologie	42.01 Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme SOLÉ Sophie M203		Service de Parasitologie et maladies infectieuses / Hôpital	44.01 Anatomie - Virologie, Hygiène Alimentaire
Mme SOUDET Corinne M205		Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme TALKHARD-RESCOU Sophie M204		Pôle de Biologie	33.01 Anatomie
M. TALVA Corin M209		Serv. de Biologie / Hôpital de Hautepierre / PTH-HUS et Faculté	42.01 Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme TALEN Sabine M204		Serv. de Parasitologie et maladies infectieuses / Hôpital	44.02 Physiologie (parten ense.)
Mme TALEN Sabine M204		Serv. de Parasitologie et maladies infectieuses / Hôpital	44.02 Stomac isolaire
M. TELLEY Marie M201		Pôle de Biologie	44.02 Stomac et intestins du développement et de la reproduction (parten biologique)
M. VALLET Laurent M204		Serv. de Biologie et de Parasitologie / CHCO Strasbourg	47.01 Hématologie / Transfusion
Mme VECAT-RUBIN Karine M203		Laboratoire d'Immunologie moléculaire / Hôpital de Hautepierre	Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme VILLARD Julie M203		Pôle de Biologie	44.01 Anatomie - Virologie, Hygiène Alimentaire
Mme WOLF Marion M205		Laboratoire de Biologie / Hôpital CHU	Cytopathologie - Biologie moléculaire
Mme ZAJACZYK Anne M203		Lab. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTH-HUS et Fac.	44.02 Parasitologie et mycologie (parten biologique)
M. ZAJACZYK Anne M203		Chargé de cours / enseignement général	44.02 Parasitologie - Biologie moléculaire
M. ZAJACZYK Anne M203		Travail de la Société / Hôpital CHU	44.02 Parasitologie - Biologie moléculaire
M. ZAJACZYK Anne M203		Service de Biologie / Hôpital de Hautepierre	44.01 Parasitologie
M. ZAJACZYK Anne M203		Serv. de Biologie	44.02 Physiologie (parten ense.)
M. ZAJACZYK Anne M203		Serv. de Parasitologie et de Mycologie médicale / Hôpital	

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS (monoappartenant)

M. BOUAFIA Chahira H204

Département Histoire de la médecine / Faculté de Médecine

75

Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

M FROELICH	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M LAURENCE	ICJ (MURPHY) - Epidémiologie / Faculté de Médecine	86	Neurosciences
Mme WRALES Dana	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme SCARFONE Martine	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
Mme THOMAS Marion	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M VALMERON Frédéric	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques
M ZIMMER Ingrid	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	75	Epidémiologie - Histoire des sciences et des Techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr AUL GREGG Jean-Luc	40004	Médecine générale (01.05.2015)
Dr AUL BRUNO ESTHERIE Anne	40100	Médecine générale (01.05.2015)
Dr AUL GILLOU Philippe	40000	Médecine générale (01.11.2015)
Dr AUL YVES PHILIPPE	40000	Médecine générale (01.11.2015)
Dr AUL ROUSSEAU Fabrice	40007	Médecine générale (01.05.2014)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dr CHAMBER Jodelle	40100	01.05.2015 Médecine générale (01.05.2015)
Dr CORNILLON Martine		01.05.2015 Médecine générale

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dr DOMAG Diane		Médecine générale (01.05.2015 à 01.05.2016)
Dr DANIELLO Anne-Christine		Médecine générale
Dr SCHMITT Fabrice		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGÉ, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACHER KESSLEY Jo	40000	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.05.03)
Mme CAMAGI Peggy	40000	Professeure agrégée d'Anglais (depuis 01.05.04)
Mme SEBENBOUR Marie-Noëlle	40007	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.05.11)
Mme JUNGER Nicole	40000	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.05.08)
Mme MARTIN Suzanne	40000	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.05.14)

Serment d'Hippocrate

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire. Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément. Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés. J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

Remerciements

A Monsieur le Professeur SERFATY,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Je vous remercie pour votre expertise et votre encadrement durant mon internat et dans l'élaboration de cette thèse. Recevez ici toute ma reconnaissance et l'expression de mon plus profond respect.

A Madame le Docteur BRITSCHU,

Je souhaite t'exprimer ma profonde reconnaissance pour ton soutien et ton accompagnement tout au long de cette thèse. Je te remercie pour ta grande disponibilité et tes conseils. Tu m'as suivi avec persévérance et optimisme et tu m'as toujours aidé avec la gentillesse et la bienveillance qui te caractérisent. Du fond du cœur, merci pour tout.

A Monsieur le Docteur SAVIANO,

Tu me fais l'honneur de siéger dans ce jury et je tiens à te remercier d'avoir toujours répondu présent lorsque j'en avais besoin. J'ai beaucoup appris à tes côtés et je t'en suis reconnaissant. Je tiens à t'exprimer pour cela toute ma gratitude.

A Monsieur le Docteur ADDEO,

Vous me faites l'honneur de siéger dans ce jury. Au vu des liens étroits de nos spécialités, il était important à mes yeux qu'un chirurgien soit présent lors de la soutenance de ma thèse. Je vous remercie de votre disponibilité et de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Recevez ici toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Docteur MOLIERE,

Vous me faites l'honneur de participer au jury de ma thèse. Ma demande s'est faite un peu au pied levé, mais vous avez su répondre présent. Je vous remercie de l'intérêt que vous avez porté à mon travail. Je suis très satisfait que cette thèse soit l'occasion d'échanges privilégiés entre la Radiologie et la Gastroentérologie. Recevez ici toute ma reconnaissance.

Aux seniors d'Hépatogastroentérologie qui m'ont transmis leur passion pour notre spécialité, leur expérience et leurs connaissances.

A l'ensemble de mes co-internes qui m'ont accompagné durant mon internat, avec lesquels j'ai pu nouer des relations amicales profondes et durables. Une pensée forte et complice à l'un d'entre vous, mon allié pendant ces années à Strasbourg. C'est aussi grâce à toi que j'ai rencontré la personne qui est devenue aujourd'hui si importante pour moi.

Aux membres des équipes soignantes et paramédicales des différents établissements que j'ai croisés durant mes stages, j'ai toujours éprouvé beaucoup de plaisir à travailler avec vous.

A ma famille évidemment qui m'a toujours soutenu et accompagné avec amour. Une pensée particulière pour mon père qui est parti avant que je n'aie pu achever cette thèse. J'aurais toujours ce regret que tu ne m'aies pas vu être un docteur. Un grand merci aussi à ma mère pour son écoute incroyable, son soutien sans faille, sa tendresse et bienveillance qui m'ont accompagné tout au long de ma vie.

A mon frère et mes deux sœurs, leurs conjoints et leurs enfants qui ont été de tout temps à mes côtés. Vous m'avez toujours encouragé et entouré d'affection. Merci infiniment. Je vous aime plus que tout.

A mes amis d'Aubagne, vous êtes toujours là, malgré les années. Le Sud et vous me manquent tant. Merci pour votre amitié fidèle.

Aux copains des quatre coins de la France que j'ai croisés tout au long de mon parcours.

Table des matières

Liste des documents annexés	21
Liste des illustrations.....	22
Abréviations	24
Introduction	25
I. Embryologie du pancréas	27
II. Anatomie du pancréas	29
1) Définition	29
2) Aspect macroscopique	29
3) Situation	29
4) Moyens de fixité	29
5) Conformation et rapports	30
6) Anatomie canalaire	32
7) Vascularisation.....	34
III. Histologie du pancréas.....	38
1) Le pancréas exocrine.....	38
2) Le pancréas endocrine.....	39
IV. Physiologie du pancréas	40
1) Physiologie de la sécrétion pancréatique exocrine	40
2) Réponse pancréatique aux trois phases du repas	43
3) Physiologie de la sécrétion pancréatique endocrine	44
V. Définition et diagnostic positif de PA	46

VI.	Epidémiologie de la PA	47
VII.	Physiopathologie de la PA.....	49
VIII.	Etiologies des PA	50
1)	PA biliaire	50
2)	PA alcoolique.....	51
3)	PA métabolique.....	53
4)	PA Tumorale	54
5)	PA médicamenteuse	55
6)	PA iatrogènes	57
7)	PA auto-immune	60
8)	PA infectieuse	66
9)	PA génétique	67
10)	Malformations congénitales du pancréas.....	69
11)	PA traumatique	71
12)	PA vasculaire	72
13)	Drogues	72
14)	Autres.....	72
IX.	Facteurs de risque de PA	76
1)	Tabac.....	76
2)	Obésité	76
3)	Diabète de type 2	77
4)	Autres.....	77

X.	PA idiopathique	78
1)	Généralités	78
2)	Gestion du bilan étiologique	78
XI.	Complications et pronostic des PA.....	83
1)	Principales complications des PA	83
2)	Pronostic	87
XII.	Histoire naturelle	91
	Patients et méthodes	93
I.	Nature de l'étude	93
II.	But de l'étude.....	93
III.	Population de l'étude	94
1)	Critères d'inclusion	94
2)	Critères d'exclusion	94
IV.	Base de données.....	94
V.	Recueil de données	95
1)	Cliniques	96
2)	Biologiques	96
3)	D'imagerie	97
VI.	Analyses statistiques.....	97
	Résultats	98
I.	Flow Chart.....	98
II.	Fréquence des pancréatites aiguës idiopathiques	100

III.	Caractéristiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique	102
IV.	Profil clinique, biologique et radiologique des pancréatites aiguës idiopathiques..	105
V.	Histoire naturelle des pancréatites aiguës idiopathiques	107
	Discussion	108
	Conclusion.....	112
	Annexes	115
	Bibliographie.....	119

Liste des documents annexés

Episode de pancréatite aiguë - Questionnaire pour bilan étiologique	115
Episode de pancréatite aiguë - Examens paracliniques pour bilan étiologique de première intention lors de la poussée aiguë.....	117
Episode de pancréatite aiguë - Examens paracliniques pour bilan étiologique de deuxième intention a distance de la poussée aiguë	118

Liste des illustrations

Figures

Figure 1 : Les principales étapes de l'embryologie du pancréas.....	28
Figure 2 : Situation et rapports du pancréas	32
Figure 3 : Organisation et rapports des canaux pancréatiques	33
Figure 4 : Vascularisation artérielle du pancréas	35
Figure 5 : Vascularisation veineuse du pancréas.....	36
Figure 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques du pancréas	37
Figure 7 : Histologie du pancréas.....	39
Figure 8 : Carte de l'incidence mondiale de la pancréatite aiguë.....	47
Figure 9 : Lithiase vésiculaire à l'échographie hépato-biliaire	51
Figure 10 : Aspect de pancréatite auto-immune en IRM pondérée T2 HASTE : présence d'un infiltrat péri-glandulaire hypointense T2 avec un parenchyme pancréatique hypertrophique dans son ensemble et un canal pancréatique principal rétréci de façon diffuse.....	63
Figure 11 : Cholangio-pancréato-IRM : Aspect de pancréas divisum et kyste de 8mm de la tête du pancréas semblant communiquer avec le canal pancréatique principal compatible avec une TIPMP	70
Figure 12 : Echo-endoscopie : Microlithiase de la voie biliaire principale.....	82
Figure 13 : TDM abdomino-pelvienne injectée : Nécrose circonscrite	87
Figure 14 : TDM abdomino-pelvienne injectée : Défaut de rehaussement du parenchyme pancréatique en faveur d'une nécrose de la glande.....	90
Figure 15 : Flow chart	99
Figure 16 : Evolution de la répartition des différentes étiologies des pancréatites aiguës après réalisation du bilan étiologique initial (diagramme de gauche) puis à distance de la poussée (diagramme de droite)	100
Figure 17 : Distribution des différentes causes de pancréatites aiguës retrouvées après révision de façon rétrospective du bilan étiologique de deuxième intention à distance de la poussée chez les 91 patients du groupe pancréatite aiguë présumée idiopathique	101

Tableaux

Tableau 1 : Principales classes médicamenteuses et les principes actifs associés à la pancréatite aiguë	57
Tableau 2 : Collections dans la pancréatite aiguë – Définitions par consensus international en 2012	86
Tableau 3 : Score CTSI (Computed tomography severity index).....	90
Tableau 4 : Index de sévérité selon le score CTSI.....	90
Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique par rapport à un groupe témoin	104
Tableau 6 : Comparaison du profil clinique, biologique et radiologique des poussées de pancréatite aiguë idiopathique par rapport à un groupe témoin	106
Tableau 7 : Comparaison de l’histoire naturelle des pancréatites aiguë idiopathiques par rapport à un groupe témoin	107

Abréviations

PA	Pancréatite Aiguë
PAI	Pancréatite Aiguë Idiopathique
PAPI	Pancréatite Aiguë Présumée Idiopathique
PC	Pancréatite Chronique
TDM	TomoDensitoMétrie
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
CP-IRM	Cholangio-Pancréato-IRM
EE	Echo-Endoscopie
TIPMP	Tumeur Intracanalair Papillaire et Mucineuse Du Pancréas
CPRE	Cholangio-Pancréatographie Rétrograde Endoscopique
ASAT	ASpartate AminoTransférase
ALAT	ALanine AminoTransférase
γ GT	Gamma-Glutamyl Transférase
PAL	Phosphatases Alcalines
CRP	Protéine C-Réactive
SRIS	Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique
CTSI	Computed Tomography Severity Index

Introduction

La pancréatite aiguë (PA) est une atteinte inflammatoire aiguë de la glande pancréatique.

La PA est la principale cause d'hospitalisation liée à une pathologie digestive aiguë dans le monde occidental, avec une incidence et un nombre d'admissions en constante augmentation (1), ainsi qu'une hausse des coûts associés aux hospitalisations pour PA (2). En France, l'incidence annuelle est évaluée entre 25 et 30 pour 100 000 habitants (3).

Au cours d'un épisode de PA, les enzymes pancréatiques sont activées de façon précoce et inappropriée au niveau du pancréas et vont être à l'origine d'une auto-digestion de la glande pancréatique et de son inflammation. Cette inflammation va entraîner une altération de la structure et de la fonction de la glande qui sera le plus souvent temporaire mais parfois définitive. De plus, il peut se produire une propagation du phénomène inflammatoire au niveau systémique.

Dans près de 80 %, la PA est bénigne, avec une évolution favorable en quelques jours sans complication grave. Les PA sont dites sévères dans 20 % des cas, dont 40 % de formes nécrosantes, et sont associées à de nombreuses complications et défaillances d'organes pouvant engager le pronostic vital du patient. Le taux de mortalité et la durée d'hospitalisation ont nettement diminué ces dernières années (2). Actuellement, la mortalité globale se situe autour de 2 % (4). Cependant, elle peut atteindre 30 à 40 % dans les formes graves (5,6).

Il existe de nombreuses causes de PA, ce qui rend le diagnostic étiologique difficile. Les deux causes les plus importantes sont la lithiasé biliaire (35 – 45 %) et la consommation chronique et prolongée d'alcool (25 – 30 %) (4). L'identification de la cause est une étape essentielle et d'une importance cruciale. Elle va avoir des implications dans la thérapie immédiate, ainsi que pour la mise en place d'un traitement spécifique permettant de prévenir la récurrence et d'enrayer l'évolution naturelle de la maladie sous-jacente qui peut être potentiellement grave.

Elle permet également d'instaurer une surveillance adaptée. Le bilan étiologique d'une PA s'effectue en deux étapes. Il va permettre d'abaisser de moitié le taux de PA sans cause évidente initialement. Malgré cela, même après une anamnèse et un examen physique approfondis, des examens de laboratoire et d'imagerie, la cause reste inconnue dans 10 à 15 % des cas (7). Ces PA inexpliquées sont définies comme idiopathiques. Les PA idiopathiques sont peu décrites dans la littérature malgré la proposition récente d'un algorithme énumérant les examens à réaliser et leurs délais permettant d'établir le diagnostic étiologique des PA sans cause retrouvée initialement. Ainsi, nous avons évalué, après analyse rétrospective de l'algorithme dans les dossiers, la fréquence, le profil et l'histoire naturelle des PAI. Par ailleurs, les données épidémiologiques des PAI présentes dans les différentes études sont contradictoires et variables selon les sources. Dans ce contexte, nous avons également décrit les caractéristiques des patients atteints de PAI en les comparant à ceux d'un groupe témoin incluant un panel hétérogène de patients présentant toutes les causes de PA. Enfin, de nombreux facteurs de risque, en particulier le tabac, l'obésité et le diabète de type 2, pourraient favoriser l'apparition d'une PA (4). Nous avons ainsi cherché à identifier des facteurs contribuant au développement d'une PAI.

I. Embryologie du pancréas

L'embryogénèse de la glande pancréatique se déroule précocement (**Figure 1**). Elle dérive de deux évaginations endodermiques de l'intestin primitif au niveau de la future région duodénale. Ces deux bourgeons pancréatiques apparaissent au 26^{ème} jour du développement embryonnaire et sont situés de part et d'autre du duodénum primitif (8).

- Le bourgeon ventral est développé à la face antérieure du duodénum, dans le mésogastre antérieur, directement sous l'ébauche cystique auquel il est relié.
- Le bourgeon dorsal est plus volumineux, développé à la face postérieure du duodénum, dans le mésogastre postérieur, il s'étend rapidement sous la grande courbure de l'estomac.

Au 32^{ème} jour, suite à la rotation de l'estomac et à l'allongement de la boucle duodénale, le bourgeon ventral réalise une rotation antihoraire autour du duodénum vers le mésogastre postérieur, entraînant avec lui la voie biliaire principale (9).

A ce stade, chaque ébauche possède son propre canal excréteur. Les deux canaux sont distincts. Ils communiquent séparément avec le duodénum.

Au 35^{ème} jour, le bourgeon pancréatique ventral termine sa rotation et s'appose postérieurement sur le bourgeon pancréatique dorsal.

Au 42^{ème} jour, les deux bourgeons pancréatiques avec leurs canaux excréteurs fusionnent. Le bourgeon ventral donnera la partie inférieure de la tête du pancréas et le processus uncinatus. Le bourgeon dorsal sera à l'origine de la partie supérieure de la tête du pancréas, de l'isthme, du corps et de la queue du pancréas (10). Le canal pancréatique principal (de Wirsung) résulte de la fusion du canal du bourgeon ventral et des deux tiers du canal du bourgeon dorsal. Il s'unit au canal cholédoque pour former l'ampoule hépato-pancréatique (de Vater) qui s'ouvre dans le deuxième duodénum au niveau de la papille duodénale majeure. Le canal pancréatique

accessoire (de Santorini) est issu du tiers proximal restant du canal du bourgeon dorsal. Il s'abouche dans le deuxième duodénum en position un peu plus crâniale au niveau de la papille duodénale mineure.

Le pancréas devient secondairement rétropéritonéal.

A la 7^{ème} semaine, le pancréas adopte sa forme définitive.

A partir de la 13^{ème} semaine, il sera totalement fonctionnel.

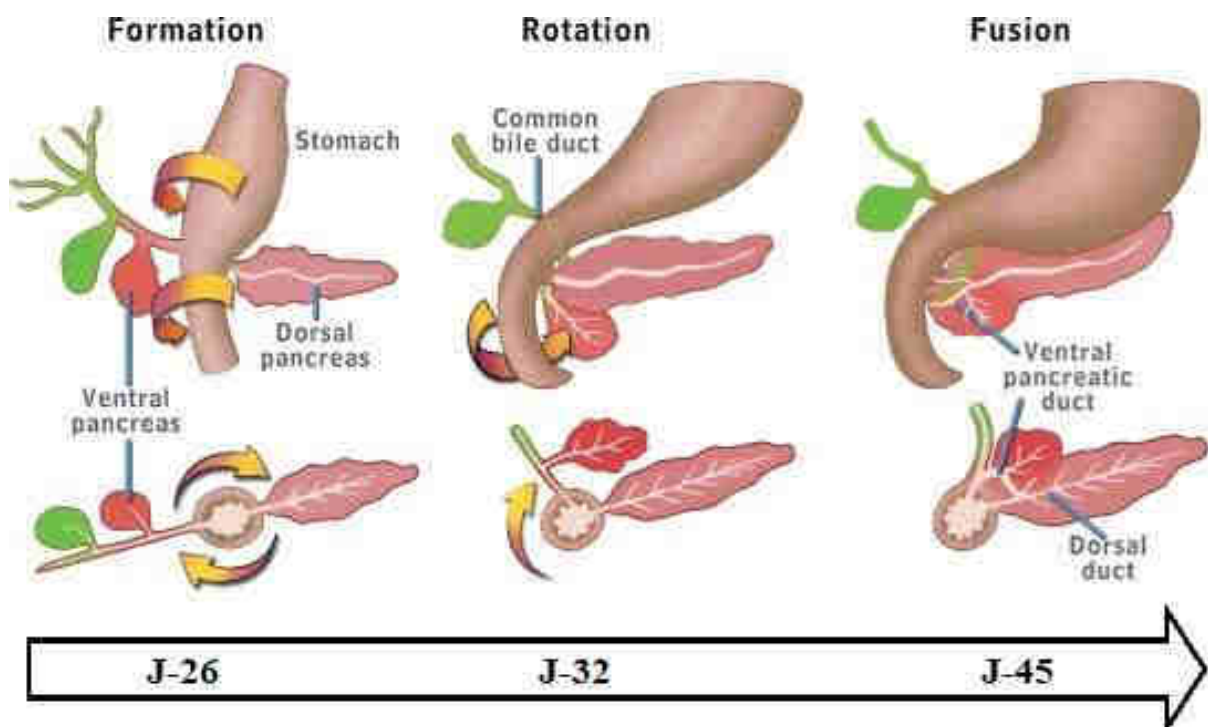


Figure 1 : Les principales étapes de l'embryologie du pancréas (11)

II. Anatomie du pancréas

1) Définition

Le pancréas est une volumineuse glande annexe au tube digestif, de type mixte, à la fois exocrine et endocrine. Il comporte deux parties distinctes tant au niveau fonctionnel qu'anatomique. Il dispose d'une fonction exocrine par la sécrétion de suc pancréatique dans la lumière intestinale à l'aide des canaux pancréatiques pour contribuer au bon déroulement de la digestion, ainsi qu'une fonction endocrine par la libération d'hormones dans la circulation générale pour procéder au contrôle de la glycémie.

2) Aspect macroscopique

Le pancréas est un organe plein, en forme de crochet, de couleur jaune rosée et d'aspect lobulé. Il est de consistance ferme, mais est particulièrement fragile et friable. Il est aplati d'avant en arrière. Il mesure environ 15 cm de longueur, 5 à 7 cm de hauteur au niveau de la tête et il a une épaisseur de 2 cm. Son poids moyen est de 70 à 80 grammes chez l'adulte (10).

3) Situation

Le pancréas est une glande digestive profonde, située en position rétropéritonéale. Il est essentiellement sus-mésocolique, compris entre le duodénum et la rate.

Il est orienté de bas en haut et de droite à gauche depuis le deuxième duodénum jusqu'au hile de la rate, selon un axe oblique de 30°. Il présente deux concavités : l'une postérieure en relation avec le rachis lombaire où il est plaqué sur la saillie des corps vertébraux de L1 et L2, l'une antérieure en relation avec la paroi gastrique.

4) Moyens de fixité

Le pancréas est l'un des organes les plus fixes de la cavité abdominale, grâce à ses rapports avec les éléments du bloc duodéno-pancréatique et aux accolements péritonéaux. Il est

recouvert en ventral par le feuillet péritonéal pariétal postérieur. En dorsal, il est accolé à la paroi abdominale postérieure par le fascia pancréatique postérieur.

5) Conformation et rapports

Le pancréas est divisé en quatre zones : la tête, l'isthme (ou le col), le corps et la queue (**Figure 2**).

- La tête

Elle est de forme grossièrement quadrilatère, mesure environ 6 à 7 cm de hauteur pour 4 cm de largeur et 2 à 3 cm d'épaisseur. Elle est prolongée en bas et à gauche par l'uncus (processus uncinatus) qui délimite l'incisure pancréatique où chemine les vaisseaux mésentériques supérieurs.

Elle est incluse à la face médiale du duodénum de D1 à D3. La circonférence est inséparable des 2^e et 3^e portions duodénales par des connections fibreuses, vasculaires et canalaire (8).

A sa face postérieure, la voie biliaire principale la traverse de haut en bas et vers la droite afin de rejoindre l'ampoule hépato-pancréatique sur la face interne du D2.

En ventral, elle est en rapport avec la vésicule biliaire, le segment IV du foie, le pédicule colique supérieur droit, la racine du mésocolon transverse et la racine du mésentère, l'artère gastro-duodénale et ses branches et les vaisseaux mésentériques supérieurs qui cheminent en avant de l'uncus.

En dorsal, elle est en rapport avec le canal cholédoque, les rameaux postérieurs des artères pancréatico-duodénales, la veine cave inférieure, la veine rénale droite, le pédicule gonadique droit, le bord droit du rachis au niveau de L1 et L2 et le pilier droit du diaphragme.

En crânial, elle est en rapport avec la partie caudale du foramen et du vestibule omental ainsi qu'avec les vaisseaux et branche du tronc cœliaque et mésentériques.

- L'isthme (ou col)

Il mesure 2 à 3 cm de hauteur, 2 cm de largeur et 1 cm d'épaisseur. Il s'agit de la portion rétrécie du pancréas compris entre l'échancrure duodénale en haut (D1) et l'échancrure des vaisseaux mésentériques supérieurs en bas.

En ventral, il est en rapport avec l'artère gastroduodénale, la portion antrale de l'estomac, le pylore et le pédicule gastro-omental droit.

En dorsal, il est en rapport avec le tronc porte et l'artère mésentérique supérieure.

- Le corps

Il mesure 8 cm de long, 4 cm de hauteur et 2 cm d'épaisseur.

Sa face antérieure répond à la face postérieure de l'antrum gastrique par l'intermédiaire de l'arrière cavité des épiploons. Son bord supérieur présente un sillon où se loge l'artère splénique qui chemine vers la queue pour rejoindre la rate (8). La veine splénique entre en contact avec la face dorsale du corps. Son bord inférieur est en rapport avec la racine du mésocolon transverse.

Il entre en rapport avec l'aorte, le plexus solaire, le pilier gauche du diaphragme, la surrénale gauche, le pédicule rénal gauche et le rein gauche.

- La queue

Elle est de forme et de dimensions variables. Elle est séparée du corps lorsque l'artère splénique la croise pour atteindre la rate. Elle est caractérisée par la présence d'un feuillet péritonéal en avant et en arrière. Ces deux feuillets se rejoignent et forment l'épiploon pancréato-splénique (10). Cette portion est la seule libre, plus ou moins mobile.

En avant se trouvent les vaisseaux spléniques, à gauche le hile splénique et les branches de division des vaisseaux spléniques, et en avant et en bas l'angle colique gauche.

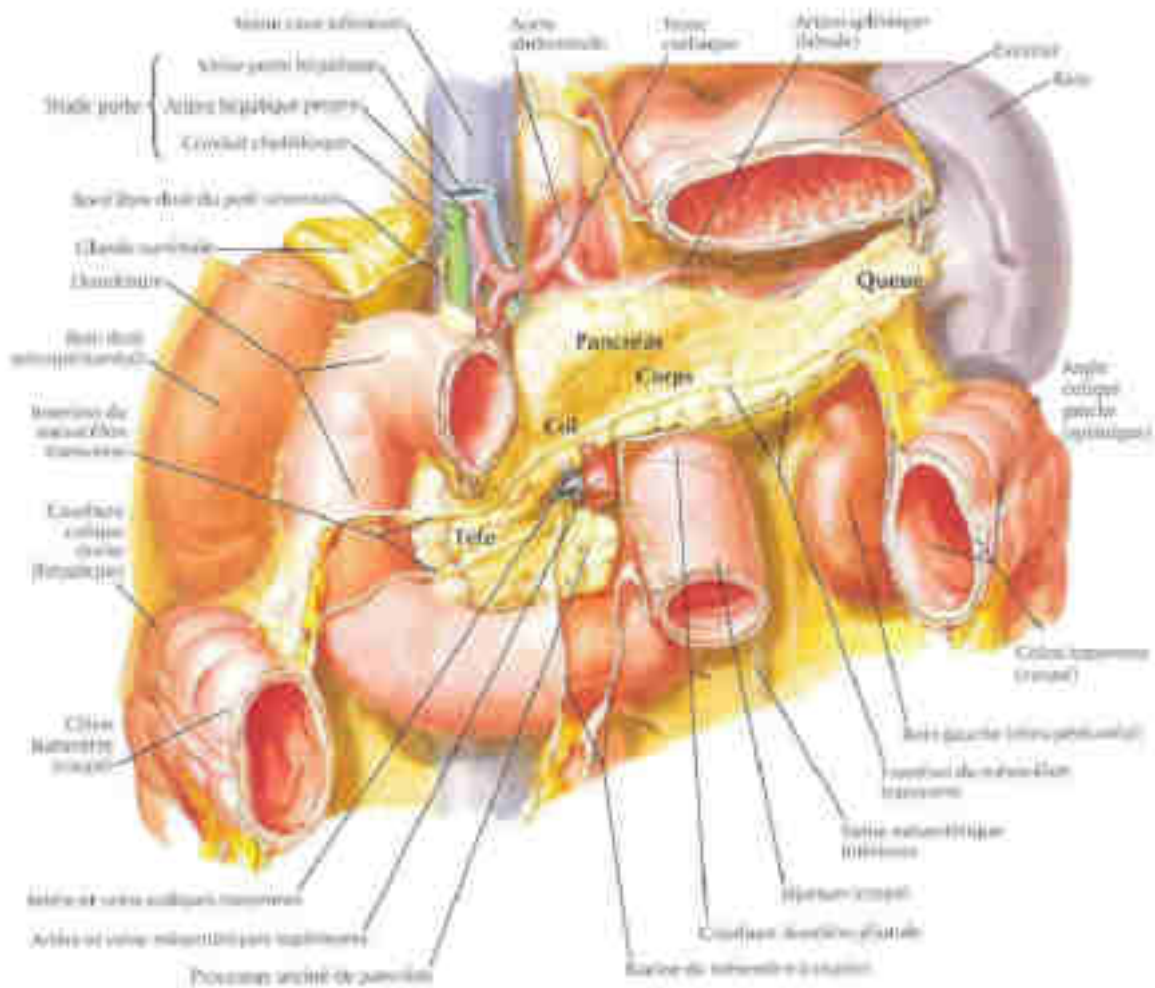


Figure 2 : Situation et rapports du pancréas (12)

6) Anatomie canalaire

Le pancréas exocrine est pourvu de deux canaux excréteurs (**Figure 3**).

- Le canal pancréatique principal (de Wirsung)

Il mesure environ 20 cm, pour un diamètre de 1 à 4 mm qui diminue de droite à gauche. Il s'achemine de la queue du pancréas jusqu'au duodénum. Il suit approximativement le grand axe de la glande, puis il s'infléchit de 45° au niveau de l'isthme pour pénétrer dans la tête.

Dans sa partie terminale, il est rejoint par le canal cholédoque, en arrière. Les deux canaux s'abouchent dans la paroi interne du deuxième duodénum, au niveau de la papille duodénale majeure, par l'intermédiaire de l'ampoule hépato-pancréatique (de Vater) développée dans la musculature du duodénum. Leur abouchement peut se faire par l'intermédiaire d'un canal commun court ou long, ou bien séparément. L'ampoule est entourée du sphincter musculaire d'Oddi et permet le drainage bilio-pancréatique dans l'intestin. Tout au long de la glande, des canaux collatéraux secondaires rejoignent perpendiculairement le canal pancréatique principal. Ils sont au nombre de 10 à 15 et s'arborescent eux-mêmes (10).

- Le canal pancréatique accessoire (de Santorini)

Il mesure entre 5 et 6 cm. Il prend naissance au niveau du coude que réalise le canal pancréatique principal dans l'isthme. Il draine uniquement la partie supérieure de la tête. Il s'abouche à la partie haute du deuxième duodénum au niveau de la papille duodénale mineure.

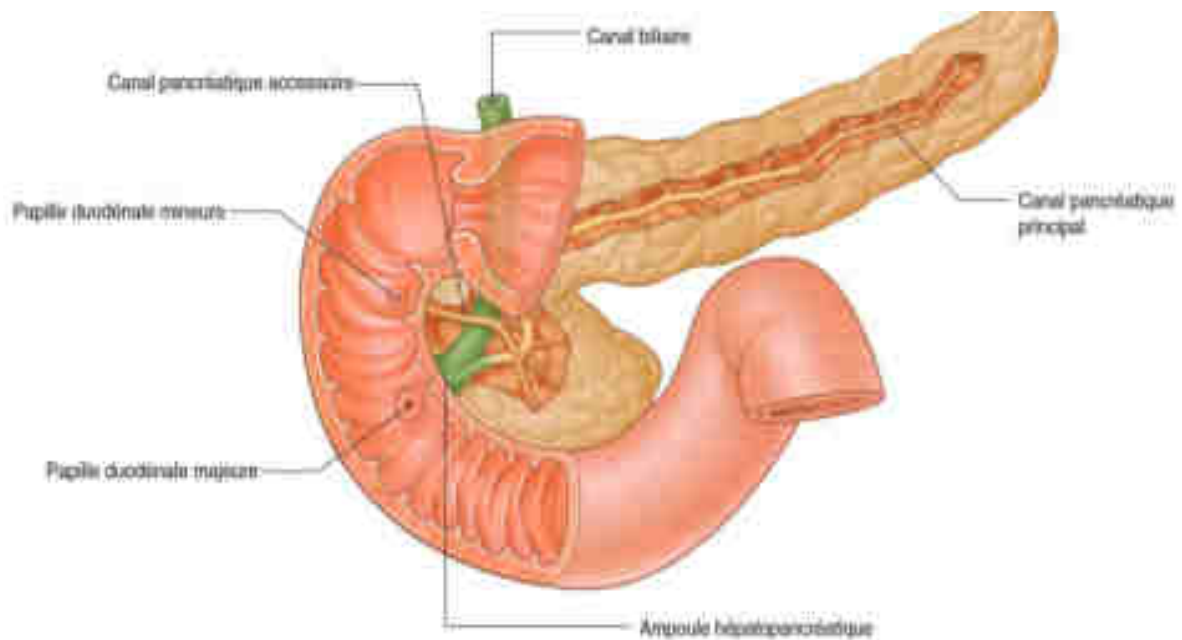


Figure 3 : Organisation et rapports des canaux pancréatiques (13)

7) Vascularisation

- Artérielle

La vascularisation artérielle du pancréas est assurée par deux sources principales : le tronc cœliaque et l'artère mésentérique supérieure (14) (**Figure 4**).

Les deux arcades duodéno-pancréatiques : antéro-inférieure et postéro-supérieure assurent la vascularisation de la tête et de l'uncus pancréatique. Ces arcades réalisent un réseau anastomotique entre l'artère gastro-duodénale (les artères pancréatico-duodénales supérieures) et l'artère mésentérique supérieure (les artères pancréatico-duodénales inférieures). Elles peuvent être anastomosées entre elles (15).

L'artère pancréatique dorsale est issue de l'artère splénique, près de son origine. Elle possède un calibre important. Elle se situe à la face dorsale du pancréas et se subdivise rapidement en deux branches opposées. La branche droite est destinée à la tête du pancréas. La branche gauche devient pancréatique transverse et s'achemine vers la queue (16).

Les rameaux pancréatiques issus directement de l'artère splénique vascularisent le corps et la queue du pancréas. Il s'agit de trois à quatre branches courtes, descendantes et verticales, dont la plus imposante est nommée l'artère grande pancréatique (ou pancreatica magna).

L'artère pancréatique inférieure est une branche de l'artère mésentérique supérieure. Elle longe le bord antérieur et la face inférieure du corps du pancréas en direction de la queue.

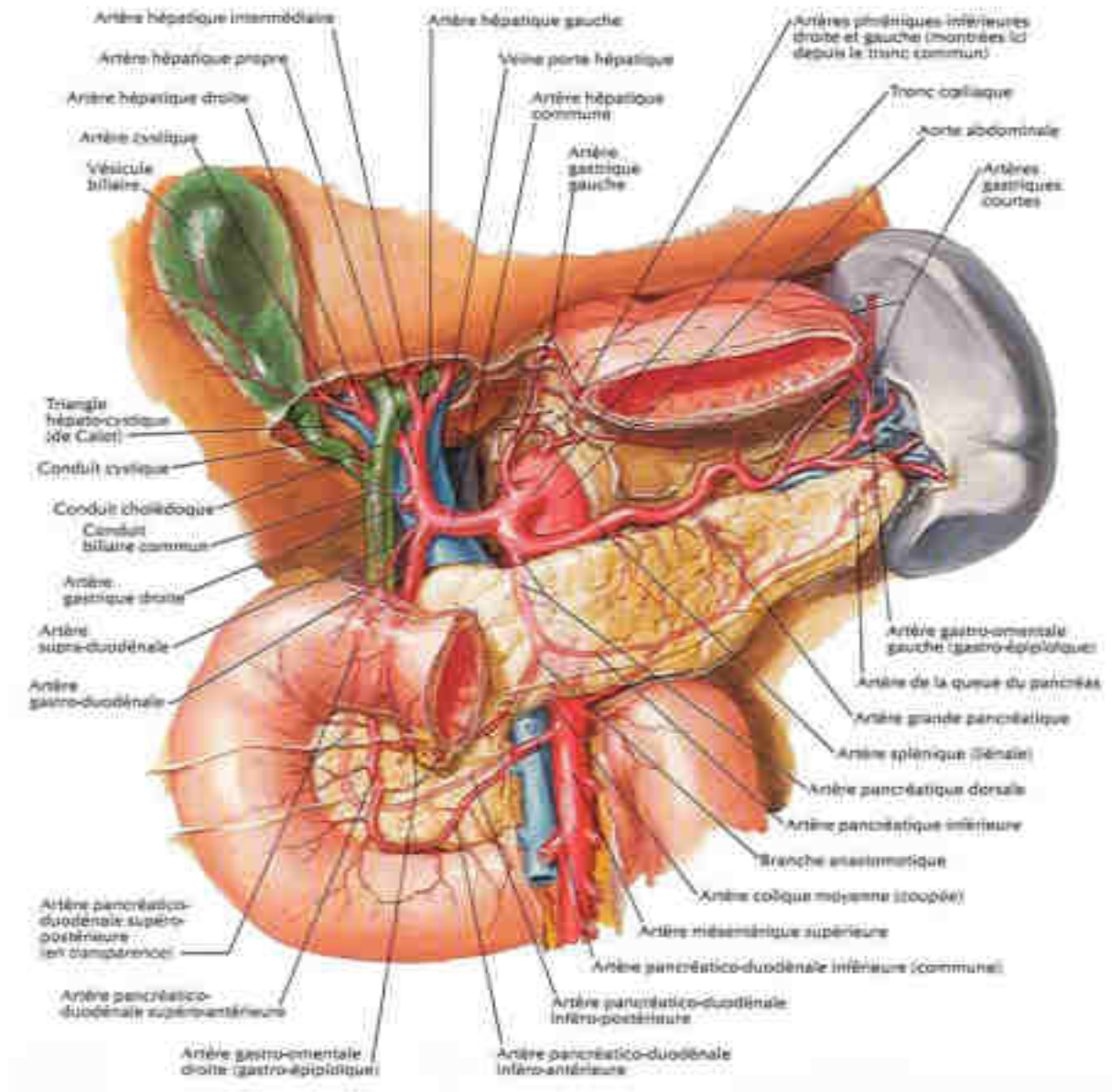


Figure 4 : Vascularisation artérielle du pancréas (12)

- Veineuse

Les veines pancréatiques sont satellites des artères (**Figure 5**). Elles sont drainées par les veines pancréatico-duodénales, mésentérique supérieure, splénique et pour finir par le système porte. La veine porte est formée par la réunion de la veine mésentérique supérieure et du tronc veineux spléno-mésaraïque, né de la convergence de la veine mésentérique inférieure et de la veine splénique (17).

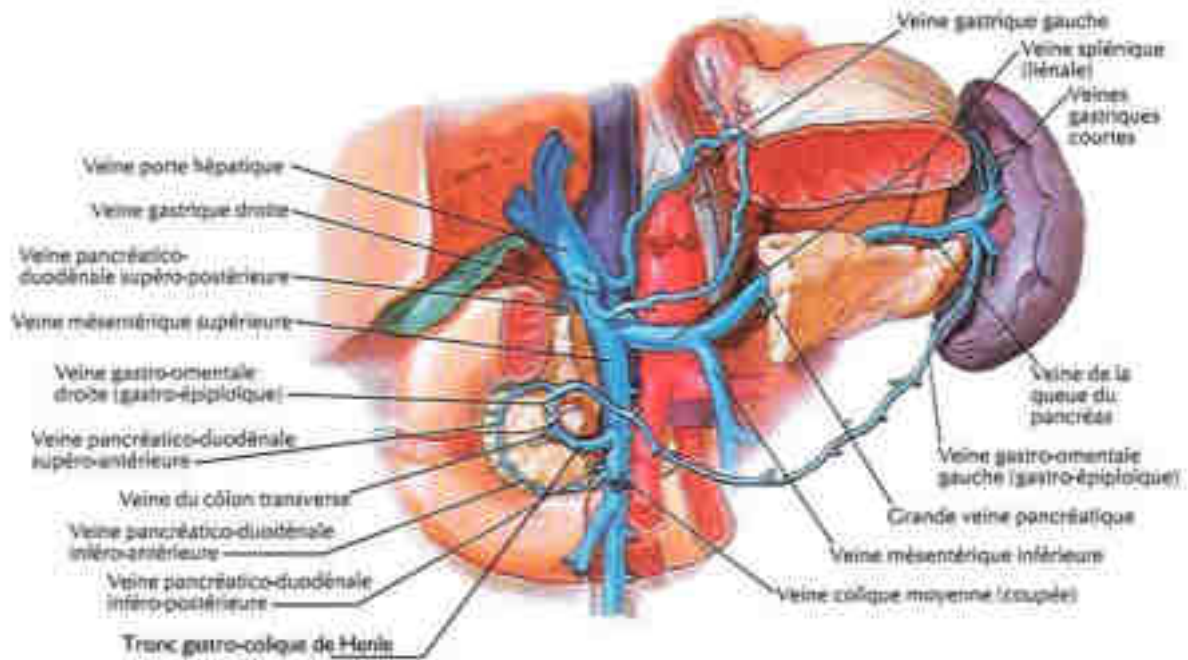


Figure 5 : Vascularisation veineuse du pancréas (12)

- Innervation

Le pancréas reçoit une innervation orthosympathique et parasymphathique. Elle est issue du plexus solaire, appelé aussi plexus coeliaque (nerfs splanchniques et vague droit). Il est composé des ganglions coeliaques (ou semi-lunaires), des ganglions mésentériques supérieurs et des ganglions aortico-rénaux. Ils sont disposés de façon satellite aux artères.

- Lymphatique

Les principaux relais lymphatiques pancréatiques sont les nœuds lymphatiques pancréatiques supérieurs, pancréatico-duodénaux postérieurs, mésentériques supérieurs, mésocoliques transverses et ceux du bord antérieur gauche (18) (**Figure 6**).

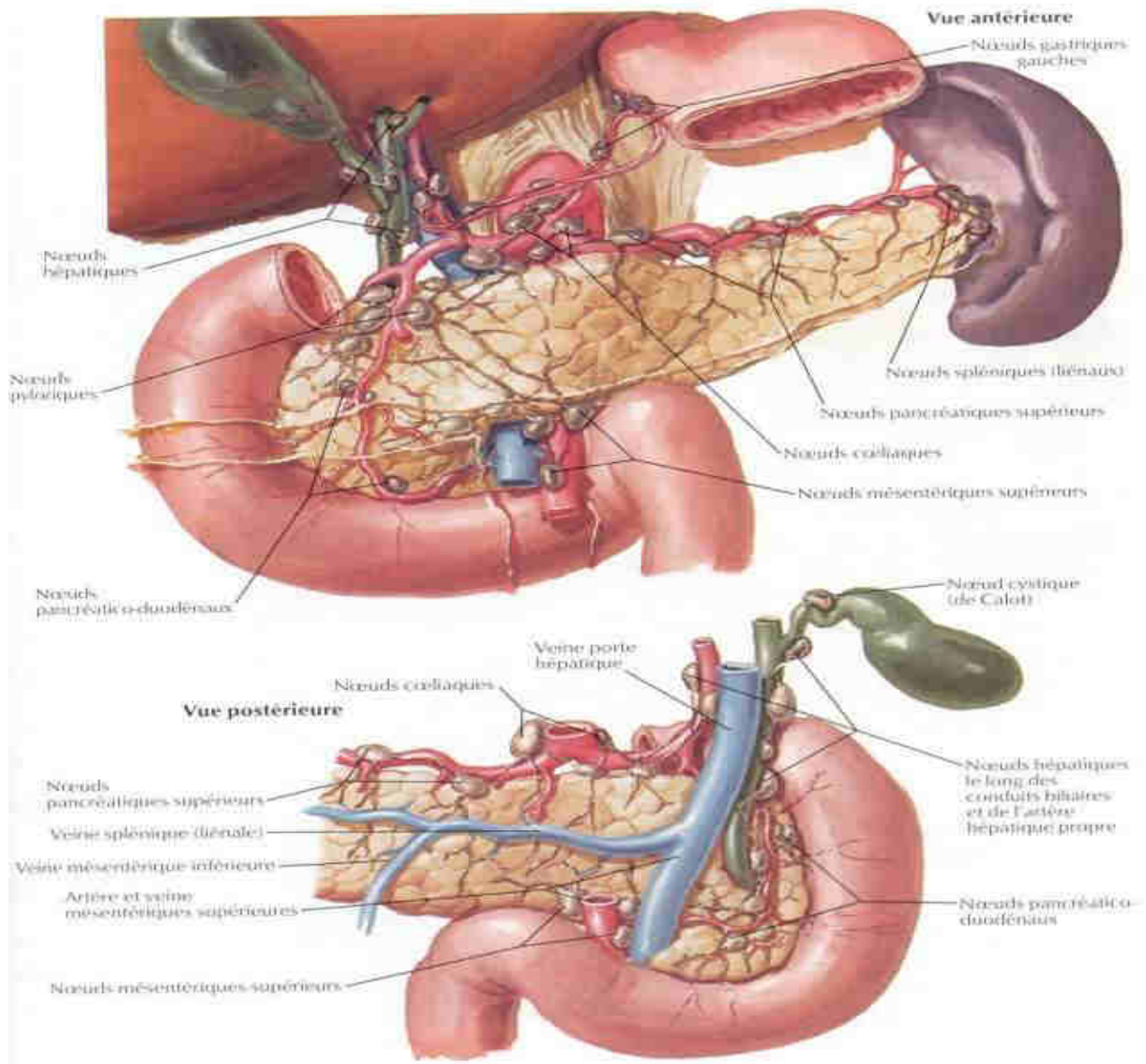


Figure 6 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques du pancréas (12)

III. Histologie du pancréas

Le pancréas est une glande amphicrine, il est composé d'un tissu exocrine et endocrine (**Figure 7**). Le volume restant est occupé par les vaisseaux, le tissu adipeux et le tissu conjonctif.

1) Le pancréas exocrine

Il occupe plus de 85 % du volume de la glande. Il est organisé en lobules séparés par des travées conjonctives issues de la capsule de l'organe. Chaque lobule est composé de nombreux acini, des canaux excréteurs intra-lobulaires, des vaisseaux sanguins et des nerfs.

Chaque acinus pancréatique est formé de 6 à 10 cellules acineuses glandulaires accolées entre elles. La cellule acineuse est de forme pyramidale. Elle contient un volumineux noyau basal arrondi. Son pôle basal est occupé par des mitochondries et un réseau important de réticulum endoplasmique qui assure la synthèse des protéines enzymatiques (protéases, lipase, amylase). L'apex de la cellule est le siège des volumineuses vésicules de sécrétion, appelées aussi grains de zymogène, qui contiennent les enzymes pancréatiques. Les granules de zymogène, bien enveloppées dans leurs vacuoles, sont bien séparées des vacuoles lysosomiales afin d'éviter l'activation intracellulaire des enzymes pancréatiques par les lysosomes. Le pôle basal de la cellule est en rapport avec les structures vasculaires et nerveuses. Le pôle apical borde la lumière de l'acini et est en communication avec le système canalaire qui pénètre à l'intérieur même de l'acinus. Les cellules centro-acineuses représentent la partie initiale des canaux pancréatiques, elles se situent au centre des acini, faisant saillie dans la lumière.

La sécrétion enzymatique est drainée par les canaux excréteurs jusqu'au duodénum. Les voies excrétrices sont composées de différents segments ramifiés, de taille progressivement croissante, de l'acini jusqu'à la papille. Ils font immédiatement suite aux acini sous le nom de canaux intercalaires. Ils se poursuivent par les canaux intra-lobulaires puis les canaux inter-

lobulaires et enfin ils se drainent dans le canal pancréatique principal selon un angle proche de 90 degrés. La paroi des canaux est formée d'un épithélium dont les cellules, nommées cellules canalaire, produisent et libèrent dans leur lumière une sécrétion d'eau riche en bicarbonate. Cette sécrétion s'associe à la sécrétion enzymatique pour créer le suc pancréatique.

2) Le pancréas endocrine

Il ne représente qu'1 % du volume de la glande. Il est constitué des îlots de Langerhans, formations glandulaires endocrines, dispersés au sein du parenchyme pancréatique exocrine (19). Ils se situent essentiellement dans le corps et la queue du pancréas. Ils sont constitués de petits amas cellulaires sous forme de travées associés à un important réseau de capillaires sanguins fenêtrés. Les cellules glandulaires endocrines majoritaires des îlots sont de quatre types. Elles se distinguent par l'hormone qu'elles sécrètent. Les cellules α sécrètent du glucagon, les cellules β , les plus abondantes, de l'insuline, les cellules δ de la somatostatine et les cellules F, moins nombreuses, le polypeptide pancréatique (20). Chaque îlot est constitué d'une masse centrale de cellules B, les autres cellules se retrouvant à la périphérie. A noter, ils existent aussi des cellules G, sécrétant de la gastrine et des cellules sécrétant du VIP. Les îlots sont très largement innervés par le système nerveux orthosympathique et parasymphatique.

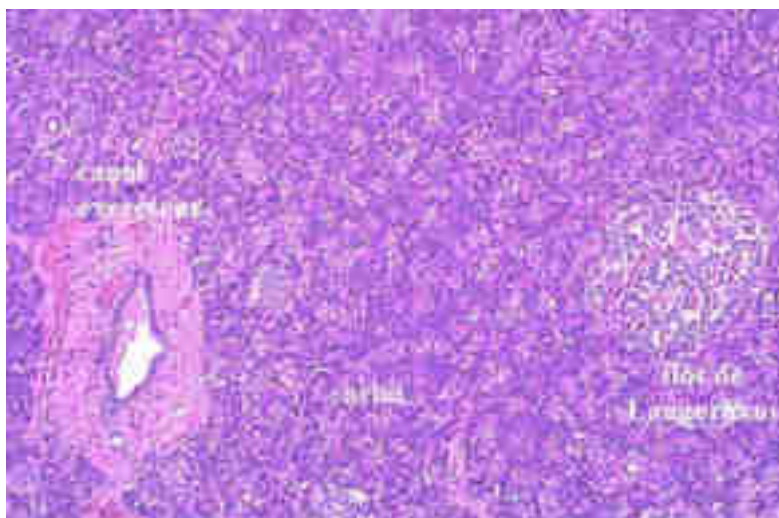


Figure 7 : Histologie du pancréas

IV. Physiologie du pancréas

1) Physiologie de la sécrétion pancréatique exocrine

Le suc pancréatique est un liquide incolore, résultant des sécrétions hydro-électrolytiques et enzymatiques des cellules pancréatiques exocrines (acineuses et canalaire). Son volume journalier est estimé à 1,5 litres, il peut différer en fonction des repas. La sécrétion de bicarbonates rend son pH alcalin, situé entre 8,2 et 8,4, et permet l'action des enzymes dans la lumière intestinale, essentiel pour une digestion normale (21).

- Sécrétion hydro-électrolytique

La sécrétion hydro-électrolytique a deux origines différentes.

Les cellules acineuses élaborent une solution isotonique de chlorure de sodium qui permet le maintien en solution des protéines enzymatiques.

Une autre fraction provient des canaux pancréatiques. Cette sécrétion est caractérisée par une concentration riche en bicarbonates. Dans les canaux à proximité des acini, elle résulte d'un échange par un échangeur anionique d'ion chlore, présent en grande quantité dans la lumière des canaux, et de bicarbonate, présent dans les cellules canalaire (22). La concentration en chlore dans la lumière des canaux proches des acini est élevée (sécrétion acineuse et sécrétion par les canaux CFTR) et détermine la sécrétion de bicarbonates (8). La sécrétion de bicarbonates est stimulée par la sécrétine. Dans les canaux distaux, la concentration en chlore dans la lumière des canaux s'appauvrit. Cette diminution entraîne une activation de kinases qui vont accroître la perméabilité du CFTR pour les bicarbonates et bloquer l'activité de l'échangeur anionique qui favoriserait la réabsorption de bicarbonates et la sécrétion de chlore à ce niveau (23). Cette émission de bicarbonates s'accompagne d'une sécrétion de sodium et d'eau.

Les fonctions de la sécrétion hydro-bicarbonatée sont d'assurer l'excrétion des protéines enzymatiques dans un liquide assez dilué pour prévenir toute précipitation, de participer à la neutralisation de l'acidité gastrique et de conserver un pH favorable à l'activité des enzymes pancréatiques au niveau du duodénum (10).

- Sécrétion enzymatique

La glande pancréatique synthétise de grandes quantités d'enzymes très hétérogènes par l'intermédiaire des cellules acineuses. Cette sécrétion protéique enzymatique permet la digestion des lipides (enzymes lipolytiques, par exemple : la lipase), des protéides (enzymes protéolytiques, par exemple : la trypsine) et des glucides (enzymes amylolytiques, par exemple : l'amylase) au niveau de l'intestin, étape indispensable à l'absorption intestinale ultérieure des nutriments.

Dans le cytoplasme des cellules acineuses, la synthèse protéique conduit à l'accumulation au niveau apical de volumineuses vésicules de sécrétion, appelées aussi granules de zymogène, qui contiennent les enzymes pancréatiques avant de les déverser dans la lumière de l'acini par exocytose. Certaines enzymes sont sécrétées sous forme de proenzymes (ou prozymogènes) inactives. Elles seront activées dans la lumière duodénale par l'intermédiaire de l'entérokinase. L'entérokinase active le trypsinogène inactif en trypsine active, à pH neutre. Puis, la trypsine va entraîner une activation en cascade des autres proenzymes dans la lumière intestinale (8).

A noter, deux enzymes sont sécrétées directement sous forme active : la lipase et l'amylase.

Les cellules acineuses produisent aussi les enzymes lysosomiales. Les granules de zymogène, bien enveloppées dans leurs vacuoles, sont bien séparées des vacuoles lysosomiales afin d'éviter l'autoactivation intrapancréatique des proenzymes par la cathepsine B, protéase lysosomale, capable d'activer le trypsinogène inactif en trypsine (24).

De plus, il existe des inhibiteurs naturels enzymatiques dans le tissu et le suc pancréatique. L'inhibiteur physiologique de la trypsine est appelé l'inhibiteur de Kazal-1 ou PSTI (Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor), il est codé par le gène SPINK1 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1) (25).

Un autre mécanisme physiologique de protection contre l'auto-digestion enzymatique de la glande est le flux permanent de suc pancréatique vers le duodénum, assuré par un gradient de pression dans le canal pancréatique principal, afin d'empêcher la stagnation des sécrétions dans le canal.

- Régulation de la sécrétion exocrine
- Différents facteurs de régulation positive :

La régulation de la sécrétion pancréatique exocrine est principalement dépendante de deux hormones : la sécrétine et la cholécystokinine.

Les cellules endocrines de la muqueuse duodénale libèrent la sécrétine en réponse à l'acidification duodénale secondaire à l'arrivée de l'acide chlorhydrique en provenance de l'estomac. Après fixation sur les récepteurs à sécrétine des cellules canalaire pancréatiques, elle est responsable d'une sécrétion riche en eau et en bicarbonates (26).

Les cellules endocrines de la muqueuse duodénale et intestinale libèrent la cholécystokinine suite à l'arrivée d'acides aminés et acides gras dans le duodénum liée à la digestion gastrique. Après fixation sur les récepteurs CCK-A acinaire et des cellules musculaires lisses vésiculaires, elle est à l'origine d'une sécrétion riche en enzymes pancréatiques et de la contraction de la vésicule biliaire (27).

La stimulation des nerfs vagues provoque une activation importante de la sécrétion enzymatique et hydro-bicarbonatée par la liaison de l'acétylcholine, neuromédiateur, sur ses récepteurs muscariniques M3 (28).

Ces facteurs nerveux sont principalement d'origine vagale mais aussi par l'intermédiaire du réseau de neurones post-ganglionnaires cholinergiques intra-pancréatiques.

D'autres neuromédiateurs et médiateurs locaux jouent aussi un rôle stimulateur comme le monoxyde d'azote (NO) et le VIP.

Il existe aussi des neuropeptides hormonaux avec un rôle stimulateur comme la bombésine ou GRP (gastrin-releasing peptide), le neuropeptide Y (NPY), le peptide histidine isoleucinamide (PHI) et la substance P.

- Différents facteurs de régulation négative :

Des hormones et peptides inhibent la sécrétion exocrine pancréatique. Il s'agit de la somatostatine, du peptide YY (PPY), et des peptides de la famille du glucagon : GLP1 et GLP2 (glucagon-like peptide) (28).

De plus, le taux de trypsine intra-duodéal régule aussi de façon négative la sécrétion exocrine pancréatique.

2) Réponse pancréatique aux trois phases du repas

- La phase céphalique

Cette phase exclusivement nerveuse résulte de l'intégration centrale des stimuli provoqués par l'odorat, la vue, le goût et la mastication des aliments. Cette phase fait appel aux réflexes conditionnés avec également le début de la sécrétion d'acide gastrique. Par l'intermédiaire d'une stimulation du nerf vague, la sécrétion pancréatique est riche en enzymes et de volume modéré (8).

- La phase gastrique

Cette phase met en jeu des réflexes gastro-pancréatiques provoqués par la nourriture et la distension gastrique. Par l'intermédiaire de réflexes vago-vagueux excitateurs, la sécrétion pancréatique est principalement enzymatique.

Une autre implication de l'estomac dans le contrôle de la sécrétion pancréatique est son action dans la digestion des nutriments. L'estomac réduit la taille des protéines et hydrolyse en partie les lipides ce qui va envoyer des peptides et des acides gras dans le duodénum. Il s'ensuit une stimulation de la phase intestinale (10).

- La phase intestinale

Cette phase est essentiellement sous influence hormonale par l'intermédiaire de la sécrétine et de la cholécystokinine. La sécrétion pancréatique exocrine, hydro-bicarbonatée et enzymatique, est maximale. Cette phase est déclenchée par l'arrivée d'acide et des nutriments au contact de la muqueuse duodénale et jéjunale. Cela induit une sécrétion biliaire et pancréatique dont l'action est primordiale pour l'absorption intestinale ultérieure.

3) Physiologie de la sécrétion pancréatique endocrine

La sécrétion pancréatique endocrine est assurée par les cellules des îlots de Langerhans. Elle joue un rôle primordial dans l'homéostasie glucidique, principalement par l'intermédiaire de deux hormones.

- L'insuline

L'insuline est sécrétée par les cellules β . Elle est la seule hormone hypoglycémiante de l'organisme. Sa sécrétion est régulée selon le niveau de la glycémie. Elle agit au niveau de plusieurs métabolismes, en particulier celui du glucose. Elle favorise l'utilisation périphérique du glucose et par conséquent son passage dans les cellules. Elle stimule le stockage du

glucose sous forme de glycogène dans les cellules hépatiques, musculaires et adipeuses et empêche les mécanismes de glycogénolyse. De plus, elle inhibe la néoglucogénèse hépatique.

- Le glucagon

Le glucagon est sécrété par cellules α . Il s'agit d'une hormone hyperglycémiant. Sa sécrétion est régulée selon le niveau de glycémie et l'activation du système ortho et parasympathique. Il favorise la sortie du glucose des cellules vers les vaisseaux sanguins. Il stimule la néoglucogénèse et la glycogénolyse hépatique. Il inhibe la glycolyse.

V. Définition et diagnostic positif de PA

La pancréatite aiguë est définie comme une inflammation aiguë du pancréas. Au cours d'un épisode de PA, les enzymes pancréatiques sont activées de façon précoce et inappropriée au niveau du pancréas et vont être à l'origine d'une auto-digestion de la glande pancréatique et de son inflammation. Cette inflammation va entraîner une altération de la structure et de la fonction de la glande qui sera le plus souvent temporaire mais parfois définitive. De plus, il peut se produire une propagation du phénomène inflammatoire au niveau systémique, pouvant être à l'origine de nombreuses complications potentiellement mortelles.

Le diagnostic de PA repose sur l'association de deux des trois critères suivants, selon la conférence de consensus d'Atlanta de 2012 (29) :

- Critère clinique : une douleur abdominale compatible avec une douleur de PA. Elle se situe généralement au niveau épigastrique mais elle peut parfois être localisée au niveau de l'hypochondre droit ou être diffuse à tout l'abdomen. Elle est transfixiante et irradie dans le dos en inhibant la respiration. Elle est sévère, permanente et s'aggrave progressivement en quelques heures avec une augmentation d'intensité lors de la prise alimentaire. Elle résiste aux antalgiques habituels et est calmée par la position antalgique en « chien de fusil ».
- Critère biologique : taux sérique de lipase (lipasémie) au moins trois fois supérieure à la limite supérieure de la normale.
- Critère d'imagerie : des résultats d'imagerie caractéristiques de PA à la tomodensitométrie (TDM), examen de référence pour le diagnostic, et moins fréquemment à l'échographie ou à l'imagerie par résonance magnétique (IRM).

VI. Epidémiologie de la PA

La PA est la principale cause d'hospitalisation liée à une maladie digestive aux Etats-Unis et dans de nombreux autres pays (1).

Au cours des cinquante dernières années, l'incidence de la PA est en constante augmentation dans la plupart des pays industrialisés (30) (**Figure 8**).



Figure 8 : Carte de l'incidence mondiale de la pancréatite aiguë (30)

*AAPC : Variation annuelle moyenne en pourcentage

Ceci s'explique (30) par :

- les changements dans les critères diagnostiques de la PA (conférence de consensus d'Atlanta de 2012) avec une amélioration de la sensibilité du diagnostic par la mesure de la lipasémie et la facilité d'accès à l'imagerie ;
- une amélioration de la méthodologie des études évaluant l'incidence de la PA ;
- l'augmentation du nombre de PA biliaires, générée par la hausse importante des taux d'obésité et de surpoids dans le monde ;
- l'augmentation du nombre de PA alcooliques ;

- l'accroissement de l'utilisation de traitement pouvant induire une PA ;
- le tabagisme et la montée de la consommation de cannabis notamment chez les jeunes ;
- le vieillissement de la population. Les personnes âgées présentent une prévalence accrue de facteurs de risque de PA comme la lithiase biliaire, le syndrome métabolique, la polymédication.

L'incidence annuelle de cette pathologie varie de 23 à 49 pour 100 000 habitants en fonction des études et des pays (31), sans différence statistiquement significative entre les hommes et les femmes (32). Son incidence augmente avec l'âge. L'incidence est la plus importante dans les régions d'Amérique du Nord et du Pacifique occidental. L'Europe est une région où l'incidence est faible (31). Néanmoins, il existe une disparité selon les territoires avec une incidence plus élevée au Nord et à l'Est de l'Europe (33). En France, elle est de 20 (femmes) à 30 (hommes) pour 100 000 habitants (34).

Ces dernières années, la durée moyenne d'hospitalisation en cas de PA a diminué (2) mais le coût des hospitalisations tend à s'élever (35).

VII. Physiopathologie de la PA

Suite à un évènement initiateur pathologique (alcool, obstruction canalaire, médicament, etc.), il découle une activation prématurée dans les cellules et la lumière des acini des proenzymes pancréatiques en enzymes actives, vraisemblablement par colocalisation des vacuoles de zymogènes et des vacuoles lysosomiales contenant la cathepsine B, protéase lysosomale, capable d'activer le trypsinogène inactif en trypsine (36). Les mécanismes de défense sont dépassés ou inhibés. Un processus auto-entretenu d'activation enzymatique dans la glande pancréatique se produit et est à l'origine d'une auto-digestion du parenchyme pancréatique. Cette auto-activation en cascade entraîne des lésions tissulaires irréversibles avec apoptose, des lésions vasculaires, hémorragiques et nécrotiques pancréatiques et péri-pancréatiques avec cyto-stéatonécrose. La production locale de médiateurs de l'inflammation (cytokines pro-inflammatoires, chimiokines, complément, etc.) provoque l'arrivée de cellules inflammatoires qui favorisent l'entretien et l'amplification de l'inflammation et de la nécrose intra-pancréatique (37). De plus, les médiateurs et les cellules de l'inflammation ainsi que les enzymes pancréatiques et lysosomiales se propagent dans la circulation systémique par l'intermédiaire des réseaux veineux porte, systémique et lymphatique. Ils vont induire une réponse inflammatoire systémique excessive à l'origine d'un grand nombre de complications loco-régionales et systémiques propres à la PA (38).

VIII. Etiologies des PA

1) PA biliaire

Les calculs biliaires sont l'étiologie la plus fréquente de PA, représentant 35 à 45 % des causes (4). La PA est causée par l'obstruction, le plus souvent transitoire, d'un calcul dans la voie biliaire principale et/ou dans le canal pancréatique principal suivie d'une migration. Au moment de son passage au niveau du carrefour bilio-pancréatique, l'impaction entraîne une augmentation de la pression intra-canalair du canal de Wirsung d'amont et/ou un reflux de bile à l'origine d'une activation des enzymes pancréatiques dans la glande (39).

Le risque de PA biliaire augmente avec l'âge. Les autres facteurs de risque de calcul biliaire sont le sexe féminin, l'obésité et les variations pondérales ainsi que la multiparité (32). De plus, le diagnostic étiologique doit être suspecté devant des antécédents personnels et/ou familiaux de lithiase vésiculaire. Une douleur de l'hypochondre droit peut précéder la douleur de type pancréatique. Sur le plan biologique, une perturbation des tests hépatiques avec notamment une augmentation des ALAT (ALanine AminoTransférase), dans les 48 heures après le début des symptômes, est fortement suspecte d'une origine biliaire de la PA. Cependant, en raison de la régression très rapide du pic d'ALAT, il n'est pas retrouvé d'élévation des enzymes hépatiques dans 15 à 20 % des PA biliaires (39). Il faut donc bien tenir compte du bilan hépatique réalisé à l'admission aux urgences. L'imagerie de première intention pour détecter des calculs vésiculaires ou du sludge est l'échographie hépato-biliaire (**Figure 9**). Elle doit être réalisée le plus précocement possible. La seule visualisation d'une lithiase vésiculaire n'est pas toujours synonyme d'une cause biliaire. Dans le cas où la PA est initialement classée comme présumée idiopathique, les investigations sont poursuivies à distance par la réalisation d'une cholangio-pancréato-IRM et d'une écho-endoscopie haute afin de visualiser avec plus de résolution les voies biliaires, le canal pancréatique et la vésicule pour diagnostiquer des mini-lithiases (≤ 4 mm) et/ou du sludge. Dans le but de

limiter le risque de récurrence de complications biliaires (40), une cholécystectomie doit être réalisée le plus vite possible, dans la même hospitalisation, en cas de PA bénigne et après la disparition des phénomènes inflammatoires ou l'organisation des coulées de nécrose, soit en général au moins 4 à 6 semaines après la poussée, en cas de PA grave.



Figure 9 : Lithiase vésiculaire à l'échographie hépatobiliaire

2) PA alcoolique

L'abus d'alcool est la deuxième étiologie la plus fréquente de PA. Il représente 25 à 35 % des causes (4). L'augmentation du risque de pancréatite liée à l'alcool est dose-dépendante. Le mécanisme physiopathologique n'est pas complètement compris. L'alcool entraîne une augmentation de la sécrétion de protéines dans les canaux pancréatiques responsable d'une majoration de la viscosité du suc pancréatique qui amène à une précipitation protéique intracanalair formant des bouchons de protéines. Ces derniers s'agrandissent et forment des calculs pouvant obstruer la lumière des canaux induisant une hyperpression intracanalair en amont (1). L'hyperpression intracanalair, l'inflammation locale et la toxicité directe de l'alcool sur les cellules ductulaires accentuent la perméabilité de l'épithélium canalair, responsable d'une activation des précurseurs enzymatiques dans la glande pancréatique. De plus, l'alcool augmente le contenu protéique des vacuoles de zymogènes et des vacuoles

lysosomiales au niveau des cellules acinaires, entraînant une fragilisation des membranes de zymogène et favorisant la co-localisation des contenus des granules de zymogènes et des vacuoles lysosomiales (1). Il s'en suit l'activation intracellulaire des proenzymes pancréatiques. Par ailleurs, l'alcool accentue la liposynthèse avec une accumulation de gouttelettes de graisse dans les cellules canalaire et acineuses.

La PA se développe chez 5 à 10 % des sujets alcooliques chroniques, faisant suggérer le rôle de facteurs de susceptibilité génétiques et environnementaux (39). La consommation d'alcool est ancienne et massive, plus de 80 grammes par jour d'alcool pendant plus de 10 ans (41). En cas de consommation aiguë isolée, l'origine alcoolique à la PA est peu probable. Elle prédomine chez les hommes, bien que les différences entre les sexes disparaissent avec un niveau similaire de consommation d'alcool (32). L'âge moyen de survenue se situe entre 38 et 45 ans. Le diagnostic doit être évoqué lors de l'anamnèse. La présence de signes d'imprégnation éthylique chroniques (bouffissure du visage, hypertrophie parotidienne bilatérale, érythrose faciale et palmaire, rhinophyma, signes de dépendance) et biologiques (anémie, thrombopénie, macrocytose, augmentation des ASAT [ASpartate AminoTransférase], des γ GT [Gamma-Glutamyl Transférase] et de la CDT [Carboxydate Deficience Transferrine]) peuvent fortement orienter le diagnostic. De plus, la découverte à l'imagerie de signes d'hépatopathie alcoolique et de stigmates de pancréatite chronique calcifiante est en faveur de l'étiologie éthylique. L'abstinence peut empêcher la récurrence de poussée de PA alcoolique (42). Un essai contrôlé randomisé a démontré que le risque de récurrence de PA alcoolique diminuait de manière significative après des consignes répétées contre la consommation d'alcool (43).

3) PA métabolique

- Hypertriglycérémie

Elle représente 2 à 5 % des causes (4). Elle survient essentiellement dans un contexte de dysfonction héréditaire du métabolisme des lipoprotéines, à savoir l'hyperlipidémie familiale de type I, IV ou V selon la classification de Fredrickson. Il existe d'autres causes d'hypertriglycérémie comme l'alcool, l'obésité, le diabète de type 2, la grossesse, une hypothyroïdie, etc (44). Une hypertriglycérémie légère à modérée est souvent présente lors d'une poussée de PA alcoolique et ne doit pas être confondue avec une hypertriglycérémie sévère causant la PA. A noter, certains médicaments comme les glucocorticoïdes, les bêta bloquants, les diurétiques thiazidiques, les œstrogènes peuvent augmenter transitoirement les concentrations sériques de triglycérides (45). Il est important de rechercher des antécédents familiaux d'hyperlipidémie ou d'hypertriglycérémie et d'identifier les causes secondaires. Il est établi qu'un taux d'hypertriglycérémie supérieur ou égal à 10 g/L soit environ 11,43 mmol/L est nécessaire pour induire un épisode de PA (46). Le taux de triglycéride se normalise très rapidement, dans les 24 à 48 heures après le début de la PA (47). Il faut donc bien prendre en considération le taux de triglycéride objectivé à l'admission. La réduction du taux de triglycéride, par l'intermédiaire de mesures hygiéno-diététiques et d'un traitement médicamenteux par fibrates, prévient efficacement toute récurrence de PA.

- Hypercalcémie

Elle représente moins d'1 % des causes. Devant une hypercalcémie vraie, deux diagnostics principaux sont à mentionner : l'hyperparathyroïdie primaire et les affections malignes. L'hyperparathyroïdie primaire est le plus souvent secondaire à un adénome parathyroïdien simple et plus rarement à une hyperplasie des quatre glandes voire un carcinome parathyroïdien (48). L'hypercalcémie des maladies cancéreuses regroupe les lésions osseuses

secondaires de tumeurs solides (sein, poumon, rein, thyroïde, testicules, etc.), les hémopathies notamment le myélome multiple et les syndromes paranéoplasiques. Il n'y a pas de véritable seuil de calcémie à risque de développer une PA. Habituellement, il est considéré comme responsable une calcémie totale supérieure à 2,85 mmol/L ou un calcium ionisé supérieur à 1,50 mmol/L (46). Un dosage de la calcémie doit être réalisé systématiquement à l'admission. Les prélèvements sont répétés à distance de l'épisode aigu étant donné l'habituelle baisse de la calcémie au cours d'une poussée de PA notamment sévère et donc la possibilité d'une valeur faussement normale (49). La prise en charge repose sur le traitement de l'hypercalcémie et de son facteur inducteur.

4) PA Tumorale

Elle représente 8 à 20 % des causes. Elle inclut les tumeurs malignes et bénignes du pancréas, par ordre de fréquence : les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP), l'adénocarcinome pancréatique, les tumeurs neuroendocrines, les cystadénomes mucineux, les tumeurs pseudopapillaires et solides et les métastases pancréatiques. Le mécanisme physiopathologique est l'obstruction des canaux pancréatiques. Cette obstruction a pour conséquence une augmentation de la pression intra-canales à l'origine d'une activation en cascade des proenzymes inactives dans la glande.

Les TIPMP symptomatiques se manifestent dans 20 à 40 % par une PA. Il s'agit d'une cause importante de PA non alcoolique et non biliaire chez le sujet de plus de 50 ans. La cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM) est l'examen privilégié pour rechercher des pathologies affectant les structures canales bilio-pancréatiques. La PA est un facteur de risque relatif de dégénérescence. L'indication chirurgicale va dépendre de l'existence de comorbidités et du nombre de facteurs de dégénérescence. En l'absence de comorbidité, dès la présence d'un seul facteur de risque relatif de dégénérescence, une chirurgie de type pancréatectomie majeure avec lymphadénectomie est indiquée. En présence de comorbidité et si un seul facteur de

risque relatif de dégénérescence est présent, il est recommandé de réaliser une surveillance par examen clinique, dosage du CA 19.9, IRM et EE tous les 6 mois. L'objectif principal de la prise en charge de ces lésions est de les surveiller ou de les réséquer afin de prévenir leur progression vers l'adénocarcinome pancréatique.

L'adénocarcinome pancréatique peut être révélé dans 3 à 9 % des cas par une poussée de PA inaugurale. Le délai entre l'épisode de PA et le diagnostic de cancer varie de quelques semaines à quelques mois (50). Certaines caractéristiques doivent alerter et faire suspecter un cancer du pancréas sous-jacent chez un patient présentant une PA, comme par exemple : un âge supérieur à 50 ans, une perte de poids, une hyperbilirubinémie (51), une intoxication éthylo-tabagique, un antécédent d'obésité et de diabète de type 2 (52). L'objectif étant de détecter le plus précocement possible le cancer pour pouvoir proposer un traitement potentiellement curatif.

De ce fait, la recherche d'une pathologie tumorale est un véritable enjeu devant une PA sans cause évidente chez le sujet de plus de 50 ans. Le diagnostic peut être fait lors de l'évaluation initiale scanographique. Quelques fois, le diagnostic est posé à distance lors d'un scanner de réévaluation d'une PA nécrosante ou bien lors de la pratique du bilan étiologique de deuxième intention par CP-IRM et EE (53) d'une PA présumée idiopathique.

5) PA médicamenteuse

Elle représente moins de 5 % des causes (4). Plus de cent médicaments ont été associés à la PA (46) (**Tableau 1**). Les mécanismes sont divers. La PA médicamenteuse est soit dose-dépendante, soit dose-indépendante par réaction immuno-allergique, mais dans la majorité des cas la réaction est idiosyncrasique. Le délai entre l'apparition de la PA et la prise du médicament est variable selon le mécanisme : un délai court est évocateur d'une réaction immuno-allergique alors qu'un délai long suggère une action dose dépendante cumulative. Le

diagnostic de PA médicamenteuse est difficile car il n'existe pas de caractéristiques cliniques, biologiques, radiologiques ou histologiques permettant de la distinguer des autres étiologies. Le diagnostic est souvent à haut risque de sur- ou de sous-diagnostic (54). Plusieurs études suggèrent que certains sous-groupes de populations ont un risque plus élevé de PA médicamenteuse. Il s'agit des personnes âgées, des femmes, des enfants, des patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et de maladies inflammatoires chroniques intestinales (55,56).

La présence de certains critères permet de retenir un lien de causalité entre la PA et un médicament (57):

- la poussée de PA a lieu pendant la période d'utilisation du médicament, en général peu après l'introduction ou l'augmentation des doses,
- les symptômes disparaissent rapidement après l'arrêt d'utilisation du médicament suspecté,
- l'absence de récurrence après l'arrêt définitif du médicament,
- les symptômes réapparaissent après la reprise du médicament incriminé (un test diagnostique ne doit pas être effectué en pratique),
- les autres causes de PA sont exclues.

Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Les médicaments suspectés d'être à l'origine de la PA doivent être arrêtés et remplacés.

Analgésiques	Paracétamol, Codéine paracétamol, Opium caféine paracétamol, Tramadol, Tramadol paracétamol, Morphine
Antiépileptiques, antidépresseurs et antipsychotiques	Acide valproïque, Carbamazépine, Valpromide, Clozapine, Mirtazapine, Risperidone, Sertraline, Lamotrigine
Antiviraux	Stavudine, Didanosine, Ritonavir, Lamivudine, Lopinavir, Ribavirine, Nelfinavir, Famciclovir, Ritonavir
Antibactériens	Sulfaméthoxazole triméthoprim, Métronidazole, Amoxicilline, Amoxicilline acide clavulanique, Ceftriaxone, Ciprofloxacine, Dapsone, Isoniazide,

	Ribavirine, Tétracycline, Erythromycine, Clarithromycine, Isotrétinoïne, Nitrofurantoïne
Antiparasitaires	Pentamidine, Stibogluconate
Agents hypolipémiants	Fénofibrate, Bézafigurate, Atorvastatine, Pravastatine, Rosuvastatine, Simvastatine
Diurétiques	Furosémide, Hydrochlorothiazide, Bendrofluméthiazide, Métolazone
Antiarythmiques	Procaïnamide, Amiodarone
Système rénine angiotensine	Losartan, Irbesartan, Ramipril, Périndopril, Enalapril, Captopril, Lisinopril
Antidiabétiques	Metformine, Sitagliptine, Liraglutide, Gliclazide
Antinéoplasiques et Immunomodulateurs	Azathioprine, Acide mycophénolique, Ciclosporine, Tacrolimus, Méthotrexate, Asparaginase, Ifosfamide, Mercaptopurine, Tamoxifène, Paclitaxel, Capécitabine, Cisplatine, Cyclophosphamide, 5-Fluorouracile, Doxorubicine, Vincristine
Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux	Kétoprofène, Ibuprofène, Célécoxib, Mésalazine, Sulindac, Indométacine, Kétorolac, Naproxène, Acide ménéamique, Colchicine, Diclofénac
Corticoïdes à usage systémique	Prednisone, Prednisolone, Méthylprednisolone, Bétaméthasone, Dexaméthasone
Antithyroïdien	Carbimazole, Méthimazole
Inhibiteur de la pompe à protons	Oméprazole, Esoméprazole, Pantoprazole
Antihistaminique	Cimétidine, Ranitidine
Agent anesthésique	Propofol
Bisphosphonates	Alendronate
Dérivé de la somatostatine	Octréotide

Tableau 1 : Principales classes médicamenteuses et les principes actifs associés à la pancréatite aiguë (58,59,60)

6) PA iatrogènes

- PA post-CPRE

La PA est la principale complication de la CPRE. Son incidence varie entre 3,5 à 9,7 % pour les patients à risque moyen et peut atteindre 14,7 % chez les patients à haut risque (61). La physiopathologie de la PA post-CPRE repose sur l'obstruction canalaire pancréatique bloquant sa sécrétion et déclenchant une activation en cascade des proenzymes au sein des acini secondaire à la fusion des granules de zymogène et des vacuoles lysosomiales, et sur l'exposition aux produits de contraste radiologiques entraînant une réponse inflammatoire au

sein de la glande pancréatique par l'activation des voies de signalisation de NF- κ B, des ions calcium et de la calcineurine (62).

Il existe des facteurs de risque indépendants relatifs à la PA post-CPRE (63):

- Risques certains liés au patient : sexe féminin, suspicion d'une dysfonction du sphincter d'Oddi, antécédent de pancréatite.
- Risques probables liés au patient : âge jeune, antécédent de PA post-CPRE, l'absence de pancréatite chronique, voies biliaires non dilatées, taux de bilirubine normal.
- Risques certains liés à la procédure : tentative de canulation supérieur à dix minutes, taux de canulation pancréatique supérieur à un, opacification du canal de Wirsung, ampullectomie.
- Risques probables liés à la procédure : précoupe biliaire, sphinctérotomie pancréatique, dilatation au ballon du sphincter biliaire, persistance de lithiase dans la voie biliaire.

L'ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) recommande l'administration intrarectale de 100 mg de Diclofénac ou d'Indométacine avant ou après la CPRE chez tous les patients afin de réduire le risque de PA post-CPRE (64). Il est recommandé de mettre en place une prothèse pancréatique de 5 Fr à visée préventive chez les patients à haut risque de PA post-CPRE (65). Cette prothèse est temporaire et devra être ôtée dans les cinq à dix jours. De plus, l'hyperhydratation intensive préventive péri-procédurale par Ringer Lactate diminue significativement le risque de PA post-CPRE y compris chez les patients à haut risque (66,67).

- PA post-chirurgie

Les chirurgies biliaires, en particulier la cholécystectomie, sont à risque de PA. L'incidence de la PA post cholécystectomie est faible, inférieure à 1 %, le risque est plus important en cas de nécessité de conversion en laparotomie (68).

Il existe un risque de PA après chirurgie de résection pancréatique, principalement en cas de duodéno-pancréatectomie. Une étude a démontré que le sexe féminin, un taux normal de bilirubine, un canal pancréatique principal non dilaté, la chirurgie robotique mini-invasive et une pathologie à haut risque non carcinomateuse étaient des facteurs prédictifs indépendants de PA post duodéno-pancréatectomie (69). Certaines chirurgies avec abord duodénal sont également pourvoyeuses de PA.

Concernant les chirurgies bariatriques (bypass gastrique avec anse de Roux en Y, sleeve gastrectomie, anneau gastrique ajustable, etc.), l'incidence de la PA après chirurgie bariatrique est d'environ 1 % ce qui est supérieur à l'incidence rapportée pour la population générale. Dans la majorité des cas, il s'agit de poussée de PA d'origine biliaire. Des facteurs de risque de PA ont été mis en exergue, notamment une perte de poids post-opératoire rapide et la présence de lithiase ou de sludge vésiculaire à l'échographie hépato-biliaire post-opératoire (70).

Plus rarement, il a été exposé des épisodes de PA post opératoire en cas d'hépatectomie (71), de chirurgie cardiaque avec ou sans circulation extra-corporelle (72), de chirurgie du rachis (73), de transplantation hépatique et rénale. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas clairement établis.

7) PA auto-immune

Elle représente moins de 1 % des causes (4).

- Pancréatite auto-immune de type 1 ou pancréatite sclérosante lympho-plasmocytaire
- Généralités :

Elle représente la localisation pancréatique de la maladie à IgG4. La maladie à IgG4 est une maladie inflammatoire systémique auto-immune caractérisée par une infiltration de certains tissus par des cellules inflammatoires lymphocytaires polyclonales et plasmocytaires produisant des immunoglobulines d'isotype G4 responsable d'une augmentation de volume des organes touchés, avec un aspect pseudo-tumoral, et une évolution fréquente vers la fibrose avec altération fonctionnelle de l'organe atteint (74). Elle est plus fréquente en Asie, avec une prévalence estimée à 2,2 pour 100 000 habitants et une incidence à 0,9 pour 100 000 habitants par an au Japon. Elle comprend 95 % des cas de pancréatite auto-immune au Japon et au moins 80 % en Occident.

- Maladies associées :

Elle est associée dans au moins 50 % des cas à des atteintes extra-pancréatiques de la maladie à IgG4. Elle touche en moyenne trois organes, de façon synchrone ou métachrone. Les différentes atteintes d'organes reconnues comme faisant partie du spectre des maladies liées aux IgG4 sont la cholangite sclérosante liée aux IgG4, la fibrose angiocentrique à éosinophiles touchant les orbites et les voies respiratoires supérieures, la médiastinite fibrosante, la pachyméningite hypertrophique, la néphrite tubulo-interstitielle, les pseudotumeurs inflammatoires touchant les orbites, le poumon, le foie, le rein, les testicules, la tumeur de Küttner affectant les glandes submandibulaires, le syndrome de Mikulicz affectant les glandes salivaires et lacrymales, la thyroïdite de Riedel, la fibrose

rétropéritonéale ou maladie d'Ormond, l'aortite, la périartérite et l'anévrisme aortique inflammatoire, la mésentérite sclérosante (75).

A noter, la localisation pancréatique est l'atteinte la plus fréquente, environ 80 % des cas, suivie de l'atteinte des voies biliaires ou cholangite sclérosante liée aux IgG4, présente dans 65 à 85 % des cas.

- Clinique :

L'âge moyen au diagnostic se situe entre 60 et 70 ans. Il est retrouvé une prédominance masculine avec un sex-ratio homme / femme de 3 pour 1. Concernant les manifestations cliniques, l'ictère est le mode de révélation le plus fréquent, présent dans 75 % cas, d'apparition subaiguë, associé à un prurit. Cet ictère est généralement lié à une atteinte des voies biliaires de la maladie à IgG4. Les autres manifestations possibles sont : la douleur chronique (35 % des cas), les poussées de PA (10 à 20 % des cas), un amaigrissement, des signes d'insuffisance pancréatique exocrine (35 % des cas) et des symptômes variables selon les autres organes atteints (76).

- Biologie :

Un taux sérique d'IgG4 élevé est très évocateur d'une pancréatite auto-immune de type 1, cette augmentation est présente dans 60 à 80 % soit environ 30 % de pancréatite auto-immune de type 1 dites séronégatives. Le taux sérique normal est compris entre 0,04 et 0,87 g/L chez l'adulte. Un seuil d'IgG4 sérique à 1,4 g/L présente une sensibilité de 82,8 % et une spécificité de 84,7 % pour le diagnostic de la maladie à IgG4. En augmentant le seuil à 2,8 g/L, la spécificité augmente à 96,2 % mais la sensibilité diminue à 56,9 % (77). Un taux d'IgG4 sérique normal ou bas est en défaveur du diagnostic de maladie à IgG4. Une élévation du taux d'IgG4 sérique fait partie d'un faisceau d'arguments pour établir le diagnostic de pancréatite auto-immune de type 1 (78). Il existe d'autres causes d'élévation du taux d'IgG4

notamment en cas d'allergie, dans certaines pathologies inflammatoires, dysimmunitaires et certains cancers comprenant l'adénocarcinome du pancréas (principal diagnostic différentiel) (79).

Le signe biologique prédominant est la cholestase plus ou moins associée à un ictère à bilirubine conjuguée. Elle reflète presque toujours une atteinte des voies biliaires de la maladie à IgG4 et plus rarement une compression extrinsèque du cholédoque par une masse pseudotumorale d'origine pancréatique. Un diabète est observé dans 50 % des cas. Les autres signes possibles sont l'hypergammaglobulinémie, l'hyperéosinophilie, un taux augmenté d'IgE sériques, un syndrome inflammatoire inhabituel et des manifestations variables selon les autres organes atteints (insuffisance rénale, protéinurie, etc.).

- Imagerie :

Les principaux signes parenchymateux et canaux retrouvés à la TDM abdominale avec injection de produit de contraste sont : une ou plusieurs masses tissulaires hypodenses intrapancréatiques sans envahissement vasculaire ; un parenchyme pancréatique hypertrophique dans son ensemble avec une prise de contraste retardée, entouré d'un halo périphérique hypodense presque pathognomonique, donnant l'aspect d'un pancréas « saucisse » ; le canal pancréatique principal est rétréci, invisible ou anormalement irrégulier avec des sténoses étagées sans dilatation d'amont.

Les principaux signes observés à la CP-IRM sont : un pancréas hypointense en T1 avec un retard de prise de contraste ; un infiltrat périglandulaire hypointense T2 (**Figure 10**) ; le canal pancréatique principal est rétréci, indiscernable ou anormalement irrégulier avec des sténoses multiples sans dilatation d'amont. En cas de cholangite sclérosante à IgG4 associée, l'aspect typique est la présence de sténoses diffuses, longues, multifocales ou segmentaires des voies biliaires intrahépatiques et/ou extrahépatiques avec dilatation d'amont, associées à un

épaississement pariétal diffus des voies biliaires. L'atteinte de la voie biliaire principale distale est la plus fréquente (50 % des cas).

Les principaux signes visualisés en EE sont : l'aspect très hypoéchogène, hétérogène de la glande pancréatique de façon diffuse avec irrégularité et perte de la lobulation des contours de la glande qui apparaissent hyperéchogènes ; une ductite du canal de Wirsung caractérisée par un épaississement hyperéchogène de ses parois et une variabilité de son calibre avec la présence de sténoses alternant avec des segments de calibre normal voire dilaté ; un œdème hypoéchogène péri-glandulaire sous-capsulaire ; aspect de cholangite avec épaississement de la paroi des voies biliaires en cas de cholangite sclérosante à IgG4 associée. L'EE joue un rôle primordial par la réalisation d'une ponction biopsie pancréatique afin d'obtenir du matériel pour analyse cyto-histologique.

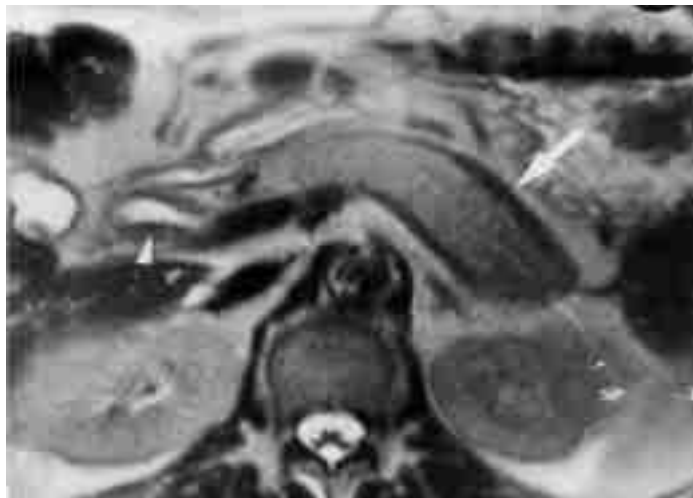


Figure 10 : Aspect de pancréatite auto-immune en IRM pondérée T2 HASTE : présence d'un infiltrat péri-glandulaire hypointense T2 avec un parenchyme pancréatique hypertrophique dans son ensemble et un canal pancréatique principal rétréci de façon diffuse (80)

- Histologie :

L'histologie est indispensable pour établir le diagnostic. Les caractéristiques histologiques sont : l'infiltration lymphocytaire polyclonale et plasmocytaire dense avec éosinophiles, sans infiltration à polynucléaires neutrophiles ; veinulite avec phlébite oblitérante des veines

affectées ; fibrose en aspect arciforme ; abondance de plasmocytes à IgG4 en immunohistochimie avec un nombre de plasmocytes à IgG4 supérieur ou égal à 10 par champ à fort grossissement (78).

- Traitement :

Le traitement de la poussée initiale est la corticothérapie per os. Celle-ci est débutée à la dose de 0,6 mg/kg/jour pendant 4 semaines puis décroissance progressive classique pendant 8 semaines. La durée totale du traitement est de 3 mois (81). Elle permet une normalisation morphologique et biologique en quatre semaines dans plus de 60 % pourcent des cas, avec une régression rapide des symptômes. La surveillance est clinique, biologique et radiologique. En cas de pancréatite auto-immune de type 1, la rechute est une véritable problématique notamment durant les trois premières années après la fin de la corticothérapie. La récurrence survient dans 30 à 50 % des cas, le plus souvent dans l'année après l'arrêt de la corticothérapie. Le taux d'IgG4 sérique est un facteur prédictif de rechute. Le risque de rechute est d'autant plus élevé que le taux d'IgG4 serait initialement haut. Une étude japonaise a suggéré que plus la valeur de diminution du taux d'IgG4 sérique après corticothérapie est important, plus le risque de rechute est faible (82). De plus, l'absence de nouvelle augmentation du taux d'IgG4 sérique durant le suivi est prédictive de l'absence de récurrence. Le traitement de la rechute repose sur une nouvelle corticothérapie selon le même protocole que celui utilisé à la phase initiale. Il s'ajoute un traitement immunosuppresseur principalement par Azathioprine à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour (83) ou par Mycophénolate Mofétil à la dose de 500 à 1000 mg deux fois par jour ou par Méthotrexate à la dose de 15 mg par semaine en injection. Une alternative possible est l'utilisation de Rituximab seul à la dose de 1000 mg administrée en intra-veineux à quinze jours d'intervalle puis tous les six mois sur une période de deux ans (84,85).

- Pancréatite auto-immune de type 2 ou pancréatite ductocentrique idiopathique

- Généralités :

Elle est caractérisée par des lésions granulocytaires épithéliales péri-canaliaires. Elle est beaucoup moins fréquente que la pancréatite auto-immune de type 1. Elle représente 5 % des pancréatites auto-immunes au Japon et 10 à 20 % en Occident (86). Son incidence et sa prévalence ne sont pas établies.

- Maladies associées :

Elle est associée dans 20 à 30 % des cas à une maladie inflammatoire chronique intestinale (86), le plus souvent une recto-colite hémorragique (deux tiers des cas).

- Clinique :

L'âge moyen au diagnostic se situe entre 40 et 50 ans, avec un sex-ratio homme / femme proche de 1. Les principales manifestations cliniques sont la douleur chronique (55 % des cas) et les poussées de PA (50 à 55 % des cas). L'ictère est plus rare (30 à 35% cas), tout comme les signes d'insuffisance pancréatique exocrine (30 % des cas) et l'amaigrissement (76).

- Biologie :

Il n'y a aucun auto-anticorps circulant ou marqueur biologique spécifique. Le diabète est rare (6 % des cas).

- Imagerie :

Les signes radiologiques sont similaires à ceux retrouvés dans la pancréatite auto-immune de type 1, hormis un épaississement des parois du canal de Wirsung qui apparaît hypoéchogène en EE.

- Histologie :

L'histologie est indispensable pour poser le diagnostic. L'atteinte histologique se traduit par la présence de lésions granulocytaires épithéliales, caractérisées par l'oblitération et la destruction des canaux intralobulaires et interlobulaires par des polynucléaires neutrophiles, ainsi que la présence dans les acini d'une infiltration de polynucléaires neutrophiles. Cet infiltrat présente peu voir pas de plasmocytes à IgG4 en immunohistochimie avec un nombre de plasmocytes à IgG4 inférieur à 10 par champ à fort grossissement (78).

- Traitement :

Le traitement de la poussée initiale est la corticothérapie selon le même protocole que celui utilisé pour la pancréatite auto-immune de type 1. Le risque de récurrence est plus faible, atteignant au maximum 10 %. Le traitement de la rechute repose sur une nouvelle corticothérapie associée à un traitement immunosuppresseur par Azathioprine à la dose de 2 à 2,5 mg/kg/jour.

8) PA infectieuse

Elle représente moins de 1 % des causes (4). De nombreux agents infectieux ont été tenus pour responsables d'épisodes de PA. Le mécanisme physiopathologique reste mal connu. Il ne semble pas y avoir de prédilection pour un groupe d'âge ou de sexe. L'anamnèse doit faire évoquer le diagnostic devant un contexte de contagion infectieuse ou de voyage. De plus, l'origine infectieuse est à suspecter en cas de tableau fébrile avec la présence de signes extra-pancréatiques spécifiques du micro-organisme pathogène responsable (87). Une hyperéosinophilie sanguine peut être observée.

Les infections virales responsables de PA sont le virus herpès, le virus Epstein-Barr, le cytomégalovirus, les virus de l'hépatite virale A, B, C ou E (88), les entérovirus coxsackie B

et Echovirus, l'adénovirus, le virus de la varicelle-zona, le virus de la rubéole, le virus de l'immunodéficience humaine ou encore l'herpès simplex virus (89).

Les infections bactériennes à l'origine de PA sont moins fréquentes. Des poussées ont été décrites au cours d'infections à *Mycoplasma pneumoniae* (90), *Chlamydiae trachomatis*, *Legionella pneumoniae*, *Legionella longbeachae*, *Legionella micdadei*, *Brucella melitensis*, *Campylobacter jejuni*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, *Leptospira interrogans* et aussi certaines mycobactéries (89).

A propos des parasites, l'*ascaris lumbricoides* est le parasite le plus fréquemment impliqué dans la PA (91). Les autres sont *Clonorchis sinensis*, *Toxoplasma gondii*, les microsporidies et cryptosporidies.

9) PA génétique

Il est important de différencier deux notions : la pancréatite héréditaire de transmission autosomique dominante liée à la mutation du gène PRSS1 (Protease Serine 1) et les pancréatites génétiques secondaires à la mutation de gènes de susceptibilité comme le gène SPINK1 (Serine Protease Inhibitor Kazal type 1), le gène CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), le gène CTSC (Chymotrypsin C), le gène CPA1 (CarboxyPeptidase A1), le gène TRPV6 (Transient Receptor Potential cation channel subfamily V member 6), le gène CASR (Calcium Sensing Receptor) et enfin l'allèle hybride CEL-HYB (crossing over entre le gène Carboxyl Ester Lipase et son pseudogène). Le diagnostic de PA d'origine génétique doit être suspecté en cas d'histoire familiale de pancréatite chronique et lorsque les premières manifestations débutent chez un sujet jeune, de moins de 35 ans (92). Selon les recommandations de décembre 2020 de la Haute Autorité de Santé, un dépistage génétique peut être prescrit si : le sujet a une pancréatite chronique idiopathique ou a présenté au moins deux épisodes de pancréatite aiguë sans aucune cause

connue ; le sujet a eu un seul épisode de pancréatite aigüe et a des antécédents familiaux de pancréatite chronique idiopathique au premier et/ou au deuxième degré.

- PRSS1

La mutation du gène PRSS1 est responsable de la pancréatite héréditaire de transmission autosomique dominante avec une pénétrance de 80 %. Ce gène est localisé sur le chromosome 7 et code pour le trypsinogène cationique. Les mutations R122H et N291 sont les plus fréquentes et elles expliquent une quantité importante de PA héréditaires. Elles vont être responsables d'une altération du site d'autoclivage de la trypsine, d'où son accumulation au sein de la glande qui va être à l'origine d'une activation en cascade des enzymes pancréatiques. Plus d'une trentaine de mutations du gène PRSS1 ont été identifiées, sans preuve d'un rôle pathologique pancréatique pour toutes. L'anomalie génétique n'est pas retrouvée dans 20 à 30 % des cas (93). Les premières poussées de PA apparaissent généralement dès l'enfance et l'adolescence, avec une évolution en pancréatite chronique dans plus de la moitié des cas (94). Les patients atteints de pancréatite héréditaire ont un risque plus important d'adénocarcinome pancréatique, notamment après 50 ans et en cas de tabagisme chronique.

- SPINK1

Le gène SPINK1 est localisé sur le chromosome 5q et code pour une protéine qui inhibe l'activation du trypsinogène en bloquant son site actif. Cet inhibiteur physiologique d'une partie du potentiel d'action de la trypsine est appelé l'inhibiteur de Kazal-1 ou PSTI. La mutation N34S, de transmission autosomique récessive, est la plus fréquente (95). Elle va être responsable d'une altération du mécanisme de frein de l'activation de la trypsine au sein de la glande pancréatique. Cette mutation est un facteur favorisant de pancréatite associé à d'autres facteurs environnementaux (consommation d'alcool, de cannabis), anatomique (pancréas

divisum) ou génétique (mutation CFTR) (96). En revanche, il est admis que la seule mutation du gène SPINK1 peut engendrer des lésions de pancréatite chronique et de néoplasie du pancréas notamment en cas de tabagisme chronique.

- CFTR

Le gène CFTR est localisé sur le bras long du chromosome 7. Il code pour une protéine transmembranaire formant un canal ionique chlore régulé par l'AMP cyclique situé au pôle apical des cellules épithéliales des canaux pancréatiques. La mutation de ce gène (plus de 1400 identifiées), de transmission autosomique récessive, entraîne une augmentation de la viscosité du suc pancréatique et par conséquent une obstruction des canaux pancréatiques. Il s'agit d'un facteur favorisant des poussées de pancréatite aiguë récidivantes, notamment en cas de pancréas divisum associé, chez des patients qui n'ont pas d'atteinte respiratoire de la mucoviscidose et qui n'ont généralement pas d'insuffisance pancréatique exocrine (97).

- CTRC

Le gène CTRC code pour la chymotrypsine C. Cette enzyme permet la dégradation de la trypsine dans les cellules acineuses. Les mutations R254W et K247_R254del sur l'exon 7, de transmission autosomique récessive, sont les plus fréquentes. Elles engendrent une inhibition de la dégradation intra acinaire de la trypsine. Il s'agit d'un facteur facilitateur de pancréatite aiguë à répétition.

10) Malformations congénitales du pancréas

- Pancréas divisum

Le pancréas divisum est la malformation congénitale du pancréas la plus fréquente. La prévalence serait de 5 à 7 % dans la population générale (46). Il émane de l'absence de fusion des canaux excréteurs du bourgeon pancréatique ventral et du bourgeon pancréatique dorsal

au cours de l'embryogénèse du pancréas. Le canal pancréatique dorsal (de Santorini), dominant, draine la plus grande partie du parenchyme pancréatique et s'abouche au duodénum par la papille accessoire de calibre non adapté réalisant une sténose fonctionnelle.

La majorité des individus porteurs de cette anomalie congénitale sont asymptomatiques. Le diagnostic est possible grâce à la réalisation d'une CP-IRM (**Figure 11**). L'imputabilité du pancréas divisum dans la survenue d'une poussée de PA reste controversée. Il serait un facteur prédisposant de PA récurrente ou de PC si associé à d'autres facteurs de risque environnementaux (consommation d'alcool, tabagisme) (98) ou génétiques (mutations mineures de CFTR) (99). Cependant, il a été mis en évidence qu'une fibrose et donc une sténose de la papille accessoire peut se produire et par conséquent une hyperpression intracanalair par défaut d'évacuation du suc pancréatique. Après élimination des autres causes, un traitement endoscopique par sphinctérotomie de papille accessoire avec ou sans pose d'une prothèse temporaire dans le canal dorsal peut être proposé (100).

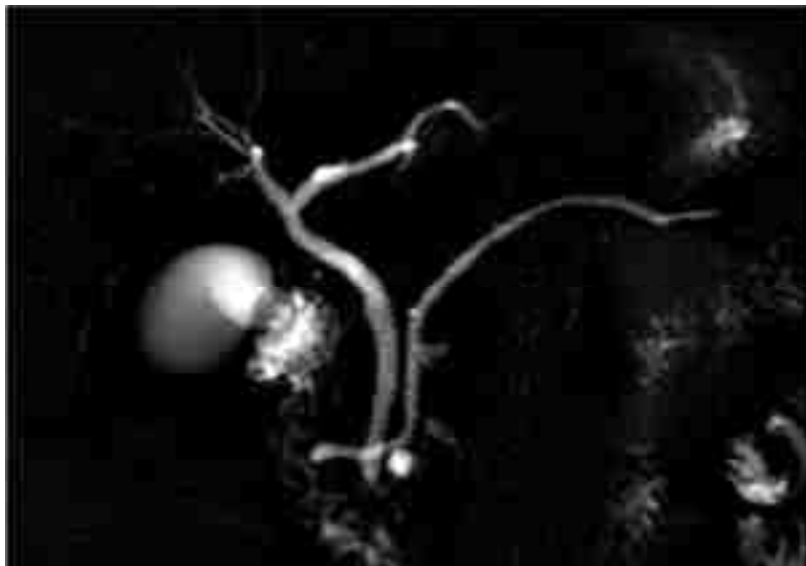


Figure 11 : Cholangio-pancréato-IRM : Aspect de pancréas divisum et kyste de 8mm de la tête du pancréas semblant communiquer avec le canal pancréatique principal compatible avec une TIPMP

- Pancréas annulaire

Le pancréas annulaire est une malformation congénitale rare du pancréas. Il correspond à une anomalie de rotation du bourgeon pancréatique ventral qui provoque la formation d'un anneau de parenchyme pancréatique encerclant le deuxième duodénum. Le canal drainant cet anneau se jette dans la papille duodénale majeure. Il peut être responsable de sténose duodénale, principalement chez le nouveau-né, et de PA ou de PC (101). Le diagnostic repose sur la réalisation d'une CP-IRM.

11) PA traumatique

Elle représente moins de 1 % des causes (4). Les traumatismes du pancréas sont rares. Ils représentent entre 2 à 5 % des traumatismes fermés de l'abdomen. Les mécanismes responsables sont les traumatismes abdominaux violents antéro-postérieurs à ventre fermé par contusion du parenchyme pancréatique sur les corps vertébraux rachidiens (principalement lors d'accidents de la voie publique) et les traumatismes pénétrants (armes blanches ou à feu). Le traumatisme pancréatique se produit dans 0,2 % des cas de traumatismes contondants et dans 1 à 12 % des cas de traumatismes pénétrants (102). Ils touchent le plus souvent l'enfant et l'adulte jeune. Le site le plus fréquemment atteint lors d'une lésion pancréatique traumatique est la jonction du corps et de la queue du pancréas (103). Ils sont associés à d'autres lésions d'organes intra-abdominaux dans 90 % des cas. Le diagnostic est difficile car les signes peuvent être non spécifiques voire absents, d'où un rôle important de l'imagerie par TDM et CP-IRM. Un mode de révélation possible est une poussée de PA. La mortalité des traumatismes pancréatiques varie entre 9 et 34 %. Cependant, les lésions pancréatiques sont responsables du décès dans seulement 5 à 10 % des cas.

12) PA vasculaire

Des PA d'origine vasculaire ont été décrites au cours d'ischémie (embolie, athérome, anévrisme), d'états d'hypoperfusion sévère (états de choc avec défaillance circulatoire) (104) ou au cours d'une pathologie inflammatoire de type lupus érythémateux disséminé (105) ou vascularite comme la polyartérite noueuse (106).

13) Drogues

- Cannabis

La PA liée à l'usage de cannabis est une cause rare. Le cannabis est de très loin la drogue la plus expérimentée en France. La proportion d'utilisateurs réguliers (au moins 10 fois dans le mois) est de 3,2 % en 2020 en France selon Santé publique France. Cette cause de PA est prédominante chez les hommes et chez les sujets jeunes de moins de 35 ans (107). Elle est constatée en cas de consommation de cannabis ancienne (plus de 5 ans), journalière et élevée (plus de 1,5 gramme par jour) (108). L'anamnèse doit systématiquement rechercher une consommation de cannabis notamment chez le sujet jeune sans autre étiologie franche voire envisager la réalisation de tests toxicologiques chez ce groupe de patients (109). Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Le cannabis peut être responsable de PA à répétition d'où l'importance d'un arrêt total de la consommation pour prévenir les récurrences.

- Cocaïne

Des cas de PA secondaires à l'usage de cocaïne ont été rapportés (110).

14) Autres

- La dysfonction du sphincter d'Oddi

La dysfonction du sphincter d'Oddi correspond à l'ensemble des troubles en rapport avec un défaut de contraction du sphincter d'Oddi secondaire à une anomalie fonctionnelle ou

organique liée à une sténose fibreuse. Il existe une prédominance féminine avec un sex-ratio homme / femme de 1 pour 9. L'âge moyen de survenue se situe entre 55 et 65 ans. Elle est majoritairement diagnostiquée après réalisation d'une cholécystectomie pour lithiase biliaire symptomatique. La PA représente 25 % des manifestations cliniques des dysfonctions du sphincter d'Oddi post-cholécystectomie. Le diagnostic clinique doit être suggéré devant l'apparition de douleur biliaire et/ou pancréatique post-cholécystectomie dans un contexte de prise de dérivés morphiniques ou codéine. Le bilan biologique peut retrouver des perturbations des tests hépatiques (transaminases et phosphatase alcaline supérieures à deux fois la normale) dans le type I ou II selon la classification de Milwaukee (111). La scintigraphie biliaire au Technétium-99 avec mesure du temps de transit hile hépatique – duodénum est l'examen non invasif de référence en cas de suspicion de dysfonction du sphincter d'Oddi. La manométrie oddienne n'est plus réalisée en raison de son risque important de PA iatrogène. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination. Le traitement de première intention est médical par l'exclusion des médicaments favorisant la contraction oddienne, en particulier les morphiniques et la codéine. En cas d'absence d'amélioration, l'utilisation de médicaments facilitant la relaxation du sphincter peut être envisagée, il s'agit de la Trimébutine, de la Nifédipine et des dérivés nitrés. En cas d'échec du traitement médical, un traitement endoscopique par double sphinctérotomie biliaire et pancréatique peut être proposé (112).

- La pancréatite paraduodénale

La nomenclature de pancréatite paraduodénale regroupe les anciens termes tels que dystrophie kystique de la paroi duodénale sur pancréas aberrant, kyste duodénale péri-ampullaire ou encore pancréatite du sillon duodénopancréatique. La paroi du deuxième duodénum présente un épaississement inflammatoire et fibrotique, au sein de laquelle siègent de multiples lésions kystiques en rapport avec des dilatations de structures ductales et acinaires originaires de tissu

résiduel pancréatique aberrant dans la paroi duodénale vraisemblablement lié à l'involution incomplète du bourgeon pancréatique dorsal au cours de l'embryogénèse. Les lésions siègent le plus souvent à la partie interne et supérieure du D2 à proximité de la papille mineure. Ces lésions peuvent entraîner une sténose duodénale ou une obstruction de la papille mineure. Il s'agit majoritairement d'hommes avec une consommation éthylo-tabagique chronique. L'âge moyen de survenue se situe entre 40 et 50 ans (113). Les principales manifestations cliniques sont la douleur chronique (70 à 90 % des cas), les poussées de PA (40 % des cas), l'association avec une PC (60 à 70 % des cas), l'ictère (5 à 25% cas), l'amaigrissement (15 à 65 % des cas) et les vomissements (20 % des cas) (114,115). Le diagnostic est avéré par les examens d'imageries associant TDM, IRM et EE. Ils vont mettre en évidence un épaissement de la paroi du D2 sur son versant interne, des images kystiques à l'intérieur du sillon et intra-duodéal, des lésions de PC sur le sillon et la tête du pancréas. Le traitement médical est symptomatique. Un sevrage éthylo-tabagique absolu est souhaité. Un traitement endoscopique peut être proposé. En cas de persistance d'une symptomatologie invalidante malgré traitement médical optimal et/ou de doute avec une étiologie néoplasique, un traitement chirurgical par duodéno-pancréatectomie céphalique peut être indiqué.

- Le syndrome LPAC (Low Phospholipid-Associated Cholelithiasis)

La protéine MDR3, codée par le gène ABCB4, permet l'excrétion de phosphatidyl-choline (phospholipides biliaires) dans la bile à travers la membrane canaliculaire des hépatocytes. Les phospholipides ont un rôle de solubilisation du cholestérol dans la bile. Dans le syndrome LPAC, la bile a une composition pauvre en phospholipides. De ce fait, les acides biliaires sont acheminés sans phospholipides, ce qui engendre un défaut de formation des micelles qui n'ont pas la capacité de solubilisation du cholestérol. Le cholestérol va se cristalliser et former des micro-cristaux et des calculs de cholestérol dans la vésicule biliaire et dans les voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques. Des mutations du gène ABCB4 ont été retrouvées et expliquent

le syndrome LPAC (116). Cependant, ces mutations ne sont présentes que chez 30 à 50 % des patients. Il existe une prédominance féminine, liée aux œstrogènes (action inhibitrice de la sécrétion de phospholipides dans la bile) (117). L'âge moyen de survenue se situe entre 25 et 35 ans. Les caractéristiques évocatrices du syndrome LPAC sont : un début des symptômes avant 30 ans ; une récurrence des symptômes biliaires après cholécystectomie ; un antécédent personnel de cholestase gravidique ; un antécédent familial au premier degré de lithiase biliaire symptomatique avant 30 ans ; l'absence de surpoids, en opposition à la lithiase biliaire cholestérolique banale. Au niveau biologique, une cholestase chronique peut être observée.

Le diagnostic est confirmé par la réalisation d'une échographie hépato-biliaire par un radiologue expert. Il est basé sur la visualisation de spots hyperéchogènes intra-hépatiques avec renforcements postérieurs en queues de comète de topographie compatible avec des dépôts canaux de cristaux de cholestérol. Il peut aussi s'agir de sludge, d'une micro-lithiase intra-hépatique ou de macro-calculs avec cône d'ombre. Le traitement repose sur l'utilisation d'acide ursodésoxycholique à la dose de 10 mg/kg/jour.

IX. Facteurs de risque de PA

1) Tabac

L'inhalation chronique de fumée de cigarette induit un processus inflammatoire chronique du pancréas entraînant une altération morphologique et fonctionnelle des cellules acineuses ainsi qu'une fibrose de la glande (118). Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de PA quelle que soit l'étiologie associée, à l'exception des PA biliaires. L'augmentation du risque est plus importante en cas de tabagisme toujours actif, avec une relation dose – effet. Il semble que la durée de consommation augmente le risque de PA plutôt que l'intensité de la consommation (119). Après un sevrage d'au moins vingt ans, le risque de PA est diminué à un niveau comparable à celui d'un non-fumeur (120). De plus, le tabagisme augmente le risque de PC, indépendamment d'autres facteurs comme l'alcool, et entraîne une accélération de la progression de la maladie en cas de poursuite de la consommation (32). En cas de maladie pancréatique chez un patient fumeur, une prise en charge addictologique est fondamentale afin de permettre le sevrage tabagique.

2) Obésité

L'obésité s'avère être un facteur amplificateur de la réponse inflammatoire systémique (121). L'excès de risque est lié au volume du tissu adipeux viscéral. Un des mécanismes physiopathologiques s'explique par l'effet pro-inflammatoire des acides gras insaturés générés par la lipolyse (32). Les sujets obèses présentent un risque accru de PA. L'augmentation de l'indice de masse corporelle (IMC) et du tour de taille sembleraient associés à une hausse proportionnelle du risque de PA (122). De plus, l'obésité est un facteur de mauvais pronostic de la PA. Les sujets obèses présentent un risque plus important de PA sévères, avec une majoration du risque de complications loco-régionales et systémiques ainsi qu'une élévation du taux de mortalité (123).

3) Diabète de type 2

Plusieurs études ont démontré que les patients atteints de diabète de type 2 ont un risque accru de PA par rapport aux sujets non diabétiques, indépendamment des autres facteurs (124). Le mécanisme physiopathologique est encore inconnu. Il semble exister une voie de réponse inflammatoire commune qui pourrait être activée lors du développement du diabète de type 2. De plus, le diabète de type 2 est associé à un risque plus important de lithiase biliaire et d'obésité. L'utilisation de médicaments anti-diabétiques permet de réduire ce risque (125).

4) Autres

- Dialyse chronique

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale traitée par dialyse chronique ont un risque plus important de PA par rapport aux sujets indemnes de néphropathie. De nombreux facteurs de prédisposition à la PA chez ces patients sont évoqués, par exemple : le risque d'hyperparathyroïdie secondaire avec hypercalcémie, un défaut d'élimination rénale d'hormones digestives comme la cholécystokinine qui peut être à l'origine d'une hypersécrétion des enzymes pancréatiques, un phénomène ischémique secondaire à l'hypotension artérielle intradialytique, une hypercalcémie locale par l'intermédiaire du dialysat, un dommage répété du pancréas par le dialysat avec un phénomène ischémique probable lié à l'hyperpression intra-abdominale (126), etc. Ce risque est significativement augmenté en cas de dialyse péritonéale en comparaison à l'hémodialyse (127). Les causes de PA ne sont pas différentes entre les deux groupes. Il est important de noter que la lipasémie peut être faussement élevée en cas d'insuffisance rénale.

- Maladies cardio-vasculaires

Une étude a mis en évidence une augmentation du risque de PA en cas de cardiopathie ischémique ou d'hypertension artérielle (128).

X. PA idiopathique

1) Généralités

Une PA est définie comme idiopathique lorsqu'aucune cause n'est retrouvée après bilan étiologique exhaustif (129). Le diagnostic de PAI n'est établi qu'a posteriori. La PA peut être classée à tort comme idiopathique en cas de bilan diagnostique incomplet. Chez l'adulte, les PAI représentent 10 à 15 % des cas de PA. Ce pourcentage est en nette régression ces dernières années grâce aux progrès scientifiques, technologiques et à l'élaboration progressive d'un bilan étiologique complet en plusieurs étapes que chaque médecin doit appliquer.

Les PAI sont peu décrites dans les différentes études depuis l'avènement récent d'un algorithme énumérant les examens à réaliser et leurs délais pour le diagnostic étiologique des PA sans cause retrouvée initialement. Les données épidémiologiques et pronostiques des PAI présentes dans la littérature sont contradictoires et variables selon les sources (32,129,130). Il en est de même concernant l'histoire naturelle des PAI (131,132). La tendance démographique globale est en faveur d'une prédominance féminine avec un âge supérieur à 40 ans. Le taux de mortalité est plus élevé en cas de PAI par rapport aux autres causes. Il peut s'agir de formes récidivantes. Au sujet des études décrivant les caractéristiques cliniques et biologiques propres aux poussées de PAI, elles sont rares, le plus souvent monocentriques, rétrospectives avec un faible niveau de preuve (133,134).

2) Gestion du bilan étiologique

En 2016, une équipe toulousaine a proposé un algorithme pour la conduite du diagnostic étiologique des PA (135,136). A ce jour, il n'existe pas de consensus international. L'identification de la cause est une étape indispensable et d'une grande importance. Elle va avoir des implications dans la thérapie immédiate, ainsi que pour la mise en place d'un traitement spécifique permettant de prévenir la récurrence et d'enrayer l'évolution naturelle de la

maladie sous-jacente qui peut être potentiellement grave. Elle permet également d'instaurer une surveillance adaptée. La conduite du bilan étiologique s'effectue en deux phases consécutives. Le bilan doit être poursuivi lorsqu'aucune cause n'est retrouvée à la phase précédente.

- Première étape :

Cette première phase a lieu au cours de la poussée de PA. A l'admission, la cause de la PA doit être recherchée par l'intermédiaire d'un interrogatoire exhaustif, d'un examen physique, d'examens biologiques et de techniques d'imagerie médicale (29).

L'interrogatoire est en quête d'antécédents personnels de PA (ancienneté, nombre, intensité, étiologie retenue), d'antécédents familiaux de pancréatopathie, d'antécédents personnels et/ou familiaux de lithiase vésiculaire, d'antécédent de cholécystectomie, d'une consommation d'alcool ancienne et massive, d'antécédents personnels et/ou familiaux de troubles métaboliques, de la liste des traitements habituels (introduction ou augmentation de posologie récentes), d'une intoxication tabagique, de la prise de drogues, d'un amaigrissement, d'un antécédent de diabète de type 2 récent, de procédures invasives récentes comme une chirurgie digestive ou une CPRE, d'un traumatisme abdominal, de comorbidités (maladies auto-immunes, systémiques ou inflammatoires chroniques, infection par le virus de l'immunodéficience humaine, insuffisance rénale terminale, maladies cardio-vasculaires, etc.), d'un contexte de contagion ou d'état septique.

L'examen physique cherche un surpoids, des signes d'imprégnation éthylique, un ictère, un tableau fébrile, etc.

Le bilan biologique doit être effectué dans les 24 à 48 heures après le début des symptômes. Il comprend un bilan usuel avec un dosage des enzymes hépatiques. Une perturbation des tests hépatiques avec notamment une augmentation des ALAT oriente vers une étiologie biliaire,

une macrocytose avec augmentation des γ GT voire des ASAT est en faveur d'une cause alcoolique. De plus, il faut réaliser un dosage de la calcémie corrigée et de la triglycéridémie afin d'identifier une éventuelle origine métabolique.

L'imagerie est représentée par l'échographie hépato-biliaire à l'admission, qui permet de rechercher une lithiase vésiculaire et/ou de sludge, et par la TDM abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste 72 à 96 heures après le début des douleurs, permettant d'évaluer la gravité scanographique de la poussée de PA et participant au bilan étiologique par la visualisation d'anomalies canalaire ou parenchymateuses, de signes d'hépatopathie alcoolique ou de stigmates de pancréatite chronique calcifiante (137).

Il est important de noter que l'interprétation de ces examens paracliniques est mise à mal par les répercussions physiologiques et morphologiques de l'inflammation de la glande pancréatique.

A la fin de cette première étape, une PA d'origine biliaire est retrouvée dans 30 % des cas, une étiologie alcoolique est retenue dans 30 % des cas et les autres causes de PA, PA dites non A non B, sont identifiées dans 10 à 15 % des cas. Aucune cause n'est mise en évidence dans environ 25 à 30 % des cas, ces PA sont alors définies comme présumées idiopathiques.

- Deuxième étape :

Cette deuxième phase a lieu à distance de la poussée de PA, après résolution des signes de PA, dans un délai d'un à trois mois selon la sévérité de l'épisode. Elle concerne toutes les PA présumées idiopathiques. Ce bilan de deuxième intention comporte un nouvel interrogatoire complet et examen physique, à la recherche principalement d'une cause toxique ou médicamenteuse.

Les examens biologiques se composent de nouveau d'un bilan usuel avec un dosage des enzymes hépatiques, un bilan phospho-calcique et lipidique. Il s'y ajoute un bilan

immunologique avec une électrophorèse des protéines sériques, la recherche d'anticorps anti nucléaires et un dosage du taux d'IgG4 sérique à la recherche d'une cause auto-immune.

Le bilan d'imagerie comprend la combinaison CP-IRM et EE (138,139). La CP-IRM est l'examen privilégié pour rechercher des pathologies affectant les structures canalaire bilio-pancréatiques, en particulier le pancréas divisum et les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas (140). L'EE peut identifier une étiologie potentielle dans la plupart des cas. En particulier, elle permet de diagnostiquer une cause biliaire, non mise en évidence initialement dans près de la moitié des cas, par la visualisation de micro calculs ($\leq 3\text{mm}$) (**Figure 12**) et de sludge vésiculaire, ainsi que de déceler des signes de pancréatite chronique débutante (présence d'anomalies canalaire typiques, alternance de sténoses et de dilatations, de calcifications pancréatiques, etc.) (141). De plus, l'EE est plus performante pour identifier des signes de pancréatite auto-immune et des tumeurs.

La majorité des patients atteints de PA présumée idiopathique présente une étiologie biliaire a posteriori (142). Il est donc primordial de réaliser une EE dès la première poussée de PA d'étiologie indéterminée (143) pour établir le diagnostic et prévenir le risque de récurrence de maladie lithiasique, potentiellement grave, par la réalisation d'une cholécystectomie.

De plus, la CP-IRM doit être réalisée à ce stade au vu des caractéristiques complémentaires des deux techniques (140).

Au sujet des PA génétiques, en l'absence d'antécédents familiaux de pancréatite chronique idiopathique, les directives internationales (29) et la Haute Autorité de Santé recommandent la recherche de mutations génétiques après au moins deux épisodes de pancréatite aiguë sans aucune cause connue. Dans ce contexte, des pancréatites génétiques secondaires à la mutation de gènes de susceptibilité (principalement les gènes SPINK1, CFTR et CTSC) sont le plus souvent rencontrées. Chez les patients de moins de 35 ans, la recherche des mutations

génétiques peut être discutée dès le premier épisode de PA présumée idiopathique. En effet, les variantes génétiques pathogènes sont plus susceptibles d'être identifiées chez ce groupe de patient (92). Cela permettrait d'éviter la réalisation d'examens complémentaires inutiles à visée étiologique, de prévenir le risque de récurrence en limitant les cofacteurs environnementaux (consommation d'alcool, de cannabis, de tabac) et de mettre en place une surveillance devant le risque d'apparition de lésions de pancréatite chronique et de néoplasie du pancréas.

La combinaison de ces examens permet de réduire de 50 % le taux de PA présumée idiopathique (144). Par conséquent, seulement 10 à 15 % des PA restent sans cause avérée, elles sont définies comme idiopathiques. Concernant la répartition des autres étiologies à la fin de cette phase, l'origine biliaire ainsi que les PA non A non B sont logiquement en augmentation, elles représentent respectivement 35 à 45 % et 15 à 20 % des cas. L'étiologie éthylique rassemble 25 à 35 % des cas.

En cas de PA idiopathique récidivante, la répétition des examens paracliniques biologiques et d'imageries, en particulier TDM, CP-IRM et EE, est de rigueur (136).



Figure 12 : Echo-endoscopie : Microlithiase de la voie biliaire principale (145)

XI. Complications et pronostic des PA

1) Principales complications des PA

- Complications hémodynamiques :

A la phase précoce, les PA graves peuvent présenter un état de choc hypovolémique secondaire à la libération dans la circulation générale des médiateurs et des cellules de l'inflammation ainsi que des enzymes pancréatiques et lysosomiales à l'origine d'une réponse inflammatoire systémique excessive avec vasoplégie, aggravant l'hypovolémie liée au troisième secteur. Plus tardivement, une insuffisance circulatoire aiguë peut être d'origine infectieuse, en rapport avec un sepsis voire un choc septique.

- Complications respiratoires :

Une hypoxémie est fréquemment présente, parfois sans symptomatologie respiratoire clinique. Un épanchement pleural gauche ou bilatéral est souvent constaté. Il est principalement de type réactionnel à la PA, plus rarement il peut être provoqué par une fistule pancréatico-pleurale. Le syndrome de détresse respiratoire aiguë est une complication grave et redoutée de la PA nécrosante avec un taux de mortalité de 40 à 50 %. Il s'agit d'un œdème pulmonaire lésionnel par augmentation de la perméabilité de la membrane alvéolo-interstitielle, survenant après l'agression directe ou indirecte de la membrane, associée à une inflammation pulmonaire importante et une hypoxémie sévère. Il est induit par le syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) intense caractérisé par la synthèse en quantité importante de cytokines pro-inflammatoires.

- Complications rénales :

L'insuffisance rénale est une complication fréquente, présente dans environ 20 % des cas.

Elle est principalement de mécanisme fonctionnel à la phase aiguë, liée à une hypoperfusion rénale par diminution du débit plasmatique rénal et de la pression d'ultrafiltration en raison d'une hypovolémie vraie, accompagnée d'une oligurie. Secondairement, une insuffisance rénale aiguë organique par nécrose tubulaire aiguë d'origine ischémique le plus souvent et/ou toxique (TDM avec injection de produit de contraste iodé à 72 – 96 heures) peut se développer. L'insuffisance rénale aiguë est indépendamment associée à une mortalité plus élevée (146).

- Complications infectieuses :

Les complications infectieuses sont fréquentes notamment en cas d'hospitalisation prolongée en unité de soins intensifs ou en réanimation. Il peut s'agir d'infection urinaire sur sonde à demeure, de bactériémie par infection liée aux cathéters, de septicémie à point de départ digestif par translocation bactérienne, de pneumopathies acquises sous ventilation mécanique.

En cas de PA nécrosante, la nécrose va s'infecter dans près de deux tiers des cas. Elle est responsable de 50 à 80 % des décès. L'infection est bactérienne (Entérocoques, Bacilles gram négatifs, anaérobies) et/ou fongique. Le diagnostic doit être suspecté devant une aggravation de l'état clinique (fièvre, sepsis, défaillance d'organe) et biologique (élévation du syndrome inflammatoire). La présence de bulles d'air au sein de la nécrose à l'examen scanographique est très évocatrice de surinfection à germes anaérobies. Le diagnostic est confirmé par ponction de la nécrose à l'aiguille fine radio-guidée pour une recherche microbiologique exhaustive, mais le plus souvent le diagnostic est probabiliste. Le traitement associe une antibiothérapie et une nécrosectomie. La nécrosectomie doit être réalisée sur une nécrose circonscrite dite mature encapsulée avec une paroi inflammatoire soit après quatre semaines. Selon la localisation de la collection, la procédure de nécrosectomie est réalisée par voie

radiologique ou endoscopique. En dernier recours après échec du traitement radiologique et endoscopique, un traitement chirurgical peut être indiqué.

- Thromboses veineuses :

Les complications thrombotiques sont fréquentes en raison de l'inflammation sévère. Les thromboses veineuses sont localisées essentiellement au niveau du système veineux splénique et mésentérico-porte et entraînent un risque d'hypertension portale segmentaire et de cavernome. De plus, une occlusion de la veine splénique peut être observée par compression extrinsèque de la veine par la nécrose ou un pseudokyste causant une sténose puis une thrombose à terme.

- Complications hémorragiques :

Elles sont rares. Il peut se former un pseudo-anévrisme par érosion artérielle au contact de la nécrose ou d'un pseudokyste, qui peut se rompre dans un organe creux ou dans le péritoine.

- Complications hématologiques :

Il peut être observé une anémie, une thrombopénie isolée ou associée à un syndrome de coagulation intravasculaire disséminée à la phase aiguë.

- Complications neuropsychiatriques :

A la phase initiale, une confusion avec désorientation temporo-spatiale peut se rencontrer.

- Complications digestives :

Elles sont rares. En réanimation dans un contexte de défaillance multiviscérale, un ulcère gastrique ou duodénal de stress est susceptible d'apparaître. Une érosion viscérale par la nécrose peut entraîner une perforation gastrique, duodénale, grêlique, colique ou biliaire. Un état de choc à la phase aiguë peut causer une ischémie mésentérique ou une colite ischémique.

Il peut être retrouvé un syndrome du compartiment abdominal, complication très sévère avec une morbi-mortalité élevée. Une fistule pancréatique interne abdominale ou communiquant avec la plèvre, le péricarde, le médiastin ou la peau peut se produire.

- Collections (**Tableau 2**) :

Le développement de pseudokystes ou de collections nécrotiques organisées est la principale complication tardive (10 à 50 % des PA), en moyenne après 4 semaines. L'évolution de ces collections peut se faire vers la régression spontanée ou vers des complications : compression des organes de voisinage, surinfection, hémorragie, rupture.

	Premiers jours	Au cours des 4 premières semaines	Après 4 semaines
Pancréatite oedémateuse interstitielle	Œdème interstitiel pancréatique	Collection liquidienne péri-pancréatique (collection de liquide pur sans nécrose associée)	Pseudokyste (collection liquidienne encapsulée avec une paroi inflammatoire avec peu ou pas de nécrose)
Pancréatite nécrosante	Nécrose pancréatique intra et/ou péripancréatique	Collection nécrotique aiguë (collection liquidienne contenant une quantité variable de nécrose)	Nécrose circonscrite (nécrose dite mature encapsulée avec une paroi inflammatoire bien définie) (Figure 13)

Tableau 2 : Collections dans la pancréatite aiguë – Définitions par consensus international en 2012 (147)

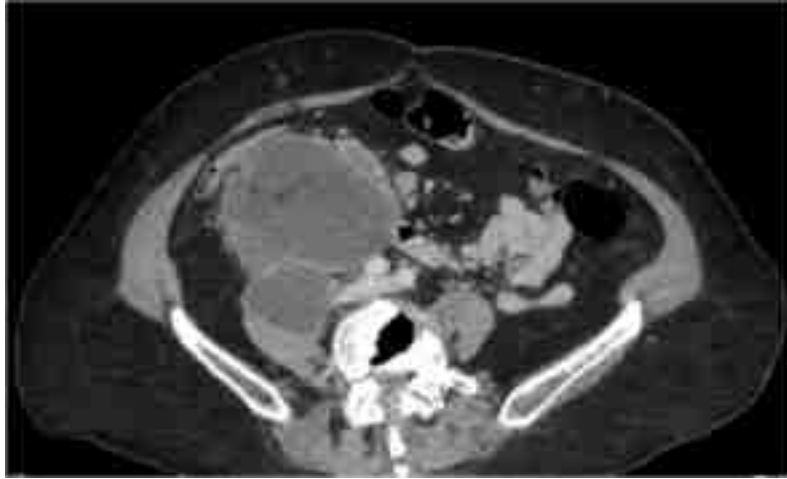


Figure 13 : TDM abdomino-pelvienne injectée : Nécrose circonscrite

- Compression :

Une compression extrinsèque des organes adjacents (estomac, duodénum, voies biliaires, grêle, colon, voies urinaires) par l'œdème pancréatique, la nécrose plus ou moins organisée ou un pseudokyste pancréatique est possible.

- Complications cutanées :

Cette atteinte est rarissime. Elle apparaît sous forme de lésions de panniculite (tuméfactions adipeuses sous-cutanées, douloureuses, érythémateuses diffuses) parfois associées à une atteinte articulaire entrant dans le cadre d'une maladie de Weber-Christian ou cyto-stéatonecrose systémique.

2) Pronostic

- Généralités :

La PA est le plus souvent bénigne, dans près de 80 %, avec une évolution favorable en quelques jours sans complication grave. Les PA sont dites sévères dans 20 % des cas dont 40 % de formes nécrosantes et sont associées à de nombreuses complications et défaillances d'organes pouvant engager le pronostic vital du patient. Les taux de mortalité et les durées

d'hospitalisation ont nettement diminué ces dernières années (2). Actuellement, la mortalité globale se situe autour de 2 % (4). Cependant, elle peut atteindre 30 à 40 % dans les formes graves (5,6). Il est important d'identifier le plus précocement possible les formes graves pour hospitaliser les patients dans des unités adaptées afin de permettre une prise en charge et une surveillance optimales.

En 2012, les critères d'Atlanta révisés ont défini de façon consensuelle les trois différents stades de sévérité d'une poussée de PA (147).

- La PA bénigne est définie par l'absence de défaillance d'organe, de complication locale ou générale, et/ou de nécrose. La mortalité est très rare.
- La PA modérément sévère est caractérisée par la présence d'une défaillance d'organe résolutive dans les 48 heures et/ou de complications locales ou systémiques sans défaillance d'organe persistante. La mortalité de la PA modérément sévère est bien moindre que celle de la PA sévère (148).
- La PA sévère est caractérisée par la persistance d'une défaillance d'organe unique ou multiple au-delà de 48 heures. Le risque de décès est élevé avec une mortalité rapportée aux alentours de 35 % (6).
- Scores pronostiques :

Il existe de nombreux scores pour la prédiction du pronostic des PA, spécifiques ou généraux, clinique, clinico-biologique, radiologique plus ou moins facile à appliquer et reproductible. Ces différents scores utilisent des paramètres épidémiologiques, cliniques, biologiques et radiologiques. Il est important de retenir comme facteurs : l'âge élevé (149), l'obésité (150), l'insuffisance d'organe chronique préexistante (151), la présence d'un SRIS à l'admission et sa persistance au-delà de 48 heures, l'apparition d'une défaillance d'organe, l'élévation du

taux de CRP > 150 mg/L à 48 heures (152,153), la survenue d'une ou plusieurs complications notamment l'infection de la nécrose (5), un score radiologique élevé.

Les deux scores utilisés dans l'étude sont le SRIS et le score CTSI (Computed Tomography Severity Index).

A la phase initiale d'une PA, des médiateurs et des cellules de l'inflammation ainsi que des enzymes pancréatiques et lysosomiales sont déversés dans la circulation systémique. Cette cascade inflammatoire peut provoquer un syndrome de réponse inflammatoire systémique. Le SRIS est défini par la présence de deux ou plus des conditions suivantes :

- température inférieure à 36°C ou supérieure à 38°C ;
- fréquence cardiaque supérieure à 90 battements par minute ;
- fréquence respiratoire supérieure à 20 par minutes ou une capnie inférieure à 32 millimètre de mercure
- un taux de leucocytes supérieur à 12 Giga par litre ou inférieur à 4 Giga par litre.

Lorsqu'un SRIS est présent à la phase précoce et qu'il persiste, le risque de défaillance d'organe persistante et donc de pancréatite aiguë sévère est augmenté (4,154).

A 72 – 96 heures du début des douleurs, un scanner abdomino-pelvien avec injection doit être réalisé pour évaluer la gravité scanographique de la PA et son pronostic. La TDM avec prise de contraste est l'examen de référence pour l'évaluation de la sévérité de la PA. En 1990, le score CTSI est développé (155) (**Tableau 3**). Il fait suite au score de Balthazar. Il étudie à l'aide de l'injection de produit de contraste, en plus de l'inflammation péri-pancréatique, le pourcentage de nécrose glandulaire (zones avec un défaut de rehaussement) (**Figure 14**). Les patients avec un score CTSI élevé présentent une morbidité et une mortalité plus importantes (155). Ils sont classés en trois stades de sévérité (**Tableau 4**).



Figure 14 : TDM abdomino-pelvienne injectée : Défaut de rehaussement du parenchyme pancréatique en faveur d'une nécrose de la glande

Inflammation pancréatique (score de Balthazar)	Points	Nécrose pancréatique	Points
Pancréas normal	0	Pas de nécrose	0
Elargissement focal ou diffus du pancréas	1	< 30 %	2
Inflammation de la graisse péripancréatique	2	30 – 50 %	4
Une collection liquidienne péripancréatique	3	> 50 %	6
Deux (ou plus) collections liquidiennes péripancréatiques ou bulles d'air au sein du pancréas ou d'une collection	4		

Tableau 3 : Score CTSI (Computed tomography severity index)

Index de sévérité	Morbidité	Mortalité (%)
Faible – 0 à 3 points	8	3
Modéré – 4 à 6 points	35	6
Sévère – 7 à 10 points	92	17

Tableau 4 : Index de sévérité selon le score CTSI

XII. Histoire naturelle

Une revue systématique de 2015 portant sur des études de cohorte de grande qualité a quantifié la fréquence d'évolution d'un premier épisode de PA à une PA récidivante et à une PC (156). Après une première poussée de PA, 22 % des patients vont présenter une PA récidivante, définie comme deux épisodes ou plus de PA avec une résolution complète des signes entre les épisodes chez des patients n'ayant pas de PC. Après un premier épisode de PA, 10 % des patients vont développer une PC. Cette prévalence de la PC augmente à 36 % chez les patients présentant une PA récidivante. Le risque de PC est augmenté chez les hommes, les fumeurs et en cas de consommation d'alcool (157,158).

La PC est une inflammation chronique du pancréas avec développement d'une fibrose du parenchyme qui entraîne des altérations progressives et irréversibles du tissu endocrine et exocrine du pancréas. La distribution des causes de PC est la suivante : l'alcool représente 80 % des causes, 10 % sont idiopathiques et les 10 % restants regroupent les causes génétiques (mutation du gène PRSS1), auto-immunes, métaboliques (hypercalcémie) et obstructives (tumeur pancréatique ou ampullaire bénigne ou maligne, sténose du canal pancréatique principal, obstacle péri-ampullaire, etc.). De plus, les patients présentent généralement des facteurs favorisants environnementaux (alcool, tabac) et génétiques (mutation de gènes de susceptibilité comme les gènes SPINK1, CFTR, CTFR, CASR, CPA 1 ou CLDN 2) qui contribuent au développement de la PC (159). La destruction progressive et définitive du tissu pancréatique explique les différents symptômes et complications de la PC, à savoir la douleur, des épisodes de PA, un amaigrissement voire une ostéoporose par malabsorption et maldigestion secondaire à l'insuffisance pancréatique exocrine, un diabète pancréatoprive par insuffisance pancréatique endocrine, un cancer du pancréas, etc. La mortalité due à la PC est de 0,09 pour 100 000 personnes-années (160). La survie des patients atteints de PC est

inférieure à celle attendue dans la population générale du même âge et sexe (161), avec un taux de mortalité cinq à six fois plus élevé que celui de la population générale (162).

Patients et méthodes

I. Nature de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle, descriptive, monocentrique, rétrospective, menée au sein du Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg), sur une période s'étendant de janvier 2015 à avril 2021.

II. But de l'étude

Les objectifs de l'étude étaient de :

- Préciser la fréquence des pancréatites aiguës idiopathiques après bilan étiologique complet.
- Décrire les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique.
- Déterminer le profil clinique, biologique et radiologique des pancréatites aiguës idiopathiques.
- Préciser l'histoire naturelle des pancréatites aiguës idiopathiques.
- Comparer ces données à un groupe témoin incluant un panel hétérogène de patients présentant une pancréatite aiguë d'autre cause et identifier de potentiels facteurs de risque de pancréatite aiguë idiopathique.

III. Population de l'étude

1) Critères d'inclusion

- Age $\geq$ 16 ans,
- Episode de PA (diagnostic certain selon les critères de la conférence de consensus d'Atlanta de 2012) (29).

2) Critères d'exclusion

- Age $<$ 16 ans.

Ainsi, tous les patients remplissant ces critères et ayant été hospitalisés de janvier 2015 à avril 2021 dans le Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) ont été inclus dans l'étude.

IV. Base de données

Tous les dossiers d'hospitalisations en Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) du 1er janvier 2015 au 1er avril 2021 dont les codages des courriers d'hospitalisations étaient : PA idiopathique (K850), PA d'origine biliaire (K851), PA d'origine alcoolique (K852), PA médicamenteuse (K853), autres PA (K858), PA sans précision (K859), PC alcoolique (K860), Autres PC (K861), PC héréditaire (K861+0), PC autres et non précisés (K861+8), Autres maladies du pancréas (K868), ont été consultés.

Ceux pour lesquels le diagnostic était différent d'un épisode de PA ont été exclus.

Puis, chaque dossier a été classé dans un sous-type spécifique de PA selon l'étiologie retenue à la sortie d'hospitalisation après réalisation du bilan étiologique de première intention au cours de la poussée (incluant un interrogatoire, un examen clinique, un dosage des enzymes hépatiques, un bilan phosphocalcique et lipidique ainsi que des examens d'imagerie par

échographie hépato-biliaire et scanner abdomino-pelvien). Les PA étaient alors réparties en quatre groupes : PA présumée idiopathique, PA d'origine biliaire, PA d'origine alcoolique, PA autres causes.

Pour chaque patient du groupe PA présumée idiopathique, une consultation du dossier informatisé ainsi qu'un entretien téléphonique ont été menés afin d'étudier de façon rétrospective le bilan étiologique de deuxième intention qui a été réalisé à distance de la poussée selon l'algorithme français récemment publié (comportant un bilan immunologique, génétique le cas échéant et la réalisation d'une cholangio-pancréato-IRM et/ou d'une écho-endoscopie bilio- pancréatique).

A ce stade, les patients étaient ainsi répartis en deux groupes :

- Le groupe PA idiopathique, composé des patients pour lesquels une cause n'a pu être retrouvée après bilan étiologique complet de première et de deuxième intention.
- Le groupe PA présumée idiopathique initialement, composé des patients pour lesquels une cause a pu être établie après bilan étiologique de deuxième intention. Il correspond au groupe témoin représentant un échantillon hétéroclite de patients présentant des causes différentes de PA.

Les patients pour lesquels le bilan étiologique était absent ou incomplet ont quant à eux été exclus.

V. Recueil de données

Les données ont été recueillies rétrospectivement par consultation du dossier patient informatisé et par une entrevue téléphonique.

1) Cliniques

Les données cliniques recueillies pour l'ensemble des patients étaient les suivantes : premier épisode ou récurrence de PA, sexe, âge, antécédents familiaux de PA, antécédents familiaux de lithiase vésiculaire, grossesse, régime alimentaire, activité physique, antécédent de cholécystectomie, antécédent de maladie inflammatoire systémique ou auto-immune, indice de masse corporelle, présence d'une obésité, d'un diabète, d'une hypertension artérielle, d'une hypercholestérolémie, d'une cardiopathie, d'une insuffisance rénale terminale avec dialyse chronique, antécédent de tabagisme (et si présence : actif ou sevré), consommation d'alcool, consommation de drogue, évaluation du traitement habituel avec identification de médicament potentiellement à risque de PA, antécédent de chirurgie récente, antécédent de traumatisme abdominal récent, présence de signes infectieux récents, récurrence durant le suivi.

Concernant la poussée de PA, ont été collectées : la date de début des douleurs par rapport à la date d'hospitalisation (en jours), la durée d'hospitalisation, le palier antalgique, les critères cliniques du SRIS à l'admission et à 48 heures (température, fréquence cardiaque, fréquence respiratoire), la présence d'une défaillance d'organe (hémodynamique, respiratoire, rénale).

2) Biologiques

Les données biologiques recueillies pour l'ensemble des patients étaient les suivantes : taux de leucocytes à l'admission et à 48 heures, volume globulaire moyen (VGM), bilirubinémie totale et conjuguée, taux d'ASAT, d'ALAT, de γ GT, de PAL, de protéine C réactive (CRP), créatininémie et DFG, triglycéridémie, calcémie corrigée, taux d'IgG4, d'anticorps anti nucléaires, résultat de la recherche de mutation génétique le cas échéant.

3) D'imagerie

Les résultats de l'ensemble des examens d'imagerie (échographie hépato-biliaire, scanner abdomino-pelvien avec injection, cholangio-pancréato-IRM, écho-endoscopie bilio-pancréatique) ont été collectés.

VI. Analyses statistiques

Les variables quantitatives ont été décrites à l'aide des statistiques usuelles de position (moyenne, médiane, minimum, maximum, premier et troisième quartile) et de dispersion (écart type, écart interquartile). Les variables qualitatives ont quant à elles été décrites avec les effectifs et les proportions de chaque modalité. Des proportions cumulées ont également été calculées pour les variables à plus de deux modalités.

Les comparaisons entre deux variables qualitatives ont été effectuées à l'aide du test de Chi-deux ou le test exact de Fisher.

Les comparaisons entre deux variables quantitatives ont été effectuées à l'aide du test de Wilcoxon.

Le risque de première espèce alpha a été fixé à 5 % pour toutes les analyses. Une p-value < 0,05 était considérée comme significative.

L'ensemble des analyses a été réalisé sur le logiciel R dans sa version 3.1, R Development Core Team (2008). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. via l'application GMRC Shiny Stat du CHU de Strasbourg (2017).

Résultats

I. Flow Chart

Cinq-cent-quatre-vingt-deux patients ont été hospitalisés pour PA dans le Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive de l'Hôpital de Hautepierre (Hôpitaux Universitaires de Strasbourg) du 1er janvier 2015 au 1er avril 2021.

Après bilan étiologique de première intention au cours de la poussée (incluant un interrogatoire, un examen clinique, un dosage des enzymes hépatiques, un bilan phosphocalcique et lipidique ainsi que des examens d'imagerie par échographie hépatobiliaire et scanner abdomino-pelvien), les PA étaient réparties en quatre groupes : PA d'origine biliaire (n=250), PA d'origine alcoolique (n=149), PA autres causes (n=92), PA présumée idiopathique (n=91).

A la fin de cette phase, les PA dont la cause était identifiée ont été exclues (n=491).

Les dossiers des 91 patients du groupe PA présumée idiopathique ont été analysés. Le bilan étiologique de deuxième intention à distance de la poussée (comportant un bilan immunologique, génétique le cas échéant et la réalisation d'une cholangio-pancréato-IRM et/ou d'une écho-endoscopie bilio-pancréatique) a été révisé de façon rétrospective.

Une étiologie a été retrouvée pour 51 d'entre eux ; ils composent le groupe témoin. Onze patients n'ont pas effectué le bilan de deuxième intention et celui-ci était incomplet chez un patient.

Après exclusion de ces 63 patients, un total de 28 patients pour lesquels aucune cause de PA n'a pu être établie a ainsi été obtenu et étudié : il compose le groupe PA idiopathique (**Figure 15**).

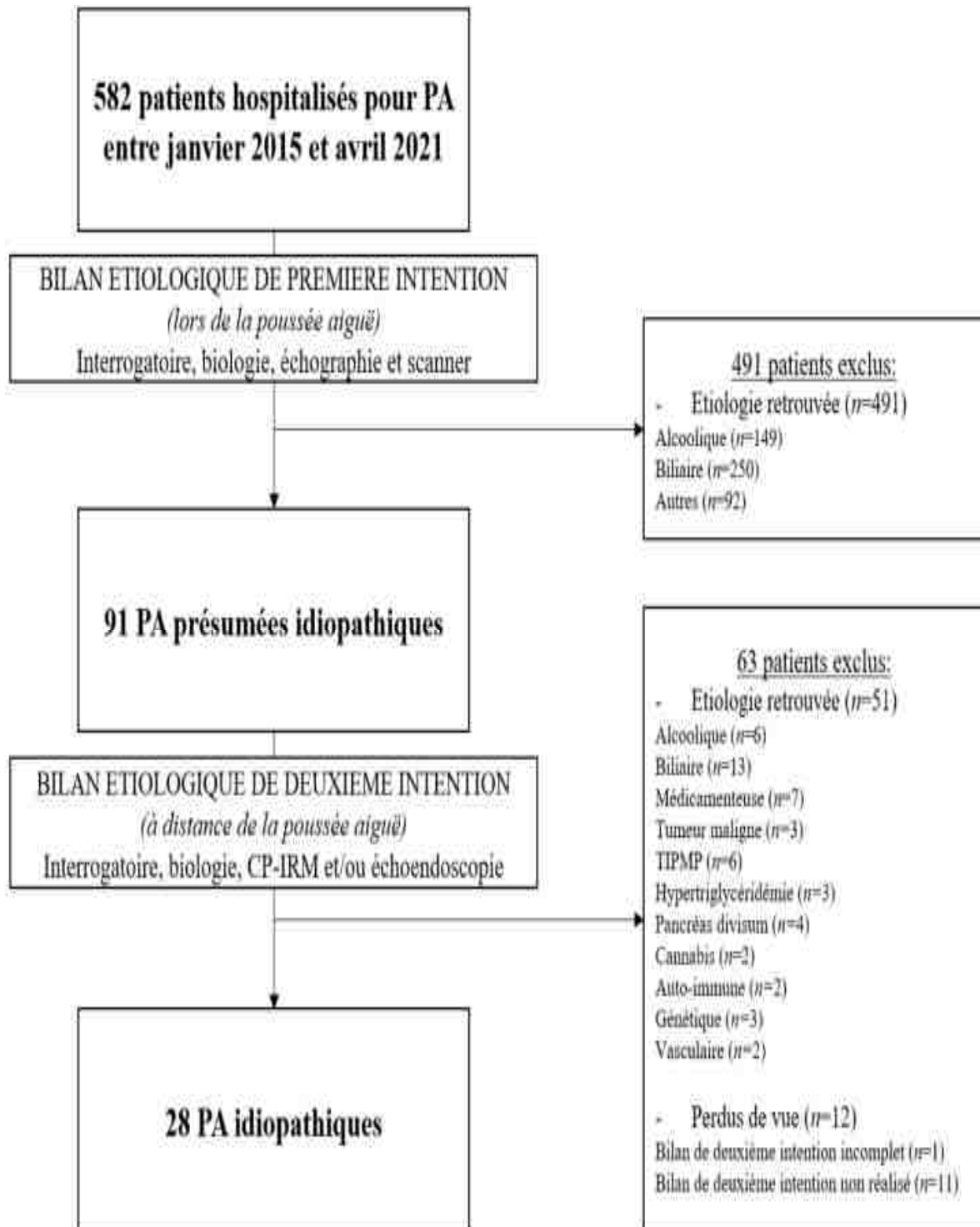


Figure 15 : Flow chart

II. Fréquence des pancréatites aiguës idiopathiques

Après réalisation du bilan étiologique initial (au cours de la poussée) chez les 582 patients, la répartition des étiologies de pancréatites aiguës était la suivante : biliaire chez 43 % (n=250), alcoolique chez 25,6 % (n=149), autres causes chez 15,8 % (n=92) et présumée idiopathique chez 15,6 % (n=91).

Parmi ces 91 patients, le bilan étiologique de deuxième intention (à distance de l'épisode) a permis d'identifier une cause dans 56 % des cas (51/91). Onze patients n'ont pas effectué le bilan de deuxième intention et celui-ci était incomplet chez un patient. A la fin de cette deuxième phase, la distribution finale des étiologies était la suivante : biliaire chez 45,2 % (n=263), alcoolique chez 26,6 % (n=155), autres causes chez 21,3 % (n=124) et idiopathique chez 4,8 % (n=28) (**Figure 16**).

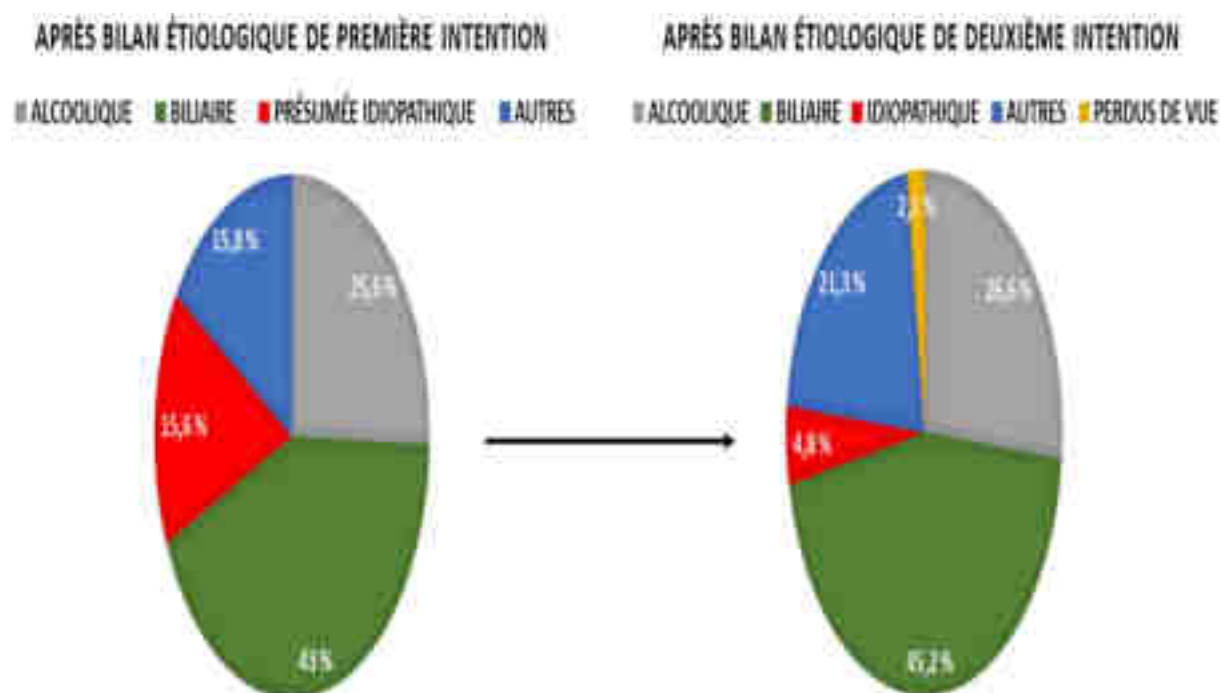


Figure 16 : Evolution de la répartition des différentes étiologies des pancréatites aiguës après réalisation du bilan étiologique initial (diagramme de gauche) puis à distance de la poussée (diagramme de droite)

Une étiologie a donc été retrouvée chez 51 patients sur 91 du groupe PA présumée idiopathique. Les causes identifiées étaient très diversifiées (**Figure 17**). L'origine biliaire étant la plus fréquente, 14,3 % (n=13). Les autres étiologies étaient partagées de la façon suivante : médicamenteuse dans 7,7 % (n=7) des cas, toxique dans 8,8 % des cas avec une cause éthylique chez 6,6 % (n=6) et une consommation de cannabis chez 2,2 % (n=2), tumorale dans 9,9 % des cas avec la découverte d'une tumeur maligne chez 3,3 % (n=3) et une TIPMP retrouvée chez 6,6 % (n=6), un pancréas divisum était mis en évidence chez 4,4 % (n=4) des patients, une origine génétique chez 3,3 % (n=3) des patients, une étiologie auto-immune chez 2,2 % (n=2) des patients, une cause vasculaire chez 2,2 % (n=2) des cas et concernant une explication métabolique, seule l'hypertriglycéridémie était exprimée chez 3,3 % (n=3) des patients. En plus de l'hypercalcémie, les causes traumatiques et infectieuses n'étaient pas objectivées.

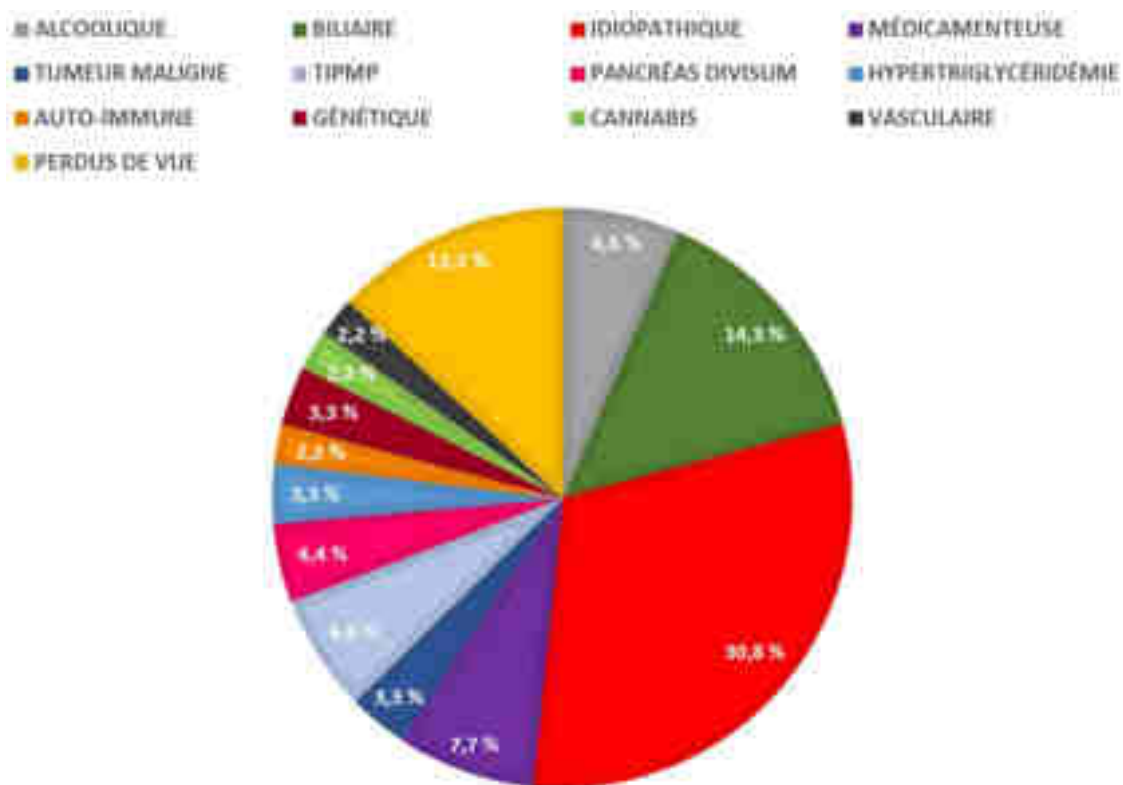


Figure 17 : Distribution des différentes causes de pancréatites aiguës retrouvées après révision de façon rétrospective du bilan étiologique de deuxième intention à distance de la poussée chez les 91 patients du groupe pancréatite aiguë présumée idiopathique

III. Caractéristiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique

Les caractéristiques démographiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique sont reportées dans le **Tableau 5**. Les données obtenues étaient comparées à celles acquises dans le groupe témoin incluant un panel hétérogène de patients présentant toutes les causes de pancréatite aiguë (groupe PA présumée idiopathique initialement, pour lesquelles une cause a été retrouvée après bilan de seconde intention).

Les données épidémiologiques recueillies étaient comparables entre les deux groupes. Les patients atteints de PA idiopathiques étaient majoritairement des hommes (57,1 %) avec un âge compris entre 41 et 50 ans (âge moyen de 46,2 ans). Les caractéristiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre le groupe PAI et les témoins, à l'exception de l'hypercholestérolémie (taux de LDL [Low-Density Lipoprotein] – Cholestérol > 1,60 gramme par litre de sang). Le taux d'hypercholestérolémie était en effet plus élevé dans le groupe PAI par rapport au groupe témoin (respectivement 35,7 % et 11,8 %, $p = 0,025$).

Données	Groupe PA idiopathique (n=28)	Groupe témoin (n=51)	p
Sexe			0,940
Homme	16 (57,1 %)	31 (60,8 %)	
Femme	12 (42,9 %)	20 (39,2 %)	
Ratio Homme/Femme	1,33	1,55	
Age (ans)			0,160
Moyenne (écart type)	46,2 (18,4)	52,2 (18,4)	0,285
Distribution			
16 – 20	2 (7,1 %)	4 (7,8 %)	
21 – 30	4 (14,3 %)	3 (5,9 %)	
31 – 40	5 (17,9 %)	6 (11,8 %)	
41 – 50	6 (21,4 %)	7 (13,7 %)	
51 – 60	5 (17,9 %)	14 (27,5 %)	
61 – 70	2 (7,1 %)	10 (19,6 %)	
71 – 80	4 (14,3 %)	3 (5,9 %)	
81 – 90	0 (0,0 %)	4 (7,8 %)	
Nombres de cas avec antécédents familiaux de PA	2 (7,1 %)	0 (0,0 %)	0,123
Nombre de cas avec antécédent de cholécystectomie	3 (10,7 %)	14 (27,5 %)	0,148
Indice de masse corporelle (kg/m²)			0,217
Moyenne (écart type)	25,1 (4,5)	26,6 (5,1)	0,848
Distribution			
< 18,5	1 (3,9 %)	1 (2,1 %)	
18,5 – 24,9	14 (53,8 %)	20 (40,8 %)	
25,0 – 29,9	7 (26,9 %)	14 (28,6 %)	
30,0 – 34,9	3 (11,5 %)	10 (20,4 %)	
35,0 – 39,9	1 (3,9 %)	3 (6,1 %)	
≥ 40	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	
Données manquantes	2	2	
Nombre de cas avec une obésité (IMC ≥ 30 kg/m²)	4 (14,3 %)	14 (27,5 %)	0,292
Nombre de cas avec un diabète (Glycémie à jeun > 1,26 g/L à deux reprises)	9 (32,1 %)	11 (21,6 %)	0,445
Nombre de cas avec une hypertension artérielle (Pression artérielle ≥ 140/90 mmHg)	8 (28,6 %)	19 (37,3 %)	0,596
Nombre de cas avec une hypercholestérolémie (LDL-Cholestérol > 1,60 g/L)	10 (35,7 %)	6 (11,8 %)	0,025
Nombre de cas avec une cardiopathie	4 (14,3 %)	6 (11,8 %)	0,737
Nombre de cas dialysé chronique	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	/

Nombre de cas avec antécédents personnels de maladie inflammatoire systémique, auto-immune	7 (25,0 %)	9 (17,6 %)	0,628
Tabagisme			0,710
Absence	18 (64,2 %)	31 (60,8 %)	
Sevré	5 (17,9 %)	7 (13,7 %)	
Actif	5 (17,9 %)	13 (25,5 %)	
Alcoolisme			0,121
Pas de consommation d'alcool	25 (89,3 %)	30 (58,8 %)	
< 2 unités d'alcool par jour pour les femmes	0 (0,0 %)	3 (5,9 %)	
> 2 unités d'alcool par jour pour les femmes	0 (0,0 %)	2 (3,9 %)	
< 3 unités d'alcool par jour pour les hommes	3 (10,7 %)	13 (25,5 %)	
> 3 unités d'alcool par jour pour les hommes	0 (0,0 %)	2 (3,9 %)	
> 4 unités d'alcool pour les consommations occasionnelles	0 (0,0 %)	1 (2,0 %)	
Drogue			0,155
Cannabis	0 (0,0 %)	5 (9,8 %)	/
Cocaïne	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	
Nombre de cas avec une chirurgie récente	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	/
Nombre de cas avec un traumatisme abdominal récent	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	/
Nombre de cas présentant des signes infectieux	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	/

Tableau 5 : Comparaison des caractéristiques des patients atteints de pancréatite aiguë idiopathique par rapport à un groupe témoin

IV. Profil clinique, biologique et radiologique des pancréatites aiguës idiopathiques

Les paramètres cliniques, biologiques et radiologiques des poussées de pancréatite aiguë idiopathique sont reportées dans le **Tableau 6**. Les données obtenues étaient comparées à celles recueillies pour le groupe témoin.

La durée d'hospitalisation médiane était de 7,5 jours (écart interquartile de 6,75 jours).

Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques de l'épisode de PA. Les PAI ont tendance à être plus sévères mais de façon non significative. En effet, le taux de pancréatite sévère selon les critères d'Atlanta révisés était de 10,7 % (n=3) dans le groupe PAI et de 2,0 % (n=1) dans le groupe témoin ($p > 0,05$). Il en est de même à propos des résultats relatifs à la gravité scanographique de la PA selon le score CTSI. L'insuffisance rénale est la défaillance d'organe la plus fréquente.

Données	Groupe PA idiopathique (n=28)	Groupe témoin (n=51)	p
Durée d'hospitalisation (jours) Médiane (1^{er} et 3^{ème} quartile)	7,5 (5,75-12,5)	7 (5-10)	0,478
Palier antalgique I II III Données manquantes	11 (42,3 %) 7 (26,9 %) 8 (30,8 %) 2	29 (63,0 %) 9 (19,6 %) 8 (17,4 %) 5	0,220
SRIS à H0 et H48	3 (10,7 %)	11 (21,6 %)	0,357
Gravité clinique selon les critères d'Atlanta révisés Bénigne Modérément sévère Sévère	24 (85,7 %) 1 (3,6 %) 3 (10,7 %)	44 (86,3 %) 6 (11,8 %) 1 (2,0 %)	0,139
Défaillance d'organe Aucune Rénale Respiratoire Respiratoire et rénale Respiratoire et hémodynamique Respiratoire, rénale et hémodynamique	24 (85,7 %) 1 (3,6 %) 0 (0,0 %) 1 (3,6 %) 1 (3,6 %) 1 (3,6 %)	44 (86,3 %) 4 (7,8 %) 1 (2,0 %) 0 (0,0 %) 0 (0,0 %) 2 (3,9 %)	0,496
Gravité scanographique (score CTSI) Peu sévère (0 à 3 points) Modérément sévère (4 à 6 points) Grave (7 à 10 points) Pas de scanner réalisé	19 (67,9 %) 3 (10,7 %) 3 (10,7 %) 3 (10,7 %)	31 (60,8 %) 12 (23,5 %) 1 (2,0 %) 7 (13,7 %)	0,209
CRP à 48h < 150 mg/L > 150 mg/L	21 (75,0 %) 7 (25,0 %)	34 (66,7 %) 17 (33,3 %)	0,607
Nombre de cas présentant une PA compliquée	4 (14,3 %)	7 (13,7 %)	1

Tableau 6 : Comparaison du profil clinique, biologique et radiologique des poussées de pancréatite aiguë idiopathique par rapport à un groupe témoin

V. Histoire naturelle des pancréatites aiguës idiopathiques

Les résultats ayant trait à l'évolution des pancréatites aiguës idiopathiques sont reportés dans le **Tableau 7** et ont été comparés à ceux du groupe témoin.

Il s'agissait d'une première poussée de PA dans environ trois quarts des cas. Pour les patients ayant déjà présentés un épisode de PA, une absence d'étiologie pour l'épisode antérieur était objectivée dans 50 % des cas du groupe PAI (n=3/6) et dans 35,7 % (n=5/14) des cas du groupe témoin. Pour les trois autres patients du groupe PAI, une cause médicamenteuse avait été retenue chez deux patients et une cause biliaire chez un patient.

Les patients atteints de PAI ont été suivis pendant une période moyenne de 43 mois (de 14 à 83 mois). Les deux groupes de patients ont connu une évolution similaire de la maladie pour ce qui est de la récurrence. Une récurrence était observée chez 17,9 % des patients atteints de PAI et chez 19,6 % des patients du groupe témoin. Aucun patient n'est décédé au cours du suivi.

Données	Groupe PA idiopathique (n=28)	Groupe témoin (n=51)	<i>p</i>
Premier épisode lors de l'hospitalisation	22 (78,6 %)	37 (72,5 %)	0,750
Récurrence durant le suivi	5 (17,9 %)	10 (19,6 %)	1

Tableau 7 : Comparaison de l'histoire naturelle des pancréatites aiguës idiopathiques par rapport à un groupe témoin

Discussion

Un des objectifs de notre travail était de préciser la fréquence des pancréatites aiguës idiopathiques après bilan étiologique complet mené selon un algorithme français. Notre étude a montré que respecter ce bilan permettait de poser un diagnostic étiologique chez 56 % des PA sans cause évidente initialement (n=51/91). Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans la littérature, compris entre 50 et 60 % (141,144,163,164). Finalement, le taux de PA considérées comme idiopathiques était seulement de 4,8 % (n=28/582) contre 15,6 % (n=91/582) après réalisation du bilan étiologique initial seul (au cours de la poussée), soit inférieur aux données de la littérature, compris entre 10 et 15 % et 30 % respectivement. Parmi toutes les causes identifiées, l'origine biliaire était la plus fréquente, objectivée dans 14,3 % des cas (n=13/91). Cette observation est semblable aux données de la littérature où la lithiase biliaire est a posteriori hautement responsable de poussée de PA présumée idiopathique (141,142,144,165). Les autres étiologies principalement retrouvées étaient médicamenteuse dans 7,7 % (n=7/91) des cas, toxique dans 8,8 % des cas (avec une cause éthylique chez 6,6 % [n=6/91] et une consommation de cannabis chez 2,2 % [n=2/91]), tumorale dans 9,9 % des cas avec la découverte d'une tumeur maligne chez 3,3 % (n=3/91) et en lien avec une TIPMP chez 6,6 % des cas (n=6/91). Ces résultats confirment l'importance d'organiser un bilan étiologique en plusieurs étapes avec une réalisation rigoureuse de chaque composant et un respect des délais d'exécution afin d'obtenir le meilleur rendement diagnostique possible. Chaque élément du bilan étiologique possède un rôle propre pour le diagnostic étiologique des PA, il ne faut en omettre aucun. L'interrogatoire notamment permet d'obtenir des arguments en faveur d'une origine toxique ou médicamenteuse, et est parfois négligé en hospitalisation par manque de temps. De plus, cette étude justifie la nécessité de réaliser une écho-endoscopie bilio-pancréatique dès la première poussée de PA d'étiologie indéterminée, à la recherche principalement d'une cause biliaire. En complément,

une cholangio-pancréato-IRM doit être effectuée pour déceler des pathologies affectant les structures canalaire bilio-pancréatiques. En raison du caractère rétrospectif de notre travail, les limites pour la partie diagnostique sont un interrogatoire incomplet et des examens paracliniques de première intention réalisés de façon tardive (au-delà de 48 heures après le début des douleurs). En outre, le taux de PA idiopathiques dans notre travail est sans doute sous-estimé en raison d'un nombre de patients pour lesquels on ne peut pas conclure du fait d'un bilan étiologique de deuxième intention incomplet (n=12/91). L'utilisation de fiches modèles d'interrogatoire exhaustif à visée étiologique et d'ordonnance type codifiant les bilans biologique et d'imagerie à effectuer pour chaque phase pourrait améliorer la démarche diagnostique (**Annexes**).

Concernant les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de PA idiopathique, une prédominance masculine (57,1 %) avec un âge compris entre 41 et 50 ans (âge moyen de 46,2 ans) a été constatée. Dans la littérature, les données sont controversées, certaines études retrouvent une prédominance masculine (144,163), d'autres féminine (32,166). Ceci peut s'expliquer par une description des caractéristiques épidémiologiques des patients présentant une PA présumée idiopathique avant réalisation du bilan étiologique de deuxième intention dans la majorité des études. Etant donné le pourcentage important de PA présumée idiopathique finalement causée par une maladie biliaire, une similitude démographique avec les patients atteints de PA biliaire est cohérente. Or dans notre travail, les données démographiques étaient étudiées après bilan étiologique complet.

En comparaison au groupe témoin ayant une PA d'autres causes, seul le taux d'hypercholestérolémie était significativement plus élevé dans le groupe PAI (35,7 % contre 11,8 % dans le groupe témoin, $p = 0,025$). Il n'est pas retrouvé dans la littérature de travaux évaluant un lien de causalité entre hypercholestérolémie et PA. L'hypercholestérolémie est un facteur de risque majeur de maladie cardiovasculaire athéromateuse quelle que soit la

localisation. Or, il a été décrit des cas de PA définie comme vasculaire secondaire à des phénomènes ischémiques sévères (hypotension sévère, état de choc, occlusion vasculaire) (104). Par l'intermédiaire d'un mécanisme physiopathologique faisant intervenir un phénomène ischémique, l'hypercholestérolémie pourrait être un facteur de prédisposition à la PAI. Les effectifs limités de patients dans les deux groupes entraînent un manque de puissance et réduit l'impact des résultats. De plus, 70 % des patients avec hypercholestérolémie étaient traités par statines ($n=7/10$) ; or la prise de statines est associée au risque de PA médicamenteuse. Nous n'avons pas pu effectuer de comparaison à la population générale pour réaliser de véritables analyses de facteurs de risque. Des travaux complémentaires sont requis pour démontrer ces résultats.

Aucune différence statistiquement significative avec le groupe témoin n'a été mise en évidence concernant le profil clinique, biologique et radiologique des poussées de pancréatite aiguë idiopathique. La durée d'hospitalisation médiane était de 7,5 jours (écart interquartile de 6,75 jours). Bien que variable dans la littérature, cette durée est supérieure à celle rapportée dans la majorité des études : elle était de 4,7 jours dans l'étude de Wadhwa et al. (2), 3,8 jours dans celle de Gapp et al. (167) et 3,0 jours dans la publication de Peery et al. (168). Nous avons objectivé un taux de PA sévère de 10,7 % ($n=3/28$), inférieur à celui de 20 % constaté dans la littérature (4,39). Cette différence peut potentiellement s'expliquer par l'effectif de petite taille. L'insuffisance rénale était la défaillance d'organe la plus fréquemment observée ($n=3/28$). Dans l'étude de Devani et al., la prévalence de l'insuffisance rénale aiguë était de 7,9 % parmi toutes les hospitalisations pour PA (146). Des études sur de plus larges cohortes de PAI sont nécessaires afin d'évaluer le pronostic des PAI.

Concernant l'histoire naturelle des pancréatites aiguës idiopathiques, une récurrence était observée chez 17,9 % des patients atteints de PAI sur une période de suivi moyenne de 43 mois. Ce résultat est comparable à celui retrouvé dans une revue systématique de 2015 portant

sur des études de cohorte de grande qualité où le taux de PA récidivante était estimé à 22 % (156). La prévalence de la PC étant augmentée en cas de PA récidivante (36 % contre 10 % après un premier épisode) ; une prise en charge des facteurs favorisants est nécessaire afin d'enrayer l'évolution de la maladie chez ces patients. Ainsi, l'alcool et le tabac étant les facteurs de risque modifiables influant sur le risque de progression vers une PC les plus importants, une prise en charge addictologique avec des consignes répétées sur l'importance d'une abstinence d'alcool et de l'arrêt du tabac doit être mise en place. De plus, une nouvelle analyse génétique avec un séquençage complet des gènes est indiquée chez les patients atteints de PAI récidivantes, en raison de la découverte récente de nouveaux variants génétiques qui expliqueraient ou favoriseraient l'apparition de PA et qui contribueraient au développement de la PC (169,170). Ces considérations pourraient avoir une implication dans la surveillance, la prévention et la thérapeutique de ces patients plus à risque de développer une PC et ses complications. Dans notre travail, la durée de suivi est vraisemblablement trop courte pour permettre de déceler des signes d'insuffisance pancréatique en lien avec une PC. Des études sur de plus larges cohortes de PAI et avec des durées de suivi plus longues sont nécessaires pour étudier le devenir des PAI.

Conclusion

La pancréatite aiguë (PA) est la principale cause d'hospitalisation liée à une pathologie digestive aiguë dans le monde occidental. Il existe de nombreuses causes de pancréatite aiguë et la détermination de celles-ci est indispensable. Désormais, le bilan étiologique se déroule en deux phases successives avec élargissement progressif des examens paracliniques d'étape en étape. Toutefois, 10 à 15 % des cas de PA restent sans cause avérée et sont définies comme idiopathiques. Les pancréatites aiguës idiopathiques (PAI) sont peu décrites dans la littérature malgré la proposition récente d'un algorithme énumérant les examens à réaliser et leurs délais pour le diagnostic étiologique des PA sans cause retrouvée initialement.

L'objectif de ce travail observationnel, monocentrique et rétrospectif était de décrire la distribution, le profil clinico-biologique et radiologique, l'évolution des PAI ainsi que les caractéristiques épidémiologiques des patients atteints de PAI avec la recherche de facteur de risque de PAI.

Notre étude a montré que le respect du bilan étiologique complet en plusieurs étapes a permis d'identifier une étiologie chez 56 % des PA sans cause évidente, avec un taux de PA considérées comme idiopathiques de seulement 4,8 %. 14,3 % des pancréatites aiguës présumées idiopathiques (PAPI) sont d'origine biliaire a posteriori après réalisation des examens de deuxième intention. Les patients avec PAI étaient le plus souvent des hommes avec un âge entre 41 et 50 ans. Le nombre de cas avec une hypercholestérolémie était significativement plus élevé dans le groupe PAI par rapport au groupe témoin ayant une PA d'autres causes. Aucune autre différence n'a été constatée entre les deux groupes. Une récurrence était observée chez 18 % des patients atteints de PAI.

Ces résultats justifient l'importance de connaître et d'appliquer de façon rigoureuse l'algorithme pour le diagnostic étiologique des PA. En particulier, il est nécessaire de réaliser

une écho-endoscopie bilio-pancréatique, dès la première poussée de PA d'étiologie indéterminée, à la recherche d'une cause biliaire afin de prévenir le risque de récurrence de maladie lithiasique, potentiellement grave, par la réalisation d'une cholécystectomie le cas échéant. Dans notre étude, les résultats diagnostiques peuvent être expliqués en partie par un interrogatoire incomplet ou par la réalisation retardée des examens paracliniques de première intention et par un nombre de patients pour lesquels on ne peut pas conclure en raison d'un bilan étiologique de deuxième intention incomplet. La création de fiche modèle d'interrogatoire à visée étiologique et d'ordonnance type codifiant les bilans biologiques et d'imagerie à réaliser pour chaque étape pourrait améliorer la démarche diagnostique.

L'hypercholestérolémie pourrait être un facteur favorisant les poussées de PAI. Cependant, les effectifs limités de patients dans les deux groupes entraînent un manque de puissance et réduit l'impact des résultats. De plus, un traitement médicamenteux par statines était présent chez 70 % des patients avec hypercholestérolémie, or l'utilisation de statines est associée au risque de PA médicamenteuse. De nouveaux travaux sont nécessaires pour démontrer ces résultats.

Chez les patients atteints de PAI récidivantes, une nouvelle analyse génétique avec un séquençage complet des gènes est indiquée, en raison de la découverte récente de nouveaux variants génétiques qui expliqueraient ou favoriseraient l'apparition de PA et l'évolution vers une PC. Concernant l'évolution des PAI et principalement l'apparition de signes d'insuffisance pancréatique, la durée de suivi est vraisemblablement trop courte afin de les déceler.

Des études sur de plus larges cohortes de PAI sont nécessaires. Il pourrait s'agir de travaux évaluant l'épidémiologie de la PAI, le respect de la démarche diagnostique et ses conséquences, la recherche d'autres facteurs favorisant les poussées de PA, le pronostic et la mortalité des PAI ainsi que leur devenir.

VU
Strasbourg, le 07/09/2022
Le président du jury de thèse



Professeur Lawrence SERFATY

VU et approuvé
Strasbourg, le 15 SEP. 2022
Le Doyen de la Faculté de
Médecine, Maieutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA



Annexes

EPISODE DE PANCREATITE AIGUË QUESTIONNAIRE POUR BILAN ETIOLOGIQUE
--

Identité du patient :

Date de l'enquête :

➤ Sexe : ☐ Homme ☐ Femme

➤ Age :

➤ Antécédents familiaux de pancréatite aiguë et/ou de pancréatite chronique :

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, étiologie :

➤ Antécédents personnels de poussée de pancréatite aiguë :

☐ Oui ☐ Non

Si oui, étiologie :

➤ Antécédents familiaux de lithiase vésiculaire et/ou de cholécystectomie :

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

➤ Antécédents personnels de lithiase vésiculaire et/ou de cholécystectomie :

☐ Oui ☐ Non

➤ Antécédents familiaux de maladie inflammatoire systémique ou auto-immune :

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

Si oui, lesquelles :

➤ Antécédents personnels de maladie inflammatoire systémique ou auto-immune :

☐ Oui ☐ Non

Si oui, lesquelles :

➤ Antécédents familiaux d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie :

☐ Oui ☐ Non ☐ Ne sait pas

➤ Antécédents personnels d'hypercholestérolémie ou d'hypertriglycéridémie :

☐ Oui ☐ Non

➤ Nombre de grossesse et parité : G.....P.....

➤ Antécédents personnels d'obésité et de variations pondérales :

☐ Oui ☐ Non

➤ Antécédents personnels de diabète :

☐ Oui ☐ Non

➤ Antécédents personnels de pathologies parathyroïdiennes :

☐ Oui ☐ Non

➤ Antécédents personnels de tumeurs solides ou d'hémopathies :

☐ Oui ☐ Non

➤ Antécédents personnels récents de CPRE ou de chirurgie :

☐ Oui

☐ Non

➤ Antécédents personnels récents de contagie infectieux ou de voyage :

☐ Oui

☐ Non

➤ Antécédents personnels de traumatisme abdominal :

☐ Oui

☐ Non

➤ Autres antécédents personnels (insuffisance cardiaque, insuffisance rénale, insuffisance respiratoire, séropositivité pour le VIH, etc.) :

.....

➤ Consommation d'alcool :

☐ Oui

☐ Non

Si oui, à quantifier en unité d'alcool par jour :
 ancienneté de la consommation :

➤ Consommation de tabac :

☐ Active

☐ Sevrée

☐ Absente

Si oui, à quantifier en paquet-année :

➤ Consommation de drogue :

☐ Oui

☐ Non

Si oui, type :
 à quantifier :
 ancienneté de la consommation :

➤ Liste du traitement habituel :

.....

Introduction ou augmentation de dose récentes :

.....

Médicaments à risque de pancréatite aiguë :

.....

Médicaments à risque d'hypertriglycéridémie secondaire :

.....

➤ Poids, taille avec calcul de l'indice de masse corporelle :

➤ Histoire de la maladie avec caractéristiques de la douleur abdominale :

.....

.....

.....

➤ Symptômes associés (exemples : ictère, amaigrissement, fièvre, etc.)

.....

EPISODE DE PANCREATITE AIGUË
EXAMENS PARACLINIQUES POUR BILAN ETIOLOGIQUE DE PREMIERE
INTENTION LORS DE LA POUSSEE AIGUE

➤ Biologiques : (dans les 48 heures après le début des symptômes)

- NFS Plaquettes, VGM
- Natrémie, kaliémie, créatininémie et DFG
- Bilirubinémie totale et conjuguée, ASAT, ALAT, PAL, γGT
- Calcémie corrigée, albuminémie, phosphorémie
- Triglycéridémie, Cholestérol total, LDL-Cholestérol et HDL-Cholestérol

➤ D'imagerie :

- Echographie hépato-biliaire (dans les 48 heures après le début des symptômes)

Recherche de lithiasse vésiculaires et/ou de sludge vésiculaire.

- Scanner abdomino-pelvien avec injection de produit de contraste (72-96 heures après le début des symptômes)

Recherche d'anomalies canalaire ou parenchymateuses, de signes d'hépatopathie alcoolique ou de stigmates de pancréatite chronique calcifiante.

Evaluation de la gravité de la poussée de pancréatite aiguë et recherche de complication.

EPISODE DE PANCREATITE AIGUË
EXAMENS PARACLINIQUES POUR BILAN ETIOLOGIQUE DE DEUXIEME
INTENTION A DISTANCE DE LA POUSSEE AIGUE

➤ Biologiques : (après résolution complète des signes de pancréatite aiguë : dans un délai d'un à trois mois selon la sévérité de l'épisode)

- NFS Plaquettes, VGM
- Natrémie, kaliémie, créatininémie et DFG
- Bilirubinémie totale et conjuguée, ASAT, ALAT, PAL, γ GT
- Calcémie corrigée, albuminémie, phosphorémie
- Triglycérémie, Cholestérol total, LDL-Cholestérol et HDL-Cholestérol
- Electrophorèse des protéines sériques
- Dosage pondéral des IgG4 sériques
- Anticorps anti nucléaires
- Recherche de mutations génétiques le cas échéant

➤ D'imagerie : (après résolution complète des signes de pancréatite aiguë : dans un délai d'un à trois mois selon la sévérité de l'épisode)

- Cholangio-pancréato-IRM
- Echo-endoscopie bilio-pancréatique

Recherche de lithiase et/ou de sludge vésiculaire et/ou biliaire, de stigmates de pancréatite chronique calcifiante, de lésion tumorale maligne du pancréas, de tumeurs intracanales papillaires et mucineuses du pancréas, d'arguments en faveur d'une cause auto-immune, de malformations congénitales du pancréas, de pancréatite paraduodénale.

Bibliographie

1. Lankisch PG, Apte M, Banks PA. Acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. 2015 ; 386(9988):85-96.
2. Wadhwa V, Patwardhan S, Garg SK, et al. Health Care Utilization and Costs Associated With Acute Pancreatitis. *Pancreas*. 2017 ; 46(3):410-5.
3. Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. [Consensus conference: acute pancreatitis]. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 ; 25(2):177-92.
4. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM. Acute Pancreatitis. *N Engl J Med*. 2016 ; 375(20):1972-81.
5. Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, et al. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2010 ; 139(3):813-20.
6. Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut*. 2004 ; 53(9):1340-4.
7. Cappell MS. Acute Pancreatitis: Etiology, Clinical Presentation, Diagnosis, and Therapy. *Med Clin North Am*. 2008 ; 92(4):889-923.
8. Buscail Louis. *Traité de pancréatologie* / Louis Buscail, Barbara Bournet, Nicolas Carrère, et al. ; préface de Marc Barthet. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2021.
9. CDU-HGE, Beaugierie L, Sokol H, Aubé C, et al. *Les Fondamentaux de la Pathologie Digestive: Enseignement Intégré - Système Digestif*. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2014.
10. Lévy P. *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Flammarion médecine-sciences; 2005.
11. Pandol SJ. *Pancreatic Embryology and Development. The Exocrine Pancreas*. Morgan & Claypool Life Sciences; 2010.
12. Netter FH. *Atlas d'anatomie humaine*. 5e éd. Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson (EMC); 2011.
13. Drake RL, Vogl W, Mitchell AWM, Gray H, Gray H. *Gray's anatomy for students*. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
14. Macchi V, Picardi EEE, Porzionato A, et al. Anatomico-radiological patterns of pancreatic vascularization, with surgical implications: Clinical and anatomical study. *Clin Anat N Y*. 2017 ; 30(5):614-24.
15. Nn C, Rn W. Arterial arcades of Pancreas and their variations. 2015 ; 03(02):11.
16. Bertelli E, Di Gregorio F, Mosca S, Bastianini A. The arterial blood supply of the pancreas: a review. V. The dorsal pancreatic artery. An anatomic review and a radiologic study. *Surg Radiol Anat SRA*. 1998 ; 20(6):445-52.

17. Mourad N, Zhang J, Rath AM, Chevrel JP. The venous drainage of the pancreas. *Surg Radiol Anat SRA*. 1994 ; 16(1):37-45.
18. Cesmebasi A, Malefant J, Patel SD, et al. The surgical anatomy of the lymphatic system of the pancreas. *Clin Anat N Y N*. 2015 ; 28(4):527-37.
19. Atkinson MA, Campbell-Thompson M, Kusmartseva I, Kaestner KH. Organisation of the human pancreas in health and in diabetes. *Diabetologia*. 2020 ; 63(10):1966-73.
20. Da Silva Xavier G. The Cells of the Islets of Langerhans. *J Clin Med*. 2018 ; 7(3):E54.
21. Pallagi P, Hegyi P, Rakonczay Z. The Physiology and Pathophysiology of Pancreatic Ductal Secretion: The Background for Clinicians. *Pancreas*. 2015 ; 44(8):1211-33.
22. Lee MG, Ohana E, Park HW, et al. Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO₃ secretion. *Physiol Rev*. 2012 ; 92(1):39-74.
23. Steward MC, Ishiguro H, Case RM. Mechanisms of bicarbonate secretion in the pancreatic duct. *Annu Rev Physiol*. 2005 ; 67:377-409.
24. Lerch MM, Halangk W. Human pancreatitis and the role of cathepsin B. *Gut*. 2006 ; 55(9):1228-30.
25. Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. The role of trypsin, trypsin inhibitor, and trypsin receptor in the onset and aggravation of pancreatitis. *J Gastroenterol*. 2006 ; 41(9):832-6.
26. Chey WY, Chang TM. Secretin: historical perspective and current status. *Pancreas*. 2014 ; 43(2):162-82.
27. Mössner J. New advances in cell physiology and pathophysiology of the exocrine pancreas. *Dig Dis Basel Switz*. 2010 ; 28(6):722-8.
28. Chey WY, Chang T. Neural hormonal regulation of exocrine pancreatic secretion. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2001 ; 1(4):320-35.
29. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2013 ; 13(4 Suppl 2):e1-15.
30. Iannuzzi JP, King JA, Leong JH, et al. Global Incidence of Acute Pancreatitis Is Increasing Over Time: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2022 ; 162(1):122-34.
31. Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019 ; 16(3):175-84.
32. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 ; 144(6):1252-61.
33. Roberts SE, Morrison-Rees S, John A et al. The incidence and aetiology of acute pancreatitis across Europe. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2017 ; 17(2):155-65.

34. Rebours V, Lévy P, Bretagne JF, et al. Do guidelines influence medical practice? Changes in management of acute pancreatitis 7 years after the publication of the French guidelines. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2012 ; 24(2):143-8.
35. Garg SK, Sarvepalli S, Campbell JP, et al. Incidence, Admission Rates, and Predictors, and Economic Burden of Adult Emergency Visits for Acute Pancreatitis: Data From the National Emergency Department Sample, 2006 to 2012. *J Clin Gastroenterol*. 2019 ; 53(3):220-5.
36. Saluja A, Dudeja V, Dawra R, Sah RP. Early Intra-Acinar Events in Pathogenesis of Pancreatitis. *Gastroenterology*. 2019 ; 156(7):1979-93.
37. Minkov GA, Halacheva KS, Yovtchev YP, Gulubova MV. Pathophysiological mechanisms of acute pancreatitis define inflammatory markers of clinical prognosis. *Pancreas*. 2015 ; 44(5):713-7.
38. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2005 ; 5(2-3):132-44.
39. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. 2008 ; 371(9607):143-52.
40. van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg*. 2012 ; 255(5):860-6.
41. Herreros-Villanueva M, Hijona E, Bañales JM, et al. Alcohol consumption on pancreatic diseases. *World J Gastroenterol*. 2013 ; 19(5):638-47.
42. Sand J, Lankisch PG, Nordback I. Alcohol consumption in patients with acute or chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2007 ; 7(2-3):147-56.
43. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2009 ; 136(3):848-55.
44. Anderson F, Thomson SR, Clarke DL, Buccimazza I. Dyslipidaemic pancreatitis clinical assessment and analysis of disease severity and outcomes. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2009 ; 9(3):252-7.
45. Kota SK, Krishna SVS, Lakhtakia S, Modi KD. Metabolic pancreatitis: Etiopathogenesis and management. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013 ; 17(5):799-805.
46. Kemppainen E, Puolakkainen P. Non-alcoholic etiologies of acute pancreatitis - exclusion of other etiologic factors besides alcohol and gallstones. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2007 ; 7(2-3):142-6.
47. Scherer J, Singh VP, Pitchumoni CS, Yadav D. Issues in hypertriglyceridemic pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol*. 2014 ; 48(3):195-203.
48. Bai HX, Giefer M, Patel M, et al. The association of primary hyperparathyroidism with pancreatitis. *J Clin Gastroenterol*. 2012 ; 46(8):656-61.

49. Ammori BJ, Barclay GR, Larvin M, McMahon MJ. Hypocalcemia in patients with acute pancreatitis: a putative role for systemic endotoxin exposure. *Pancreas*. 2003 ; 26(3):213-7.
50. Mujica VR, Barkin JS, Go VL. Acute pancreatitis secondary to pancreatic carcinoma. Study Group Participants. *Pancreas*. 2000 ; 21(4):329-32.
51. Tummala P, Tariq SH, Chibnall JT, Agarwal B. Clinical predictors of pancreatic carcinoma causing acute pancreatitis. *Pancreas*. 2013 ; 42(1):108-13.
52. Alhobayb T, Peravali R, Ashkar M. The Relationship between Acute and Chronic Pancreatitis with Pancreatic Adenocarcinoma: Review. *Dis Basel Switz*. 2021 ; 9(4):93.
53. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, Kamisawa T, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI*. 2017 ; 17(5):738-53.
54. Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: underdiagnosis and overdiagnosis. *Dig Dis Sci*. 2010 ; 55(10):2706-8.
55. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008 ; 31(10):823-37.
56. Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med*. 2011 ; 22(1):20-5.
57. Wolfe D, Kanji S, Yazdi F, et al. Methods for the early detection of drug-induced pancreatitis: a systematic review of the literature. *BMJ Open*. 2019 ; 9(11):e027451.
58. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol*. 2014 ; 20(44):16529-34.
59. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, et al. Drug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports. *Rev Med Interne*. 2015 ; 36(9):573-8.
60. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, et al. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2007 ; 5(6):648-61; quiz 644.
61. Kochar B, Akshintala VS, Afghani E, et al. Incidence, severity, and mortality of post-ERCP pancreatitis: a systematic review by using randomized, controlled trials. *Gastrointest Endosc*. 2015 ; 81(1):143-149.e9.
62. Jin S, Orabi AI, Le T, Javed TA, et al. Exposure to Radiocontrast Agents Induces Pancreatic Inflammation by Activation of Nuclear Factor- κ B, Calcium Signaling, and Calcineurin. *Gastroenterology*. 2015 ; 149(3):753-764.e11.
63. Dumonceau JM, Andriulli A, Elmunzer BJ, et al. Prophylaxis of post-ERCP pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - updated June 2014. *Endoscopy*. 2014 ; 46(9):799-815.

64. Andrade-Dávila VF, Chávez-Tostado M, Dávalos-Cobián C, et al. Rectal indomethacin versus placebo to reduce the incidence of pancreatitis after endoscopic retrograde cholangiopancreatography: results of a controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol.* 2015 ; 15:85.
65. Akshintala VS, Sperna Weiland CJ, Bhullar FA, et al. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, intravenous fluids, pancreatic stents, or their combinations for the prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2021 ; 6(9):733-42.
66. Choi JH, Kim HJ, Lee BU, et al. Vigorous Periprocedural Hydration With Lactated Ringer's Solution Reduces the Risk of Pancreatitis After Retrograde Cholangiopancreatography in Hospitalized Patients. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2017 ; 15(1):86-92.e1.
67. Park CH, Paik WH, Park ET, et al. Aggressive intravenous hydration with lactated Ringer's solution for prevention of post-ERCP pancreatitis: a prospective randomized multicenter clinical trial. *Endoscopy.* 2018 ; 50(4):378-85.
68. Z'graggen K, Aronsky D, Maurer CA, et al. Acute postoperative pancreatitis after laparoscopic cholecystectomy. Results of the Prospective Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery Study. *Arch Surg Chic Ill 1960.* 1997 ; 132(9):1026-30; discussion 1031.
69. Chen H, Wang W, Ying X, et al. Predictive factors for postoperative pancreatitis after pancreaticoduodenectomy: A single-center retrospective analysis of 1465 patients. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* 2020 ; 20(2):211-6.
70. Kumaravel A, Zelisko A, Schauer P, et al. Acute pancreatitis in patients after bariatric surgery: incidence, outcomes, and risk factors. *Obes Surg.* 2014 ; 24(12):2025-30.
71. Chopinet S, Bollon E, Hak JF, et al. The white test for intraoperative screening of bile leakage: a potential trigger factor for acute pancreatitis after liver resection-a case series. *BMC Surg.* 2021 ; 21(1):356.
72. Fernández-del Castillo C, Harringer W, Warshaw AL, et al. Risk factors for pancreatic cellular injury after cardiopulmonary bypass. *N Engl J Med.* 1991 ; 325(6):382-7.
73. Tauchi R, Imagama S, Ito Z, et al. Acute pancreatitis after spine surgery: a case report and review of literature. *Eur J Orthop Surg Traumatol Orthop Traumatol.* 2014 ; 24 Suppl 1:S305-309.
74. 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.
75. Kamisawa T, Zen Y, Pillai S, Stone JH. IgG4-related disease. *Lancet Lond Engl.* 2015 ; 385(9976):1460-71.
76. Kamisawa T, Chari ST, Giday SA, et al. Clinical profile of autoimmune pancreatitis and its histological subtypes: an international multicenter survey. *Pancreas.* 2011 ; 40(6):809-14.

77. Culver EL, Sadler R, Simpson D, et al. Elevated Serum IgG4 Levels in Diagnosis, Treatment Response, Organ Involvement, and Relapse in a Prospective IgG4-Related Disease UK Cohort. *Am J Gastroenterol*. 2016 ; 111(5):733-43.
78. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas*. 2011 ; 40(3):352-8.
79. 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(8):1646-53.
80. Eerens I, Vanbeckevoort D, Vansteenbergen W, Van Hoe L. Autoimmune pancreatitis associated with primary sclerosing cholangitis: MR imaging findings. *Eur Radiol*. 2001 ; 11(8):1401-4.
81. Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut*. 2009 ; 58(11):1504-7.
82. Shimizu K, Tahara J, Takayama Y, et al. Assessment of the Rate of Decrease in Serum IgG4 Level of Autoimmune Pancreatitis Patients in Response to Initial Steroid Therapy as a Predictor of Subsequent Relapse. *Pancreas*. 2016 ; 45(9):1341-6.
83. Hart PA, Kamisawa T, Brugge WR, et al. Long-term outcomes of autoimmune pancreatitis: a multicentre, international analysis. *Gut*. 2013 ; 62(12):1771-6.
84. Stone JH, Carruthers MN, Topazian MD, et al. Response to: « Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years » by Yamamoto et al. *Ann Rheum Dis*. 2015 ; 74(8):e47.
85. De Marchi G, de Pretis N, Gabriele EM, et al. Rituximab as Maintenance Therapy in Type 1 Autoimmune Pancreatitis: An Italian Experience. *Pancreas*. 2021 ; 50(10):1363-7.
86. Poddighe D. Autoimmune pancreatitis and pancreatic cancer: Epidemiological aspects and immunological considerations. *World J Gastroenterol*. 2021 ; 27(25):3825-36.
87. Parenti DM, Steinberg W, Kang P. Infectious causes of acute pancreatitis. *Pancreas*. 1996 ; 13(4):356-71.
88. Jain P, Nijhawan S, Rai RR, et al. Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 ; 13(43):5741-4.
89. Rawla P, Bandaru SS, Vellipuram AR. Review of Infectious Etiology of Acute Pancreatitis. *Gastroenterol Res*. 2017 ; 10(3):153-8.
90. Freeman R, McMahon MJ. Acute pancreatitis and serological evidence of infection with *Mycoplasma pneumoniae*. *Gut*. 1978 ; 19(5):367-70.
91. Khuroo MS, Rather AA, Khuroo NS, Khuroo MS. Hepatobiliary and pancreatic ascariasis. *World J Gastroenterol*. 2016 ; 22(33):7507-17.

92. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, et al. An Evaluation of Factors Associated With Pathogenic PRSS1, SPINK1, CTFR, and/or CTTRC Genetic Variants in Patients With Idiopathic Pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2017 ; 112(8):1320-9.
93. Charnley RM. Hereditary pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2003 ; 9(1):1-4.
94. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology*. 2001 ; 120(3):682-707.
95. JM Chen, B Mercier, M P Audrezet, et al. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology*. 2001 ; 10.1053/gast.2001.23094
96. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut*. 2004 ; 53(5):723-8.
97. Durno C, Corey M, Zielenski J, et al. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology*. 2002 ; 123(6):1857-64.
98. Adike A, El Kurdi BI, Gaddam S, et al. Pancreatitis in Patients With Pancreas Divisum. *Pancreas*. 2017 ; 46(10):e80-1.
99. Gonoï W, Akai H, Hagiwara K, et al. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut*. 2011 ; 60(8):1103-8.
100. Heyries L, Barthet M, Delvasto C, et al. Long-term results of endoscopic management of pancreas divisum with recurrent acute pancreatitis. *Gastrointest Endosc*. 2002 ; 55(3):376-81.
101. Cunha JEM, de Lima MS, Jukemura J, et al. Unusual clinical presentation of annular pancreas in the adult. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2005 ; 5(1):81-5.
102. Iacono C, Zicari M, Conci S, et al. Management of pancreatic trauma: A pancreatic surgeon's point of view. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2016 ; 16(3):302-8.
103. Debi U, Kaur R, Prasad KK, et al. Pancreatic trauma: a concise review. *World J Gastroenterol*. 2013 ; 19(47):9003-11.
104. Hackert T, Hartwig W, Fritz S, et al. Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literature. *Am J Surg*. 2009 ; 197(4):450-4.
105. Dima A, Balaban DV, Jurcut C, Jinga M. Systemic lupus erythematosus-related acute pancreatitis. *Lupus*. 2021 ; 30(1):5-14.
106. Flaherty J, Bradley EL. Acute pancreatitis as a complication of polyarteritis nodosa. *Int J Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol*. 1999 ; 25(1):53-7.

107. Azam C, Buscail L, Culetto A, Lapeyre-Mestre M. Cannabinoid-Related Acute Pancreatitis: An Update from International Literature and Individual Case Safety Reports. *Drug Saf.* 2022 ; 45(3):215-35.
108. Culetto A, Bournet B, Buscail L. Clinical profile of cannabis-associated acute pancreatitis. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2017 ; 49(11):1284-5.
109. Barkin JA, Nemeth Z, Saluja AK, Barkin JS. Cannabis-Induced Acute Pancreatitis: A Systematic Review. *Pancreas.* 2017 ; 46(8):1035-8.
110. Goraya MHN, Malik A, Inayat F, et al. Acute pancreatitis secondary to cocaine use: a case-based systematic literature review. *Clin J Gastroenterol.* 2021 ; 14(4):1269-77.
111. Hogan WJ, Geenen JE. Biliary dyskinesia. *Endoscopy.* 1988 ; 20 Suppl 1:179-83.
112. Boivineau G, Gonzalez JM, Gasmi M, et al. Sphincter of Oddi dysfunction. *J Visc Surg.* 2022 ; 159(1S):S16-21.
113. Muraki T, Kim GE, Reid MD, et al. Paraduodenal Pancreatitis: Imaging and Pathologic Correlation of 47 Cases Elucidates Distinct Subtypes and the Factors Involved in its Etiopathogenesis. *Am J Surg Pathol.* 2017 ; 41(10):1347-63.
114. Rebours V, Lévy P, Vullierme MP, et al. Clinical and morphological features of duodenal cystic dystrophy in heterotopic pancreas. *Am J Gastroenterol.* 2007 ; 102(4):871-9.
115. de Pretis N, Capuano F, Amodio A, Pellicciari M, et al. Clinical and Morphological Features of Paraduodenal Pancreatitis: An Italian Experience With 120 Patients. *Pancreas.* 2017 ; 46(4):489-95.
116. Rosmorduc O, Hermelin B, Boelle PY, et al. ABCB4 gene mutation-associated cholelithiasis in adults. *Gastroenterology.* 2003 ; 125(2):452-9.
117. Jirsa M, Bronský J, Dvořáková L, et al. ABCB4 mutations underlie hormonal cholestasis but not pediatric idiopathic gallstones. *World J Gastroenterol.* 2014 ; 20(19):5867-74.
118. Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M, et al. Chronic pancreatic inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *Am J Gastroenterol.* 2006 ; 101(1):148-59.
119. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A. Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis: a prospective population-based study. *Gut.* 2012 ; 61(2):262-7.
120. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and Mechanistic Associations Between Smoking and Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015 ; 13(3):332-46.
121. Sempere L, Martinez J, de Madaria E, et al. Obesity and fat distribution imply a greater systemic inflammatory response and a worse prognosis in acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2008 ; 8(3):257-64.

122. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. High Body Mass Index and Central Adiposity Is Associated with Increased Risk of Acute Pancreatitis: A Meta-Analysis. *Dig Dis Sci.* 2021 ; 66(4):1249-67.
123. Hong S, Qiwen B, Ying J, et al. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011 ; 23(12):1136-43.
124. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. Diabetes mellitus and the risk of pancreatitis: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* 2020 ; 20(4):602-7.
125. Lai SW, Muo CH, Liao KF, et al. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol.* 2011 ; 106(9):1697-704.
126. Barbara M, Tsen A, Rosenkranz L. Acute Pancreatitis in Chronic Dialysis Patients. *Pancreas.* 2018 ; 47(8):946-51.
127. Bruno MJ, van Westerloo DJ, van Dorp WT, et al. Acute pancreatitis in peritoneal dialysis and haemodialysis: risk, clinical course, outcome, and possible aetiology. *Gut.* 2000 ; 46(3):385-9.
128. Bexelius TS, Ljung R, Mattsson F, Lagergren J. Cardiovascular disease and risk of acute pancreatitis in a population-based study. *Pancreas.* 2013 ; 42(6):1011-5.
129. Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, et al. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007. *Pancreas.* 2013 ; 42(1):1-5.
130. Lee JK, Enns R. Review of idiopathic pancreatitis. *World J Gastroenterol WJG.* 2007 ; 13(47):6296-313.
131. Levy MJ, Geenen JE. Idiopathic acute recurrent pancreatitis. *Am J Gastroenterol.* sept 2001;96(9):2540-55.
132. Ballinger AB, Barnes E, Alstead EM, Fairclough PD. Is intervention necessary after a first episode of acute idiopathic pancreatitis? *Gut.* 1996 ; 38(2):293-5.
133. Giovanna Del Vecchio Blanco, Cristina Gesuale, Diana Giannarelli, et al. Idiopathic acute pancreatitis: a single-center investigation of clinical and biochemical features. *Intern Emerg Med.* 2021 ; 10.1007/s11739-020-02316-0
134. Porges T, Shafat T, Sagy I, et al. Clinical Characteristics and Prognosis of Idiopathic Acute Pancreatitis. *Rambam Maimonides Med J.* 2021 ; 12(3).
135. Les pancréatites aiguës. FMC-HGE.
136. Buscail L, Kaighobadi T, Rouanet M, et al. Bilan étiologique des pancréatites aiguës non alcooliques non biliaires. *Hépto-Gastro Oncol Dig.* 2018 ; 25(4):325-35.
137. Del Vecchio Blanco G, Gesuale C, Varanese M, et al. Idiopathic acute pancreatitis: a review on etiology and diagnostic work-up. *Clin J Gastroenterol.* 2019 ; 12(6):511-24.

138. Draganov P, Forsmark CE. « Idiopathic » pancreatitis. *Gastroenterology*. 2005 ; 128(3):756-63.
139. Mohan BP. Diagnosis of idiopathic acute pancreatitis: the simpler, the better? *Endoscopy*. 2020 ; 52(11):965-6.
140. Wan J, Ouyang Y, Yu C, et al. Comparison of EUS with MRCP in idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2018 ; 87(5):1180-1188.e9.
141. Umans DS, Rangkuti CK, Sperna Weiland CJ, et al. Endoscopic ultrasonography can detect a cause in the majority of patients with idiopathic acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Endoscopy*. 2020 ; 52(11):955-64.
142. Hallensleben ND, Umans DS, Bouwense SA, et al. The diagnostic work-up and outcomes of « presumed » idiopathic acute pancreatitis: A post-hoc analysis of a multicentre observational cohort. *United Eur Gastroenterol J*. 2020 ; 8(3):340-50.
143. Umans DS, Timmerhuis HC, Hallensleben ND, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the diagnostic work-up of idiopathic acute pancreatitis (PICUS): study protocol for a nationwide prospective cohort study. *BMJ Open*. 2020 ; 10(8):e035504.
144. Thevenot A, Bournet B, Otal P, et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci*. 2013 ; 58(8):2361-8.
145. Palazzo L. *Echo-endoscopie digestive: Avec la collaboration des membres du Club francophone d'écho-endoscopie*. Springer Science & Business Media; 2011.
146. Devani K, Charilaou P, Radadiya D, et al. Acute pancreatitis: Trends in outcomes and the role of acute kidney injury in mortality- A propensity-matched analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2018 ; 18(8):870-7.
147. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013 ; 62(1):102-11.
148. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include « moderately severe acute pancreatitis ». *Am J Gastroenterol*. 2009 ; 104(3):710-5.
149. Coelho AMM, Machado MCC, Sampietre SN, et al. Local and systemic effects of aging on acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2019 ; 19(5):638-45.
150. Martínez J, Johnson CD, Sánchez-Payá J, et al. Obesity is a definitive risk factor of severity and mortality in acute pancreatitis: an updated meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. 2006 ; 6(3):206-9.
151. Baeza-Zapata AA, García-Compeán D, Jaquez-Quintana JO, Collaborators. Acute Pancreatitis in Elderly Patients. *Gastroenterology*. 2021 ; 161(6):1736-40.

152. Kaya E, Dervisoglu A, Polat C. Evaluation of diagnostic findings and scoring systems in outcome prediction in acute pancreatitis. *World J Gastroenterol*. 2007 ; 13(22):3090-4.
153. Cardoso FS, Ricardo LB, Oliveira AM, et al. C-reactive protein prognostic accuracy in acute pancreatitis: timing of measurement and cutoff points. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 ; 25(7):784-9.
154. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al. Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2009 ; 7(11):1247-51.
155. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology*. 1990 ; 174(2):331-6.
156. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015 ; 149(6):1490-1500.e1.
157. Lankisch PG, Breuer N, Bruns A, et al. Natural history of acute pancreatitis: a long-term population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2009 ; 104(11):2797-805; quiz 2806.
158. Yadav D, O'Connell M, Papachristou GI. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*. 2012 ; 107(7):1096-103.
159. Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet Lond Engl*. 2011 ; 377(9772):1184-97.
160. Xiao AY, Tan MLY, Wu LM, et al. Global incidence and mortality of pancreatic diseases: a systematic review, meta-analysis, and meta-regression of population-based cohort studies. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016 ; 1(1):45-55.
161. Yadav D, Timmons L, Benson JT, et al. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2011 ; 106(12):2192-9.
162. Nøjgaard C, Becker U, Matzen P, et al. Progression from acute to chronic pancreatitis: prognostic factors, mortality, and natural course. *Pancreas*. 2011 ; 40(8):1195-200.
163. Culetto A, Bournet B, Haennig A, et al. Prospective evaluation of the aetiological profile of acute pancreatitis in young adult patients. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2015 ; 47(7):584-9.
164. Ortega AR, Gómez-Rodríguez R, Romero M, et al. Prospective comparison of endoscopic ultrasonography and magnetic resonance cholangiopancreatography in the etiological diagnosis of « idiopathic » acute pancreatitis. *Pancreas*. 2011 ; 40(2):289-94.
165. Umans DS, Hallensleben ND, Verdonk RC, Bouwense S a. W, Fockens P, van Santvoort HC, et al. Recurrence of idiopathic acute pancreatitis after cholecystectomy: systematic review and meta-analysis. *Br J Surg*. 2020 ; 107(3):191-9.
166. Pereira R, Eslick G, Cox M. Endoscopic Ultrasound for Routine Assessment in Idiopathic Acute Pancreatitis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2019 ; 23(8):1694-700.

167. Gapp J, Hall AG, Walters RW, et al. Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis: Epidemiology From 2001 to 2014 in the United States. *Pancreas*. 2019 ; 48(4):548-54.
168. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015 ; 149(7):1731-1741.e3.
169. Ballard DD, Flueckiger JR, Fogel EL, et al. Evaluating Adults With Idiopathic Pancreatitis for Genetic Predisposition: Higher Prevalence of Abnormal Results With Use of Complete Gene Sequencing. *Pancreas*. 2015 ; 44(1):116-21.
170. C.032 - Doit-on re-tester génétiquement les patients atteints de pancréatite idiopathique ? | SNFGE - Société savante médicale française d'hépatogastroentérologie et d'oncologie digestive.

DÉCLARATION SUR L'HONNEUR



Faculté de médecine

maïeutique et sciences de la santé

Université de Strasbourg

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : KUOLA Prénom : SEBASTIAN

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente.

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université.

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

"J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète".

Signature originale :

A STRASBOURG le 06/09/2012

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

Objectifs :

Les pancréatites aiguës idiopathiques (PAI) représentent 10 à 15 % des cas de pancréatites aiguës (PA). Elles sont peu décrites dans la littérature, malgré la proposition récente d'un algorithme visant à établir le diagnostic étiologique des PA sans cause retrouvée après le bilan initial. Les objectifs de l'étude étaient d'évaluer la fréquence, le profil et l'histoire naturelle des PAI et de décrire les caractéristiques des patients atteints de PAI, en les comparant à un groupe témoin.

Matériels et méthodes :

Il s'agissait d'une étude observationnelle, rétrospective, unicentrique menée chez 582 patients hospitalisés pour PA, entre janvier 2015 et avril 2021. Les cas de PA pour lesquels aucune cause n'a été retrouvée après bilan étiologique de première intention (incluant un interrogatoire, un examen clinique, un dosage des enzymes hépatiques, un bilan phosphocalcique et lipidique ainsi que des examens d'imagerie par échographie hépatobiliaire et scanner abdomino-pelvien), étaient définis comme présumés idiopathiques (PAPI). Pour ces PAPI, un bilan de deuxième intention a été réalisé à distance de l'épisode. Il comprenait un bilan immunologique, génétique le cas échéant et la réalisation d'une cholangio-pancréato-IRM et/ou d'une échoendoscopie bilio-pancréatique. A ce stade, les PA sans cause avérée ont été définies comme idiopathiques (PAI). Les patients du groupe PAI ont été comparés à des patients présentant une PA d'autre étiologie.

Résultats :

Lors du bilan initial chez les 582 patients, la distribution des étiologies de pancréatites aiguës était la suivante : biliaire chez 43 %, alcoolique chez 25,6 %, autre cause chez 15,8 % et présumé idiopathique chez 15,6 %. Le bilan étiologique de seconde intention a permis d'identifier une cause chez 56 % des PAPI, l'origine biliaire étant la plus fréquente. Globalement, la prévalence des PAI était de 4,81 % (n=28). Les patients atteints de PAI étaient majoritairement des hommes (57,1 %), d'âge moyen de 46,2 ans. Il s'agissait d'un premier épisode de PA dans trois quarts des cas. La durée d'hospitalisation médiane était de 7,5 jours. Les caractéristiques des patients n'étaient pas significativement différentes entre le groupe PAI et les témoins, en dehors de l'hypercholestérolémie (respectivement 35,7 % et 11,8 %, $p = 0,025$). Il n'a pas été objectivé de différence statistiquement significative entre les deux groupes concernant les caractéristiques de la pancréatite. Le taux de pancréatite sévère était de 10,7 % dans le groupe PAI et 2,0 % dans le groupe témoin ($p > 0,05$). Une récurrence de la PA était observée chez 17,9 % et 19,6 % des patients respectivement.

Conclusion :

Dans cette étude sur une large cohorte de patients hospitalisés pour pancréatite aiguë, l'algorithme en deux étapes a permis de redresser le diagnostic chez 56 % des pancréatites aiguës présumées idiopathiques, avec une prévalence globale de pancréatites idiopathiques de seulement 4,8 %. Aucun facteur de risque n'a été mis en évidence chez les patients ayant une PAI, en dehors de l'hypercholestérolémie. Les caractéristiques de la pancréatite n'étaient pas différentes de celles d'autres étiologies. Une étude multicentrique prospective est nécessaire pour affiner ces résultats.

Rubrique de classement : D.E.S de Gastroentérologie et Hépatologie

Mots-clés : pancréatite aiguë, lithiase biliaire, alcool, diagnostic, épidémiologie, facteurs de risque, histoire naturelle, CPRE, écho-endoscopie, génétique

Président du jury : Professeur Serfaty

Assesseurs : Docteur Britschu, Docteur Saviano, Docteur Addeo, Docteur Molière

Adresse de l'auteur : 18 rue Kagenneck, 67000 STRASBOURG
