

UNIVERSITE TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTES DE MEDECINE

ANNEE 2014

2014 TOU3 1560

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

MEDECINE SPECIALISEE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Adrian CULETTO

Le 03 Octobre 2014

**EVALUATION PROSPECTIVE DU PROFIL ETIOLOGIQUE DES
PANCREATITES AIGUES CHEZ L'ADULTE DE MOINS DE 35 ANS**

Directeur de thèse : **Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL**

JURY

Monsieur le Professeur L. BUSCAIL

Président

Monsieur le Professeur JM. PERON

Assesseur

Monsieur le Professeur L. ALRIC

Assesseur

Madame le Docteur B. BOURNET

Assesseur

Madame le Docteur A. HAENNIG

Suppléant

Monsieur le Professeur M. BARTHET

Membre Invité



P.U. - P.H.

Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ADOUE D.	Médecine Interne, Gériatrie
M. AMAR J.	Thérapeutique
M. ARNE J.L. (C.E)	Ophthalmologie
M. ATTAL M. (C.E)	Hématologie
M. AVET-LOISEAU H	Hématologie, transfusion
M. BLANCHER A.	Immunologie (option Biologique)
M. BONNEVILLE P.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.
M. BOSSAVY J.P.	Chirurgie Vasculaire
M. BRASSAT D.	Neurologie
M. BROUSSET P. (C.E)	Anatomie pathologique
M. BUGAT R. (C.E)	Cancérologie
M. CARRIE D.	Cardiologie
M. CHAP H. (C.E)	Biochimie
M. CHAUVEAU D.	Néphrologie
M. CHOLLET F. (C.E)	Neurologie
M. CLANET M. (C.E)	Neurologie
M. DAHAN M. (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DEGUINE O.	O. R. L.
M. DUCOMMUN B.	Cancérologie
M. FERRIERES J.	Epidémiologie, Santé Publique
M. FRAYSSE B. (C.E)	O.R.L.
M. IZOPET J. (C.E)	Bactériologie-Virologie
Mme LAMANT L.	Anatomie Pathologique
M. LANG T.	Biostatistique Informatique Médicale
M. LANGIN D.	Nutrition
M. LAUQUE D.	Médecine Interne
M. LIBLAU R.	Immunologie
M. MAGNAVAL J.F	Parasitologie
M. MALAVALD B.	Urologie
M. MANSAT P.	Chirurgie Orthopédique
M. MARCHOU B.	Maladies Infectieuses
M. MONROZIES X.	Gynécologie Obstétrique
M. MONTASTRUC J.L. (C.E)	Pharmacologie
M. MOSCOVICI J.	Anatomie et Chirurgie Pédiatrique
Mme MOYAL E.	Cancérologie
Mme NOURHASHEMI F.	Gériatrie
M. OLIVES J.P. (C.E)	Pédiatrie
M. OSWALD E.	Bactériologie-Virologie
M. PARINAUD J.	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.
M. PERRET B (C.E)	Biochimie
M. POURRAT. J	Néphrologie
M. PRADERE B.	Chirurgie générale
M. QUERLEU D (C.E)	Cancérologie
M. RASCOL O.	Pharmacologie
M. RISCHMANN P. (C.E)	Urologie
M. RIVIERE D. (C.E)	Physiologie
M. SALES DE GAUZY J.	Chirurgie Infantile
M. SALLES J.P.	Pédiatrie
M. SERRE G. (C.E)	Biologie Cellulaire
M. TELMON N.	Médecine Légale
M. VINEL J.P. (C.E)	Hépatogastro-entérologie

P.U. - P.H.

2ème classe

Mme BEYNE-RAUZY O.	Médecine Interne
M. BIRMES Ph.	Psychiatrie
M. BROUCHET L.	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. BUREAU Ch	Hépatogastro-entéro
M. CALVAS P.	Génétique
M. CARRERE N.	Chirurgie Générale
Mme CASPER Ch.	Pédiatrie
M. CHAIX Y.	Pédiatrie
Mme CHARPENTIER S.	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. COGNARD C.	Neuroradiologie
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. FOURCADE O.	Anesthésiologie
M. FOURNIE B.	Rhumatologie
M. FOURNIÉ P.	Ophthalmologie
M. GEERAERTS T.	Anesthésiologie et réanimation chir.
Mme GENESTAL M.	Réanimation Médicale
M. LAROCHE M.	Rhumatologie
M. LAUWERS F.	Anatomie
M. LEOBON B.	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. MAZIERES J.	Pneumologie
M. MOLINIER L.	Epidémiologie, Santé Publique
M. PARANT O.	Gynécologie Obstétrique
M. PARIENTE J.	Neurologie
M. PATHAK A.	Pharmacologie
M. PAUL C.	Dermatologie
M. PAYOUX P.	Biophysique
M. PAYRASTRE B.	Hématologie
M. PORTIER G.	Chirurgie Digestive
M. PERON J.M.	Hépatogastro-entérologie
M. RECHER Ch.	Hématologie
M. RONCALLI J.	Cardiologie
M. SANS N.	Radiologie
Mme SELVES J.	Anatomie et cytologie pathologiques
M. SOL J-Ch.	Neurochirurgie

P.U.

M. OUSTRIC S.	Médecine Générale
---------------	-------------------

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Ph.	Pédiatrie
M. ALRIC L.	Médecine Interne
M. ARLET Ph. (C.E)	Médecine Interne
M. ARNAL J.F.	Physiologie
Mme BERRY I.	Biophysique
M. BOUTAULT F. (C.E)	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
M. BUSCAIL L.	Hépatogastro-Entérologie
M. CANTAGREL A.	Rhumatologie
M. CARON Ph. (C.E)	Endocrinologie
M. CHAMONTIN B. (C.E)	Thérapeutique
M. CHAVOIN J.P. (C.E)	Chirurgie Plastique et Reconstructive
M. CHIRON Ph.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme COURTADE SAIDI M.	Histologie Embryologie
M. DELABESSE E.	Hématologie
Mme DELISLE M.B. (C.E)	Anatomie Pathologie
M. DIDIER A.	Pneumologie
M. ESCOURROU J. (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. FOURTANIER G. (C.E)	Chirurgie Digestive
M. GALINIER M.	Cardiologie
M. GERAUD G.	Neurologie
M. GLOCK Y.	Chirurgie Cardio-Vasculaire
M. GRAND A. (C.E)	Epidémiol. Eco. de la Santé et Prévention
Mme HANAIRE H.	Endocrinologie
M. LAGARRIGUE J. (C.E)	Neurochirurgie
M. LARRUE V.	Neurologie
M. LAURENT G. (C.E)	Hématologie
M. LEVADE T.	Biochimie
M. MALECAZE F. (C.E)	Ophthalmologie
Mme MARTY N.	Bactériologie Virologie Hygiène
M. MASSIP P.	Maladies Infectieuses
M. PESSEY J.J. (C.E)	O. R. L.
M. PLANTE P.	Urologie
M. RAYNAUD J-Ph.	Psychiatrie Infantile
M. REME J.M.	Gynécologie-Obstétrique
M. RITZ P.	Nutrition
M. ROCHE H. (C.E)	Cancérologie
M. ROSTAING L. (C.E).	Néphrologie
M. ROUGE D. (C.E)	Médecine Légale
M. ROUSSEAU H.	Radiologie
M. SALVAYRE R. (C.E)	Biochimie
M. SAMII E K. (C.E)	Anesthésiologie Réanimation
M. SCHMITT L. (C.E)	Psychiatrie
M. SENARD J.M.	Pharmacologie
M. SERRANO E. (C.E)	O. R. L.
M. SOULIE M.	Urologie
M. SUC B.	Chirurgie Digestive
Mme TAUBER M.T.	Pédiatrie
M. VELLAS B. (C.E)	Gériatrie

P.U. - P.H.
2ème classe

M. ACCADBLE F.	Chirurgie Infantile
Mme ANDRIEU S.	Epidémiologie
M. ARBUS Ch.	Psychiatrie
M. BERRY A.	Parasitologie
M. BONNEVILLE F.	Radiologie
M. BROUCHET L.	Chir. Thoracique et cardio-vasculaire
M. BUJAN L.	Uro-Andrologie
Mme BURA-RIVIERE A.	Médecine Vasculaire
M. CHAYNES P.	Anatomie
M. CHAUFOUR X.	Chirurgie Vasculaire
M. CONSTANTIN A.	Rhumatologie
M. DELOBEL P.	Maladies Infectieuses
M. COURBON	Biophysique
M. DAMBRIN C.	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
M. DE BOISSEZON X.	Médecine Physique et Réadaptation
M. DECRAMER S.	Pédiatrie
M. DELORD JP.	Cancérologie
M. ELBAZ M.	Cardiologie
M. GALINIER Ph.	Chirurgie Infantile
M. GARRIDO-STÓWHAS I.	Chirurgie Plastique
Mme GOMEZ-BROUCHET A.	Anatomie Pathologique
M. GOURDY P.	Endocrinologie
M. GROLLEAU RAOUX J.L.	Chirurgie plastique
Mme GUIMBAUD R.	Cancérologie
M. HUYGHE E.	Urologie
M. KAMAR N.	Néphrologie
M. LAFOSSE JM.	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. LEGUEVAQUE P.	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. MARQUE Ph.	Médecine Physique et Réadaptation
Mme MAZEREEUW J.	Dermatologie
M. MINVILLE V.	Anesthésiologie Réanimation
M. MUSCARI F.	Chirurgie Digestive
M. OTAL Ph.	Radiologie
M. ROLLAND Y.	Gériatrie
M. ROUX F.E.	Neurochirurgie
M. SAILLER L.	Médecine Interne
M. SOULAT J.M.	Médecine du Travail
M. TACK I.	Physiologie
M. VAYSSIERE Ch.	Gynécologie Obstétrique
M. VERGEZ S.	O.R.L.
Mme URO-COSTE E.	Anatomie Pathologique

M.C.U. - P.H.

M. APOIL P. A	Immunologie
Mme ARNAUD C.	Epidémiologie
M. BIETH E.	Génétique
Mme BONGARD V.	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL S.	Nutrition
Mme CASSAING S.	Parasitologie
Mme CONCINA D.	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY N.	Immunologie
Mme COURBON	Pharmacologie
Mme DAMASE C.	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY I.	Physiologie
Mme DELMAS C.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DE-MAS V.	Hématologie
M. DUBOIS D.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme DUGUET A.M.	Médecine Légale
Mme DULY-BOUHANICK B.	Thérapeutique
M. DUPUI Ph.	Physiologie
Mme FAUVEL J.	Biochimie
Mme FILLAUX J.	Parasitologie
M. GANTET P.	Biophysique
Mme GENNERO I.	Biochimie
Mme GENOUX A.	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDI S.	Biochimie
Mme HITZEL A.	Biophysique
M. IRIART X.	Parasitologie et mycologie
M. JALBERT F.	Stomato et Maxillo Faciale
M. KIRZIN S	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE M.	Pharmacologie
M. LAURENT C.	Anatomie Pathologique
Mme LE TINNIER A.	Médecine du Travail
M. LOPEZ R.	Anatomie
M. MONTOYA R.	Physiologie
Mme MOREAU M.	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD F.	Physiologie
Mme PRERE M.F.	Bactériologie Virologie
Mme PUISSANT B.	Immunologie
Mme RAGAB J.	Biochimie
Mme RAYMOND S.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY F.	Biochimie
Mme SAUNE K.	Bactériologie Virologie
M. SOLER V.	Ophthalmologie
M. TAFANI J.A.	Biophysique
M. TREINER E.	Immunologie
Mme TREMOLLIERS F.	Biologie du développement
M. TRICOIRE J.L.	Anatomie et Chirurgie Orthopédique
M. VINCENT C.	Biologie Cellulaire

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL F.	Bactério. Virologie Hygiène
Mme ARCHAMBAUD M.	Bactério. Virologie Hygiène
M. BES J.C.	Histologie - Embryologie
M. CMBUS J.P.	Hématologie
Mme CANTERO A.	Biochimie
Mme CARFAGNA L.	Pédiatrie
Mme CASSOL E.	Biophysique
Mme CAUSSE E.	Biochimie
M. CHASSAING N	Génétique
Mme CLAVE D.	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL C.	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN L.	Cytologie
M. CORRE J.	Hématologie
M. DEDOUIT F.	Médecine Légale
M. DELPLA P.A.	Médecine Légale
M. EDOUARD T	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Y.	Médecine du travail
Mme ESCOURROU G.	Anatomie Pathologique
Mme GALINIER A.	Nutrition
Mme GARDETTE V.	Epidémiologie
M. GASQ D.	Physiologie
Mme GRARE M.	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER C.	Anatomie Pathologique
Mme INGUENEAU C.	Biochimie
M. LAHARRAGUE P.	Hématologie
M. LEANDRI R.	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE B.	Biostatistique
M. MARCHEIX B.	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mme MAUPAS F.	Biochimie
M. MIEUSSET R.	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme PERIQUET B.	Nutrition
Mme PRADDAUDE F.	Physiologie
M. RIMAILHO J.	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES M.	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET A.	Pharmacologie
M. TKACZUK J.	Immunologie
M. VALLET P.	Physiologie
Mme VEZZOSI D.	Endocrinologie

M.C.U.

M. BISMUTH S.	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT ME	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr STILLMUNKES A.
Dr BRILLAC Th.
Dr ABITTEBOUL Y.

Dr ESCOURROU B.
Dr BISMUTH M.
Dr BOYER P.
Dr ANE S.

A notre Président du Jury,

Monsieur le Professeur Louis BUSCAIL

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Ce fut un grand plaisir d'avoir partagé ce travail de thèse avec vous. Je reste très reconnaissant vis-à-vis de votre disponibilité à mon égard et de votre bienveillance. Vous avez su me faire confiance dès le début et je vous remercie de m'avoir accordé beaucoup d'importance.

Je reste très touché par votre aide et votre implication dans ce travail. Mais également je tenais à vous remercier pour votre appui et votre soutien quant à mon futur proche. J'espère que je serai à la hauteur de cette mission, pour laquelle j'accorde une très grande valeur.

Je resterai reconnaissant vis-à-vis de vos travaux et de vos éternelles anecdotes. Je tenais à vous témoigner mon profond respect.

J'espère être à la hauteur de vos attentes.

Aux Membres du Jury,

Monsieur le Professeur Marc BARTHET

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je tenais à vous remercier pour l'importance que vous avez accordée à notre travail. Je reste très touché par votre disponibilité, ainsi que par votre venue sur Toulouse pour siéger au sein de ce jury.

Je suis également très reconnaissant pour tout ce que vous avez entrepris vis-à-vis de ma venue à Marseille, au sein de votre unité d'endoscopie et du CERC. J'ai hâte d'apprendre en votre compagnie.

J'espère que je serai à la hauteur de vos attentes pendant cette année de collaboration.

Soyez assuré de toute ma gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Jean-Marie PERON

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Hépatogastro-entérologie

Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail et de siéger dans notre jury de thèse.

Je tenais également à te remercier pour l'importance que tu m'as accordée, la confiance que tu as su me donner dès les premiers jours de mon arrivée dans le monde de l'hépatogastro-entérologie. Tu as toujours pu te rendre disponible à mon égard et su faire face à mon humeur parfois sanguine.

Ce fut un grand plaisir d'avoir pu travailler au sein de ton service pendant un an, d'avoir pu découvrir l'hépatologie, les CHC et l'éternelle hépatite E. Tu as le don de transmettre ton enthousiasme, ce qui est fort agréable.

Je ne peux m'empêcher de me rappeler certaines soirées mythiques en ta présence, mais je ne désespère pas te faire découvrir un jour Moissac !

Tu peux être assuré de mon admiration et de mon profond respect.

Madame le Docteur Barbara BOURNET

Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie

Je te remercie de nous faire l'honneur de siéger à notre jury de thèse et de juger notre travail.

J'accorde beaucoup d'importance à ton expertise et suis reconnaissant de ta rigueur. Les conseils que tu as pu me donner m'auront permis d'avancer dans ce travail.

C'est un grand plaisir pour moi que de pouvoir travailler à tes côtés dans le futur, et de continuer à recevoir tes conseils.

Tu peux être assuré de mon profond respect et de mon immense gratitude.

Monsieur le Professeur Laurent ALRIC

Professeur des Universités

Praticien Hospitalier

Médecine Interne

Vous nous faites l'honneur de siéger à notre jury de thèse.

Je tenais à vous remercier d'avoir accepté de juger notre travail. Ce dernier a été possible en partie grâce à votre collaboration, en incluant certains de vos patients au sein de notre étude.

Soyez assuré de mon profond respect.

Madame le Docteur Audrey HAENNIG

Praticien Hospitalier

Hépatogastroentérologie

Je te remercie d'avoir accepté de siéger au sein de ce jury. Je tiendrai ma promesse vis-à-vis de ton engagement pour juger notre travail.

J'ai passé de très bons semestres à tes côtés. J'ai beaucoup appris de tes conseils. Je me rappelle de ma première pré-garde où tu as su me donner les trucs et astuces pour assurer une bonne garde.

Tu as toujours su me faire confiance, toujours été disponible pour moi et je t'en remercie.

J'admire ta force et ton courage à toute épreuve. On reconnaîtra bien là l'esprit catalan.

Sois assurée de ma profonde admiration et de toute ma gratitude.

A ma famille,

A **mes parents**, qui me supportent depuis 28 ans. Merci de m'avoir soutenu dans mes choix, d'avoir toujours cru en moi. Vous mériteriez une médaille pour me supporter dans mes périodes de stress et de doute. Vous avez toujours été là pour moi, je vous aime très fort. Merci pour votre confiance. J'espère que vous êtes fiers et que je ne vous décevrais jamais.

A **Julie**, ma grande et unique sœur. Toujours là quand j'ai besoin, tu es irremplaçable. Je sais que je peux toujours compter sur toi (et c'est réciproque). A **Florent**, le beau frère parfait et méritant de supporter ma sœur ! A mon grand **Elie**, mon premier neveu, mon premier filleul, je t'aime fort ; à **Mahaut** notre belle princesse et la petite dernière arrivée **Constance**.

A **Papi** et **Manou**, vous avez toujours été là pour me soutenir et écouter mes histoires médicales. J'aimerais passer beaucoup plus de temps auprès de vous, continuer à apprendre sur vos vies, j'espère que je ne vous ai jamais déçu, je vous aime très fort. Vous comptez beaucoup pour moi.

A **Papé** et **Bonne-Maman**, d'où vous êtes je pense fort à vous ; j'aurai tellement aimé que vous puissiez partager ce moment avec moi.

A **Mamie Armida**, un exemple de femme italienne libre, une belle couturière qui m'a toujours fasciné.

A **Mamie Suzanne**, qui a su écouter mes histoires d'enfance.

A **Nathalie** qui a su m'aider dans mes choix de vie, toujours de bons conseils. Si loin géographiquement parlant et pourtant nos retrouvailles sont des purs moments de délices. A toute ta famille madrilène, **José**, et mes deux chouchous **Oscar** et **Chloé** ; réalisez vos rêves !

A **Pascal** notre Galinette adoré et son complexe de frère **Jean**.

A **Kiki**, **Maxime**, **Claire-Marie** et **Nicolas**. On se voit si peu mais je pense souvent à vous.

A **Janine** et **Julien**, **Nanou** et **Bernard**, vous avez toujours été là pour moi et je vous en suis très reconnaissant. J'aime vos attentions à mon égard et passer du temps en votre compagnie.

A **Vincent**, **Laurence** et **James**, **Manu**, **Stéphane** et **Stéphanie**.

A **Tartine**, aux milles et une confiture, la seule personne qui cherche encore des éléphants en Egypte.

A mes amis,

A **Julien BM**, notre belle rencontre, des beaux moments partagés et que ça dure. Tu m'apportes ce petit plus qui me manquait et me rend si heureux. Il paraît que mon sourire n'est que plus grand. J'ai grandement besoin de toi. Et toujours *Blow up*.

A **Nicolas C**, mon fidèle suricate parisien et tous nos bons moments passés ensemble, à toutes ces folies douces qui ne s'effacent pas avec le temps. Si seulement on pouvait se voir plus souvent, mais *Best for Last*.

A **Emilie B**, la fille qui trime pour se faire des couettes et qui maintenant s'improvise pompier. Un parcours de vie escarpé mais tu n'es plus très loin du bonheur, crois moi. Ma fidèle acolyte et ma première femme, souviens toi !

A **Anélie P**, ma drozophile. Tu voles de tes propres ailes maintenant, vers des horizons mémoriaux. A nos années de théâtre, à nos belles années lycée. Reviens-nous.

A toute la bande moissagaise du lycée : **Marie A, Valérie C, Marion M et Mohamed B, François R, Marie S, Alysée R et Jérémie O, Lucile E, Julienne V.**

A **Julie L**, ma confidente. De New-York à Barcelone, en passant par le commissariat de Port-Vendres, des moments inoubliables à tes côtés. Catcheuse à tes heures perdues, on savoure nos sushis à la saveur Budweiser mais on reste *Always on the run*. Tout ça c'est une histoire de chromosome m'as-tu dis, en tout cas le Y est parti, une belle éclosion, j'aime te voir heureuse avec **Jean-Louis M**. Et n'oublie pas *Call me baby*.

A **Nadim F**, mon libanais adoré. Mon ami de cœur, avec qui j'aime passer du temps à refaire le monde, ou peut être à descendre du rouge, qui sait ? Tu as toujours été là pour moi, je t'en remercie. Le bon Homme qui a vécu plus qu'une vie. Pour notre *Iron* animal, de tes lapins muraux à tes murins ! A **Chloé A**, notre Chachard nationale que le travail fuit, ou est-ce l'inverse ? Toujours à mon écoute, et de bons conseils. A toutes nos danses endiablées que personne ne comprend, et pourtant un petit air guitare pour les *Sultan of swing* du rock que nous sommes. Revenez-nous vite les loulous pour un *Perfect day* !

A **Hélène BP**, la mère de famille. Quasiment 2 ans à tes côtés, un pur bonheur. A nos chansons Disney dans les couloirs de l'hôpital, à ton franc parlé carcassonnais, tes nœuds dans les cheveux pour *Un beau rêve bleu*.

J'ai envie de dire à **Nous les 4 Mousquetaires**, une belle aventure cet internat, inoubliable...

A **Christelle V**, alias Kéké. Pour m'avoir supporté le jour de mes choix d'internat, ce n'était pas rien. A nos souvenirs d'enfance à St Pierre. Profite bien des plongées avec **Erwan**.

A mes amis, mes confrères,

A **Virginie V**, alias la persécutée et non des moindres. Fais chauffer la voiturette que l'on fasse notre petit tour des sous-sols purpanais. Je te dois beaucoup, milles mercis !!!

A **Marion G**, alias Blondie, ton franc parlé est grand, tes gaffes aussi. Il va falloir que tu me donnes quelques conseils sur les codes marseillais.

A **Jérémy R**, un duo de choc pendant un an et il paraît qu'il va se reconstituer, ça va promettre, Tic et Tac sont de retour !

A **Marie R**, ma béluga adorée. Je te promets une belle et grande carrière dans le DIM, ne t'inquiète pas. Ne perd pas ton éternel sourire petite Marie.

A **Julie M**, alias la portugaise. Toujours de bonne humeur et il t'en a fallu pour me supporter. A ton chignon porte bonheur et au bazar que tu sais organiser dans la salle des internes.

A **Cécile M** et **Alice R**, que je n'ai pas croisées en stage ! A **Cyrielle D**, la grande timide. A **Pauline C** à l'accent mag(nif)ique.

A **Thibault K**, **Muriel J**, **Manon S** et **Chloé B**, les 4 derniers, vous ne détronerez pas les 4 séniles de Mousquetaires. Chloé et Thibault, je vous lègue avec grand plaisir le flambeau.

A **Anne D**, dont on connaît toutes les fins d'histoire (« et il est mort »). A **Solenne P**, pour nos batailles de Clin d'œil Passionné et nos débats sur certains caches corps. A **Romain L**, certainement le plus calme de la bande, un bon mariage.

A **Ines F**, notre Fernande de la néphro. Que de bons souvenirs de ce semestre à l'UTO et nos partis de trottinette musicale.

A **Bérénice L**, ce petit bout de femme chirurgien au moral d'acier.

A **Anne-Pascale L**, plus que des cheveux incroyables, un rire inimitable !

A **Sarah L**, ma fidèle et inséparable co-externe. Ton sérieux et ta rigueur m'ont toujours été un exemple, à ton petit brin de folie. Et à tes deux hommes **Thomas L** et **Martin L**.

A **Marie B**, pour nos partis de sous-colles gastronomiques, et à nos bols de thé. A **Yassine**.

A **Marine** et **Mickaël H**, toujours de bonnes humeurs, de bonnes blagues pour l'un, de bonnes pâtisseries pour l'autre.

A **Florence** et **Guillaume M**, et votre petite tribu. C'est que la famille de ne cesse de grandir !

A **Marie-Aude** et **Pierre B**, bonne route à tous les deux.

A **Julien D**, qui est allé se perdre à Clermont...

A l'équipe Rangueilloise,

A **Adeline P**, la wonderwoman de la gastro. Probablement la seule à faire des colos jusqu'en fin de grossesse, chapeau ! Jamais fatiguée, toujours de bonne humeur, un exemple pour tous.

A **Aldine T**, à la coupe originale, pleine de fraîcheur, de très bons moments à tes côtés.

A **Audrey A**, qui nous assurait des gardes chat noir par tes astreintes.

A **Mathieu D**, d'un aplomb imbattable. A nos souvenirs de ce semestre partagé avec toi le Minus ! Merci pour tes conseils au cours de mes études. A notre Moissac commun.

A **Julie C**, à la bonne méthode Poker face ! Désolé d'avoir troublé la nuit de Nordine !

A **Véronique D**, pour ta précieuse aide dans la pharmacopée de ce travail.

A **Mr J Moreau**, et vos éternelles MICI.

A toute l'équipe de Gastro de Rangueil, que ce soit l'**UF1**, l'**UF3** ou les **Soins Intensifs**, sans oublier l'équipe de l'**Endoscopie** et nos secrétaires (un grand merci **Marie-Ange C** pour ta précieuse aide dans ce travail).

A l'équipe Purpanaise,

A **J-P Vinel**, pour cette rigueur imposée, pour votre bienveillance.

A **Christophe B**, pour tout le savoir que tu m'as transmis. A notre collaboration dans la gestion des internes d'HGE.

A **Karl B**, pour tout ce que tu m'as appris et continueras à m'apprendre en endoscopie. A tous tes bons conseils, merci de me faire confiance.

A **Marie-Angèle R**, notre maman à tous. Tu nous as vu naître et grandir dans ce monde. Tu m'as connu avant même de savoir que je serai gastro-entérologue. A l'humeur bretonne bien trempée, ce fut un grand plaisir de travailler à tes côtés.

A **Sophie M**, la reine du baby et de l'hépatite C.

A **Pierre B**, que j'ai connu faisant fonction de chef. Tu nous as bien aidés ce semestre là. Merci pour ton savoir et le plaisir de le partager.

A **Maeva G**, qui a su me fasciner avec tes projets de recherche, une belle rigueur.

A **Elodie F**, au plus bel accent toulousain à couper au couteau ! A ce super semestre passé sous tes ordres.

A **Charline B**, ce petit brin de chef, qui fini plus tard que les internes, mais toujours à 200%.

A **Laura CB**, toujours souriante et disponible.

A **Matthieu G**, le footeux de la gastro sur un petit air de Delerm...

A toutes l'équipe de soins de Purpan, que ce soit la **G1**, l'**Endoscopie**, les **secrétaires** et mes protégées des **Soins Intensifs** (à nos partis gâteaux et attaques de Biafine), à notre **Maïté**.

A l'équipe de Tarbes. Une équipe d'enfer à l'Endoscopie qui a su me coucouner quand j'avais le blues. A **Pierre A** et ses fous patients, à **Leila K** et ses manométries, à **Kamran I** et **Hélène D**. A notre belge national **André G**, aux milles expressions, j'ai adoré travaillé à tes côtés et vive la Belgique.

A l'équipe de Montauban, parce que c'est le Tarn-et-Garonne ! A **Florence R**, **Nathalie B**, **Miguel C**, **Marc D**, **Max PN**, **Georges G**. A vous **Jean-Louis P** pour tout le savoir que vous m'avez communiqué, à nos incroyables CPRE ; merci d'avoir été à mon écoute pendant ce semestre.

Aux patients.

*Une pensée au **Dr Thierry Rollet**, qui nous a quitté bien trop tôt. Vous avez toujours été bienveillant à mon égard, je vous en remercie.*

TABLE DES MATIERES

Page

ABREVIATIONS	3
---------------------------	----------

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition, physiopathologie, épidémiologie	5
2. Etiologies des pancréatites aiguës	10
2.1. Pancréatites aiguës biliaires	10
2.2. Pancréatites aiguës alcooliques	13
2.3. Pancréatites aiguës médicamenteuses	15
2.4. Pancréatites aiguës métaboliques	17
2.5. Pancréatites auto-immunes et associées aux maladies systémiques	19
2.6. Pancréatites aiguës obstructives	22
2.7. Pancréatites héréditaires	24
2.8. Pancréatites aiguës infectieuses	28
2.9. Pancréatites aiguës iatrogènes	29
2.9.1. Pancréatites aiguës post-CPRE	
2.9.2. Pancréatites aiguës post-chirurgie	
2.9.3. Autres cas de pancréatites aiguës iatrogènes	
2.10. Autres causes de pancréatite aiguë	32
2.11. Pancréatites idiopathiques	34
3. Raisonnement diagnostique au plan étiologique	35
4. Pancréatites de l'enfant	38

TRAVAIL PERSONNEL

1. Introduction	45
2. Matériels et méthodes.....	47
2.1. Population de l'étude et critères d'inclusion	47
2.2. Schéma de l'étude	48
2.3. Recueil des données	50
2.4. Investigations radiologiques, écho-endoscopiques et génétiques	50
2.5. Analyse statistique	51

3. Résultats.....	52
3.1. Caractéristiques des patients de moins de 35 ans et résultats des investigations de la première phase de l'étude	52
3.2. Résultats des investigations de la deuxième phase de l'étude	56
3.3. Suivi des jeunes patients	64
3.4. Résultats finaux des investigations étiologiques et comparaison avec le groupe contrôle	66
4. Discussion	69
5. Conclusion	76
 REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	 77

ABREVIATIONS

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

APA : American Pancreatic Association

CPRE : cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique

CP-IRM : cholangio-pancréatographie par résonance magnétique

ESGE : European Society of Gastrointestinal Endoscopy

EUS : écho-endoscopie

GVH : réaction du greffon contre l'hôte

IAP: International Association of Pancreatology

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale

NC : non connu

NS : non significatif

PA : pancréatite aiguë

PA-A : pancréatite aiguë alcoolique

PA-B : pancréatite aiguë biliaire

PA non-A non-B : pancréatite aiguë non-alcoolique et non-biliaire

PAI : pancréatite auto-immune

PCC : pancréatite chronique calcifiante

PTH : parathormone

TDM : tomодensitométrie

TIPMP : tumeur intra-canalairе papillaire et mucineuse du pancréas

SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

SRIS : syndrome de réponse inflammatoire systémique

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

1. Définition, physiopathologie et épidémiologie

Le terme de pancréatite aiguë (PA) désigne un état inflammatoire aigu de la glande pancréatique. Classiquement, deux types anatomopathologiques de pancréatite aiguë sont décrits : la pancréatite interstitielle œdémateuse et la pancréatite nécrosante [1].

La majorité des patients présentant une PA ont une augmentation du volume de la glande pancréatique par l'œdème inflammatoire. Sur les images scanographiques, le parenchyme pancréatique apparaît avec un renforcement homogène et des modifications péri-pancréatiques en lien avec l'inflammation. Cette description correspond à la pancréatite interstitielle œdémateuse.

Cependant dans 5 à 10 % des cas, les patients peuvent développer une nécrose du parenchyme pancréatique, péri-pancréatique ou les deux. Cette forme correspond à la pancréatite nécrosante. Les signes scanographiques n'apparaissent qu'au bout de quelques jours par défaut de perfusion du tissu pancréatique et par l'extension de la nécrose, ne recommandant pas la réalisation de cet examen de façon trop précoce afin d'éviter une sous-estimation des lésions [2]. Les patients présentant une pancréatite nécrosante ont une morbidité très supérieure aux patients avec une pancréatite œdémateuse [3].

Sur le plan de la physiopathologie, la PA est induite par un facteur déclenchant (hyperstimulation pancréatique, alcool, lithiase biliaire,...) qui est responsable d'une activation non régulée du trypsinogène en trypsine au sein des cellules acineuses pancréatiques [4,5]. En effet, physiologiquement les enzymes pancréatiques sont sécrétées dans la lumière duodénale en pro-enzymes inactives. Lors de la digestion, ces pro-enzymes sont activées dans le tube digestif afin d'assurer leurs rôles, tel que l'entérokinase qui active le trypsinogène en trypsine, phénomène qui s'auto-entretient par la trypsine elle-même et qui active les autres enzymes pancréatiques.

Cependant dans la PA, l'activation de la trypsine au sein des cellules acineuses entraîne une auto-digestion de la glande pancréatique ainsi qu'une inflammation locale, par l'activation de multiples enzymes et molécules (comme l'élastase, la phospholipase A2 et le complément) [4,6]. Ces dernières sont responsables d'une inflammation par la production locale de médiateurs tels que IL-1, IL-6, IL-8, TNF α par les polynucléaires neutrophiles, les lymphocytes et les macrophages. Ces événements sont associés à une migration trans-

endothéliale des leucocytes, libérant d'autres enzymes toxiques. Il apparaît également une hypoxie tissulaire générant la production de radicaux libres, aggravant les lésions [7].

Pour éviter cette cascade lésionnelle, il existe des mécanismes de contrôle protecteur intracellulaire, comme des enzymes inactivant le trypsinogène, une autolyse de la trypsine activée, la compartimentation des enzymes au sein de vésicules d'autophagie, la production d'inhibiteur spécifique de la synthèse de la trypsine (SPINK-1) et des faibles concentrations de calcium ionisé intracellulaire.

L'incidence de la pancréatite aiguë est en augmentation depuis deux décennies. Il s'agit de la pathologie gastro-intestinale la plus commune nécessitant une hospitalisation dans le monde entier. L'incidence annuelle des pancréatites aiguës est de 13 à 45 cas pour 100 000 personnes [8], elle est similaire dans les pays industrialisés (Etats-Unis, Europe, Japon). Pour exemple l'incidence en France a été évaluée à 22 pour 100 000 adultes de plus de 15 ans en 2000 [9].

Il n'existe pas de différence de cette incidence en fonction du sexe, en dehors des étiologies qui sont différentes selon le genre masculin ou féminin. Par contre il existe une augmentation du risque de PA avec l'âge [10]. En effet, les pancréatites sont relativement rares dans la population pédiatrique, bien que leur incidence soit en augmentation, elle est estimée à 2,4 - 13,2 pour 100 000 enfants en 2004 aux Etats-Unis [11]. En ce qui concerne la race, le risque de PA est deux à trois fois plus élevé dans les populations noires que blanches [10].

La mortalité est quant à elle en décroissance, approximativement de 3% toute forme confondue (14^{ème} cause de décès d'une pathologie gastro-intestinale aux Etats-Unis) [12]. Elle reste cependant élevée en fonction de l'âge, des co-morbidités et de la sévérité de la maladie, surtout lors de défaillance d'organe ou d'infection de nécrose [13].

Le diagnostic d'une pancréatite aiguë, rappelé par la conférence de consensus d'Atlanta révisée en 2012, repose sur la présence d'au moins deux des trois critères suivant : 1/ une douleur abdominale persistante, sévère, de siège épigastrique ou hypochondre droit, pouvant irradier dans le dos ; 2/ une augmentation de l'activité sérique de la lipase, définie par un seuil à plus de trois fois la normale haute ; et 3/ des caractéristiques de PA à l'imagerie (échographie abdominale, TDM ou moins communément l'IRM) [1]. Le plus souvent, l'association des deux premiers critères est suffisante ; l'imagerie n'est, quant à elle, non nécessaire à l'admission du patient en hospitalisation.

On peut noter que la clinique est parfois trompeuse, et un diagnostic de perforation duodénale ou gastrique peut mimer la symptomatologie d'une PA. Généralement la lipase n'est pas élevée à plus de 3 fois la normale et un abdomen sans préparation recherchera un pneumopéritoine.

Un nouveau marqueur urinaire, le trypsinogène-2, semble intéressant de part sa rapidité d'analyse et son caractère non invasif pour poser le diagnostic de pancréatite aiguë. Il s'agit d'un test urinaire pouvant être réalisé au lit du malade. Il présente de bonnes valeurs de précision avec une sensibilité de 82,3% et une spécificité de 93,5% [14]. En pratique ce test n'est pas encore dans les critères diagnostiques, car peu disponible.

Sur le plan de l'imagerie, les indications de la TDM au cours d'une PA sont : en cas d'un diagnostic incertain pour la confirmation de la sévérité basée sur des facteurs prédictifs cliniques de PA sévère, en cas de défaillance de réponse au traitement conservateur ou lors d'une détérioration clinique. Le délai optimal de réalisation de cet examen est de 72-96 heures [8]. Il permet une évaluation morphologique de la gravité, par l'inflammation et la nécrose de la glande pancréatique, donnant lieu au score scanographique de Balthazar (**Tableau 1**).

Il est important pour le clinicien de caractériser la sévérité de la PA de façon précoce afin d'orienter le patient vers le service le plus adapté (hospitalisation traditionnelle, unité de soins intensifs ou service de réanimation). Il a été rappelé à cet effet, lors des révisions de la conférence de consensus d'Atlanta en 2012, la stadification de la sévérité d'une PA en trois grades [1] (**Tableau 2**).

La PA bénigne (*mild acute pancreatitis*) se définissant par l'absence de défaillance d'organe et l'absence de complication locale ou systémique, ne requérant pas de façon systématique une imagerie ; la mortalité est nulle voire exceptionnelle [15].

La PA modérée (*moderately severe acute pancreatitis*) se caractérisant par la défaillance d'un organe, résolutif dans les 48 heures et/ou d'une complication locale ou systémique sans défaillance d'organe persistante. Pour ce stade, la PA est résolutive de façon spontanée ou peut exiger des soins spécialisés prolongés, mais la mortalité est moindre que pour le troisième stade [16].

La PA sévère (*severe acute pancreatitis*) est quant à elle caractérisée par la persistance d'une défaillance d'organe unique ou multiple, rentrant dans les critères du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS), au delà de 48 heures (**Tableau 3**). Le taux de mortalité est beaucoup plus élevé, allant de 36 à 50% [17–19].

Tableau 1 : Score de gravité scanographique des pancréatites aiguës

(D'après E. Balthazar *et al*, Radiology 1990 [3]).

Score < 3 : mortalité nulle et morbidité de 4%.

Score > 7 : mortalité de 17% et morbidité de 92%.

Balthazar	Inflammation pancréatique et péri-pancréatique	Nécrose pancréatique
Grade A	Pancréas normal (0 point)	Absence (0 point)
Grade B	Elargissement focal ou diffus (1 point)	≤ 30% (2 points)
Grade C	Pancréas hétérogène et densification de la graisse péri-pancréatique (2 points)	30-50% (4 points) > 50% (6 points)
Grade D	Coulée péri-pancréatique unique (3 points)	
Grade E	Coulées multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée (4 points)	

Tableau 2 : Grade de sévérité des pancréatites aiguës

(D'après P. Banks *et al*, Gut 2013 [1]).

PA bénigne	Pas de défaillance d'organe Et Pas de complication locale ou systémique
PA modérée	Défaillance d'organe résolutive en moins de 48 h Et/ou Complication(s) locale(s) ou systémique(s) sans défaillance d'organe persistante
PA sévère	Persistance d'une défaillance d'organe plus de 48 h (simple ou multiple)

Tableau 3 : Signes du Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS)

Définie par la présence d'au moins 2 critères :

Fréquence cardiaque	> 90 bpm
Température corporelle	< 36°C ou > 38°C
Leucocytes	< 4 000/mm ³ ou > 12 000/mm ³
Fréquence respiratoire // PaCO ₂	> 20/min // < 32 mmHg

Les complications de la PA sont variables. En premier lieu il faut évoquer les défaillances d'organe, concernant essentiellement trois secteurs : respiratoire, cardio-vasculaire et rénal. Pour définir cette défaillance d'organe, il a été développé des scores tels que le score Marshall modifié, préféré au score SOFA, permettant une évaluation plus facile et objective de la sévérité de la maladie. La finalité de ce type de score est d'orienter le patient vers l'unité de soins la plus appropriée pour une prise en charge et une surveillance optimale.

Les complications locales ont été redéfinies par la classification d'Atlanta en 2012 [1]. Elles peuvent être sous forme de collections liquidiennes aiguës péri-pancréatiques, de pseudo-kystes pancréatiques, de collections aiguës nécrotiques ou de nécrose pancréatique collectée. Mais il existe d'autres complications locales telles que des troubles de la vidange gastrique, des thromboses de la veine portale ou splénique, de la nécrose colique. Elles sont à suspecter lors de la persistance ou de la recrudescence des douleurs abdominales, lors d'une réascension de la lipase, et/ou lors de l'apparition de signes de sepsis. Une imagerie par TDM sera alors utile pour poser le diagnostic et proposer le traitement adéquat.

Les complications systémiques sont, quant à elles, l'exacerbation d'une co-morbidité préexistante. On peut citer comme exemple, les pathologies coronariennes ou respiratoires chroniques qui peuvent être décompensées lors de la poussée de pancréatite.

2. Etiologies des pancréatites aiguës

Dans 75 à 85% des cas, l'étiologie de la pancréatite aiguë est facilement identifiée. L'identification de l'étiologie repose sur un interrogatoire précis, un bilan biologique avec un bilan lipidique et phospho-calcique mais également une imagerie de première intention (Echographie abdominale et/ou TDM).

2.1. Pancréatites aiguës Biliaires (PA-B)

Il s'agit de l'étiologie la plus fréquente. Elle représente 40 à 50% des causes [20]. Le risque de pancréatite biliaire augmente avec l'âge, il est plus important chez la femme [10]. Son diagnostic est essentiel pour éviter la récurrence, cette dernière a été évaluée à plus de 60% dans les 6 premiers mois après une poussée de PA biliaire [21].

Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement connu, mais il semble être expliqué par la migration d'un calcul, à partir d'une lithiase vésiculaire, du cholédoque jusqu'à l'ampoule de Vater. Il s'agit bien souvent d'une migration transitoire. Cependant lors de son passage au sein du carrefour pancréato-biliaire, il y aurait une augmentation de la pression intra-canaulaire du Wirsung en amont, ce qui favoriserait à son tour une augmentation de la perméabilité de l'épithélium canalaire. Ceci serait responsable d'un passage de molécules dont le poids moléculaire est supérieur à 20 000 daltons vers le tissu interstitiel. Il s'en suivrait alors un déséquilibre des mécanismes de rétrocontrôle du trypsinogène, donnant lieu à une cascade d'activation des précurseurs enzymatiques digestifs en leur forme active [22].

Le diagnostic reposera sur l'histoire clinique du patient, avec notamment l'existence d'antécédents biliaires (colique hépatique, cholécystite, PA, angiocholite biliaire) ou de douleur de l'hypochondre droit. La présence d'une angiocholite est un argument fort pour l'étiologie biliaire de la poussée.

La biologie retrouvera souvent une perturbation du bilan hépatique, avec une élévation des enzymes hépatiques, notamment des ALAT à plus de trois fois la normale haute (valeur prédictive positive à 95%) [23], de même qu'une élévation des phosphatases alcalines à plus de 2,5 fois la normale.

Des critères clinico-biologiques associant l'étiologie biliaire à la pancréatite ont été décrits par S. Blamey en 1983 [24], puis revus en 2005 par une large étude française [25], pour ne retenir que l'âge supérieur à 50 ans (sensibilité de 73% et spécificité de 65%), le sexe féminin, et une élévation des ALAT à plus de deux fois la normale (sensibilité de 74% et spécificité de 84%). Une étude britannique propose que la présence d'une perturbation du bilan hépatique dans les 24 heures suivant l'admission du patient, pourrait être suffisante pour poser le diagnostic d'étiologie biliaire, sans la réalisation d'imagerie hépatobiliaire [26].

L'imagerie repose sur la mise en évidence de lithiasie ou de sludge au sein de la vésicule biliaire ou de la voie biliaire principale. Il est à noter que la seule présence d'une lithiasie vésiculaire, sans autre argument, n'est pas toujours un signe formel pour une cause lithiasique à la pancréatite. En première intention il est indiqué de réaliser une échographie hépatobiliaire, qui sera faite dès l'admission du patient. Mais elle peut être d'interprétation difficile dans le cas d'iléus intestinal, responsable d'interposition gazeuse ne permettant pas une évaluation optimale de la voie biliaire principale. Quant au sludge vésiculaire, correspondant à un amas de particules anormales de microcristaux de cholestérol, de granules de bilirubinate de calcium et de mucus, il peut être vu lors de la mise à jeun ou lors d'une alimentation parentérale, posant à tort le diagnostic d'étiologie biliaire. Ce dernier ne sera à prendre en compte qu'après une reprise d'une alimentation orale suffisamment longue.

La TDM réalisée lors de l'évaluation de la sévérité de la PA, s'attachera à éliminer une origine lithiasique, bien que cet examen reste « sous optimal » par rapport à l'échographie abdominale.

La cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM) et surtout l'écho-endoscopie haute (EUS) sont également des examens donnant des images de haute résolution des voies biliaires et de la vésicule permettant de rechercher des micro-lithiasies [27,28]. Mais ces derniers ne se réalisent pas au cours de la phase aiguë de la PA, leur intérêt n'a pas été démontré. Ils seront réalisés à distance lorsque l'étiologie de la pancréatite n'a pas été définie ; ils rechercheront une mini-lithiasie au sein de la vésicule ou de la voie biliaire principale.

La prise en charge thérapeutique repose sur la cholécystectomie afin d'éviter toute récurrence. Il est recommandé par la British Society of Gastroenterology, de réaliser cette dernière le plus rapidement possible dans les pancréatites légères, soit dans les 2 semaines après la poussée, 4 semaines au plus tard [29]. Les sociétés américaines de pancréatologie recommandent de réaliser la cholécystectomie au cours de la même hospitalisation. Dans le cas d'une

pancréatite biliaire sévère, l'ablation de la vésicule ne sera à réaliser qu'au-delà de 6 semaines minimum et lors de la disparition complète des collections péri-pancréatiques [8].

Chez les patients pour qui la cholécystectomie ne peut être retenue, pour cause d'état général altéré ou de co-morbidités majeures, la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) avec réalisation d'une sphinctérotomie endoscopique est alors indiquée. Cela permet une diminution du risque de récurrence de 2 à 5% dans les 2 ans [30,31]. La CPRE trouve également sa place dans les cas de pancréatites biliaires associées à une obstruction de la voie biliaire principale ou à une angiocholite. Chez ces patients, la cholécystectomie devra être réalisée à distance en l'absence de contre-indication. En effet la sphinctérotomie endoscopique diminue le risque de récurrence de pancréatite biliaire, mais ne l'annule pas ; il persiste un haut risque de complications biliaires (cholécystite aiguë, colique hépatique,...). Une étude a évalué un taux de 10% de réhospitalisation pour complications lithiasiques chez ces patients [32].

Il est rappelé que la sphinctérotomie endoscopique n'est pas indiquée lors de pancréatite sévère sans angiocholite [8].

On peut citer le cas de la maladie lithiasique intra-hépatique cholestérolique qui est une étiologie à évoquer devant des pancréatites récidivantes avec une cytolyse hépatique. Le diagnostic repose sur la présence d'au moins deux des critères suivants : début des symptômes avant 40 ans, récurrence des symptômes après cholécystectomie, présence de calculs intra-hépatiques (images en queue de comètes, artéfact de scintillement ou *twink-ling artifact*), ou un antécédent de cholestase gravidique ou une histoire familiale de lithiase chez les apparentés de premier degré [33]. Il faudra rechercher une mutation du gène ABCB4 codant pour la protéine MDR3 permettant l'excrétion du phospholipide biliaire appelé phosphatidylcholine [34]. La prise en charge repose sur une cholécystectomie et l'instauration d'un traitement au long cours par acide ursodésoxycholique.

2.2. Pancréatites aiguës Alcooliques (PA-A)

Elle représente la deuxième cause la plus fréquente de pancréatite aiguë (25 à 35%) [21], elle prédomine chez les hommes.

Le mécanisme physiopathologique n'est pas clairement défini et la toxicité de l'alcool sur le pancréas est mal connue devant l'absence de modèles expérimentaux. Cependant plusieurs hypothèses sont avancées. Tout d'abord l'alcool engendrerait une sécrétion accrue de protéines responsables d'une augmentation de la viscosité du suc pancréatique donnant lieu à une précipitation intra-canaulaire anormale, formant des « bouchons » [35]. Ces derniers se calcifieraient et obstrueraient la lumière canalaire induisant d'une hyperpression intra-canaulaire en amont. L'inflammation locale, l'augmentation de pression intra-canaulaire et l'action directe de l'alcool sur les cellules ductulaires augmenteraient la perméabilité de l'épithélium canalaire, responsable du déclenchement de la cascade d'activation des précurseurs enzymatiques [36]. De plus certains auteurs avancent l'hypothèse que l'alcool et ses métabolites ont une action délétère directe sur les cellules acinaires en fragilisant les membranes de zymogène, entraînant ainsi une activation intra-acinaire et prématurée du trypsinogène en trypsine. D'autre part, l'alcool augmente la liposynthèse, induisant une accumulation de gouttelettes de graisse dans les cellules ductulaires et acinaires [37].

Cette étiologie est retenue dans un contexte d'imprégnation alcoolique chronique prolongée (en moyenne supérieure à 10 ans) et importante (dose-seuil en moyenne supérieure à 40-50 g/jour) [38]. On ne retiendra pas ce diagnostic lors d'une consommation aiguë isolée. Il n'a pas été démontré de relation entre pancréatite et consommation de différents types d'alcool [10].

Lors d'intoxication chronique très ancienne, sans manifestations pancréatiques antérieures, il ne faut pas méconnaître une autre étiologie ou du moins une cause surajoutée. On s'attachera à rechercher des signes d'imprégnation chronique clinique (érythrose palmaire, rhinophyma,...), biologique (anémie, macrocytose, élévation des GGT, élévation de la carbohydrate deficient transferrin (CDT)) et/ou radiologique (calcifications pancréatiques, déformation et dilatation des canaux secondaires, ...).

Cependant, seul 5 % des personnes alcooliques chroniques présenteront au cours de leur vie une pancréathopathie alcoolique, faisant suggérer l'existence de facteurs de susceptibilité.

C'est ainsi qu'en 2012, a été mis en évidence par l'équipe de D. Withcomb, l'existence de variants du gène CLDN2 situé sur le chromosome X (codant pour la protéine claudine-2, anormalement située dans les cellules acinaires), plus fréquents au cours des pancréatites alcooliques. L'homozygotie (ou hémizygotie chez l'homme) du gène CLDN2 confère un plus grand risque. En effet ces allèles interagissent avec la consommation d'alcool, responsable d'une amplification du risque de pancréatite. La fréquence de l'hémizygotie est plus élevée chez l'homme par rapport à la femme, pouvant expliquer une fréquence plus importante de pancréatite alcoolique chez les hommes [39].

L'évolution vers la pancréatite chronique calcifiante (PCC) est classique. Ce risque évolutif après une PA alcoolique semble être de 14% pour les patients avec abstinence complète ou consommation occasionnelle, 23% après diminution de la consommation mais sans sevrage complet et 41% lors du maintien de la même consommation alcoolique [40]. Dans le même sens, il a été démontré par un essai contrôlé randomisé que le risque de récurrence de PA alcoolique après une première poussée diminuait dans le groupe de patient suivi régulièrement pour l'alcool par rapport aux patients sans suivi addictologique [41].

Les poussées aiguës et les douleurs surviennent essentiellement au cours des cinq premières années de la maladie. Dans les 5 à 10 ans, les douleurs ont tendance à s'atténuer, mais apparaît le risque de développer des pseudo-kystes et/ou une compression de la voie biliaire principale sur une tête pancréatique pseudo-tumorale. Dans les 10 à 15 ans après le début de la maladie, apparaît les calcifications pancréatiques, le risque de diabète et d'insuffisance pancréatique exocrine.

Le traitement repose sur un sevrage total et définitif. Lors de la poussée aiguë, une prévention du sevrage et du délirium tremens devra être mise en place. Par la suite une prise en charge addictologique de qualité pour éviter toute rechute devra être instaurée. Il faudra également s'assurer de corriger, si elles sont présentes, les insuffisances pancréatiques exocrines et/ou endocrines dans le contexte de PCC. En effet il existe des problèmes nutritionnels importants par malabsorption dus à un suc pancréatique de mauvaise qualité par l'insuffisance pancréatique exocrine, mais également par la participation d'un diabète par l'insuffisance endocrine. La prise en charge de douleur soléaire des PCC est importante, avec parfois la nécessité de réaliser des alcoolisations du plexus soléaire par voie endoscopique ou radiologique. Dans ce dernier cas, il peut exister un risque d'addiction aux opioïdes.

2.3. Pancréatites aiguës Médicamenteuses

Elle ne représente que moins de 2% des étiologies de pancréatite aigue chez l'adulte [42].

L'imputabilité médicamenteuse n'est pas toujours évidente. En effet pour attribuer une PA à un facteur médicamenteux cela repose sur un ensemble de faisceaux d'argument. Il faut s'assurer avant de retenir ce diagnostic, d'avoir éliminé toutes les autres étiologies de pancréatite. Il n'existe pas de marqueur biologique ou histologique pour confirmer le diagnostic étiologique ; il s'agit bien souvent d'un diagnostic d'élimination.

Les mécanismes possibles sont multiples : immuno-allergique, dose-dépendant ou idiosyncrasie. On s'intéressera au délai d'apparition de la PA par rapport à la prise médicamenteuse (court (réaction immuno-allergique) ou long (dose dépendante cumulative)), l'évolution après l'arrêt du médicament incriminé, voire l'évolution des symptômes lors de la réintroduction du médicament. Ce dernier cas de figure ne doit en aucun cas être utilisé comme test diagnostique. Ceci a pour but de définir le niveau d'imputabilité chronologique.

Des anomalies biologiques peuvent être associées à des médicaments comme une hypertriglycéridémie imputable aux œstrogènes [43], au tamoxifène [44], au ritonavir [45] ou à l'isotrétinoïne [46], de même qu'une hypercalcémie lors d'intoxication à la vitamine D [47]. Des perturbations du bilan hépatique peuvent être associées, notamment sur les transaminases, comme pour le kétoprofène [48] ou le sulindac [49]. Une origine obstructive peut être imputée aux médicaments par la formation de calculs biliaires cholestéroliques (clofibrate [50], octréotide [51]), par cristallisation des métabolites médicamenteux dans les voies biliaires (ceftriaxone [52]) ou par spasme du sphincter d'Oddi (dérivés morphiniques). Ceci participe à l'imputabilité sémiologique.

Les imputabilités sémiologique et chronologique définissent l'imputabilité intrinsèque du médicament.

Une base de donnée, créée en 1985 par M. Biour et son équipe, appelée Pancréatox® (disponible sur internet <http://mediquick.net>), permet le recensement des différents cas de pancréatotoxicité médicamenteuse, ce en lien avec les institutions de pharmacovigilance [53]. Pour chaque molécule incriminée, des références bibliographiques, le nombre de cas, l'âge de survenue, le délai d'apparition et de régression, etc. sont répertoriés. Ceci permet de définir l'imputabilité extrinsèque de chaque médicament (**Tableau 4**).

Une déclaration de pharmacovigilance est recommandée pour toute PA médicamenteuse.

Tableau 4 : Exemples de médicaments pancréatotoxiques avec imputabilité extrinsèque de grade B3 (au moins un cas de PA avec réadministration positive signalée).

Acide Valproïque
Asparaginate
Azathioprine
Cimétidine
Losartan
Mercaptopurine
Mésalazine
Méthyl dopa

Il existe le cas de figure des patients porteurs de maladie inflammatoire chronique intestinale, où la PA peut être associée à la maladie [54] mais également aux traitements, comme l'azathioprine [55], le 6-mercaptopurine [56], les dérivés des 5-ASA [57] ou la prednisolone [58].

Il a été développé la notion de « pancréatite biologique », correspondant à une élévation isolée de la lipase à plus de trois fois la normale haute, sans signe clinique ou radiologique associés. Actuellement il n'existe aucune conduite à tenir sur la démarche thérapeutique dans ce cas.

2.4. Pancréatites aiguës Métaboliques

L'hypertriglycéridémie est la cause la plus fréquente de pancréatite métabolique, représentant 1,3 à 3,8% de l'ensemble des étiologies [59]. Elle survient typiquement dans un contexte familial d'hyperlipémie ou d'hypertriglycéridémie familiale. Cela rentre dans le cadre des hyperlipoprotéinémies de type I, IV ou V selon la classification phénotypique de Frederickson. Le taux d'hypertriglycéridémie à risque est fixé à supérieur ou égal à 10 g/l soit environ 11,43 mmol/l [60].

L'hyperlipidémie de type IV, endogène, est la plus fréquemment impliquée dans les PA. Elle est responsable d'une augmentation des pré-béta lipoprotéines (VLDL circulants). Le risque de PA est d'autant plus élevé qu'il existe des facteurs favorisants (corticoïdes, œstrogènes, diabète).

L'hyperlipidémie de type I, exogène, nommée syndrome des chylomicrons, est une maladie génétique rare autosomique récessive, découverte dans l'enfance, responsable d'une carence en lipoprotéine lipase (LPL), en inhibiteur circulant de la LPL, ou d'une déficience de son apolipoprotéine activatrice apo-C-II. Cliniquement les patients peuvent présenter des douleurs abdominales, une xanthomatose éruptive, une lipémie rétinienne voire une hépatosplénomégalie [61].

L'hyperlipidémie de type V, exogène, correspond à un excès de VLDL et de chylomicrons, c'est une hypertriglycéridémie très rare regroupant les caractéristiques des types I et IV.

Ces dyslipidémies peuvent se produire chez des patients présentant une hyperlipidémie familiale combinée ou une hypertriglycéridémie familiale avec des niveaux de triglycérides dans le plasma légèrement à modérément élevé. Ces derniers sont exacerbées par une cause acquise secondaire telle que la consommation d'alcool, l'obésité, le diabète, l'hypothyroïdie, la grossesse, les œstrogènes ou le prise de médicament tels que le tamoxifène, les bêtabloquants ou les glucocorticoïdes [62].

De façon plus rare, cela peut se voir chez des patients diabétiques non équilibrés ou des alcooliques chroniques [63]. Des cas de PA sur hypertriglycéridémie sont également décrits au cours de la grossesse [64].

Lors de la prise en charge au cours de la phase aiguë, s'il y a nécessité de mise en place d'une alimentation parentérale, il faudra s'assurer que cette dernière est pauvre en lipide pour ne pas

aggraver l'hypertriglycéridémie. Peut se discuter des plasmaphérèses lorsque l'hypertriglycéridémie persiste, sa place reste encore à définir.

Le traitement à distance repose sur une prise en charge de l'hypertriglycéridémie par des mesures diététiques et l'instauration de médicaments hypolipémiants.

De façon exceptionnelle, l'hypertriglycéridémie dans le cadre du syndrome des chylomicrons peut donner lieu à une pancréatite chronique [65].

L'hypercalcémie est une cause rare de pancréatite, ne représentant que 1% des étiologies. Toute hypercalcémie doit faire rechercher une hyperparathyroïdie primaire ou secondaire (adénome, cancer parathyroïdien), un surdosage en vitamine D, un cancer ostéophile mais également une insuffisance rénale chronique terminale. Un bilan phosphocalcique devra être réalisé, avec dosage de la phosphorémie, de la calciurie, de la phosphaturie et de la parathormone (PTH).

Dans le cadre de l'hyperparathyroïdie primaire, il semble qu'il existe des variants géniques qui seraient à plus grand risque de pancréatite, comme la mutation R254W du gène CTSC (*Chymotrypsin C*, favorisant la dégradation du trypsinogène), qui s'ajoute au panel des mutations des gènes SPINK1 (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*, bloquant le potentiel d'activité de la trypsine) et CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator* codant pour un canal chlore transmembranaire).

D'autre part, il existerait des facteurs protecteurs comme la mutation G191R du gène SPINK2 (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 2*, inhibant la trypsine) [66,67]. Cependant des études cas-témoins ne retrouvent pas de façon évidente un risque plus élevé de pancréatite chez les patients porteurs d'une hyperparathyroïdie primaire par rapport à un groupe contrôle [68].

Le traitement repose sur la prise en charge de l'hypercalcémie et de son facteur inducteur.

L'hypercalcémie peut être une étiologie de pancréatite chronique.

2.5. Pancréatites auto-immunes et associées aux maladies systémiques

La pancréatite auto-immune (PAI) est une maladie rare avec une incidence de 0,9/100 000 patients par an et une prévalence de 2,2/100 000 patients au Japon ; le sex-ratio est de 3,7 hommes pour 1 femme [69]. Il s'agit d'une étiologie difficile à poser au moment de la poussée, seul 3,9% sont diagnostiqués au moment de la première PA [70]. Le risque de PAI est augmenté dans le cadre de maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) et de lupus érythémateux disséminé ; ce risque est trois fois plus important par rapport à la population générale dans le cadre d'une maladie caeliaque [71]. Il s'agit le plus souvent d'une forme chronique.

La PAI de type 1 est très fréquente en Asie. Cette forme prédomine chez l'homme de 50 ans dans 80% des cas. Il s'agit d'une manifestation pancréatique d'une maladie fibro-inflammatoire systémique à IgG4 avec des atteintes multi-organes (voies biliaires, tube digestif, retro-péritoine, glandes salivaires, prostate, voies urinaires, poumons, vaisseaux,...) [72–75]. Les mécanismes physiopathologiques semblent être dus à l'origine auto-immune avec une implication d'un génotype HLA particulier (DRB1*0405-DQB1*0401) [76]. La présentation histologique est une pancréatite sclérosante lymphoplasmocytaire c'est-à-dire présentant un infiltrat lymphoplasmocytaire péri-canaux dense, une fibrose pancréatique, des veinulites oblitérantes avec un infiltrat positif pour les IgG4 en immuno-histochimie [77,78]. Cliniquement il peut exister des signes d'atteinte pancréatique avec un ictère induit par une compression de la voie biliaire principale par une tête pancréatique pseudo-tumorale, mais également des signes d'insuffisance pancréatique endocrine et exocrine. Des signes extra-pancréatiques peuvent être présents comme un syndrome sec, des sténoses des voies biliaires intra et extra-hépatiques mais également une fibrose retro-péritonéale.

La PAI de type 2 est plus fréquente en Occident, avec un diagnostic vers 40 ans et un sex-ratio à 1. Il n'y a pas d'atteinte d'autre organe, mais il existe une possible association avec une MICI évaluée à 30% [79]. Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas encore clairement connus, mais il existe aussi une influence du génotype HLA, identique à la PAI de type 1. La présentation histologique est une pancréatite avec des lésions granulocytaires épithéliales c'est-à-dire présentant un infiltrat très abondant de polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes et de plasmocytes, une destruction épithéliale, une oblitération canalaire et de

possible micro-abcès ; il n'existe pas d'infiltrat à IgG4 en immuno-histochimie [77,78]. Cliniquement il n'y a pas d'atteinte extra-pancréatique (en dehors de MICI), il s'agit de PA récidivantes souvent peu sévères.

Le diagnostic de PAI repose sur des faisceaux d'arguments dont les critères sont différents selon les sociétés scientifiques (HISORT, ICDC,...) [80]. Sur le plan des sérologies il n'existe pas d'anticorps spécifique, mais un dosage des IgG4 supérieur à un seuil de deux fois la normale haute est lié à une haute valeur prédictive de PAI, avec une spécificité à 99%. Les IgG4 sont caractéristiques des PAI de type 1, bien qu'il existe 20% de forme séro-négative [81,82].

L'imagerie scanographique retrouve typiquement une augmentation globale de l'ensemble de la glande pancréatique avec une perte de sa lobulisation donnant un aspect lisse des contours, appelée image en saucisse (*sausage-like pancreas*). On peut retrouver une diminution de la prise de contraste périphérique, une involution de la queue pancréatique, des sténoses étagées et suspendues du canal de Wirsung ou un épaississement de la paroi des voies biliaires en forme de cocarde [83–85]. Dans le cadre des formes pseudo-tumorales il n'existe pas de rehaussement par le produit de contraste.

Sur l'IRM pancréatique des images similaires sont retrouvées avec une meilleure mise en évidence des sténoses étagées et suspendues du canal du Wirsung sans dilatation d'amont, on parle de canal évanescent [86].

L'écho-endoscopie haute peut retrouver un pancréas inflammatoire dans son ensemble, hypoéchogène, possiblement tuméfié, avec des contours irréguliers. Il sera retrouvé des sténoses étagées du canal de Wirsung mais sans dilatation d'amont, ou un épaississement hypoéchogène de la paroi du canal principal ou un épaississement hyperéchogène de cette paroi canalaire. Cet examen permet la réalisation de cyto-ponction ; mais les prélèvements par voie écho-endoscopique restent peu rentables pour poser un diagnostic histologique [87].

Le traitement repose sur la corticothérapie dans les formes récidivantes et symptomatiques permettant une rémission clinique chez près de 98% des patients [88]. La corticothérapie rentre dans les critères diagnostiques par la réponse au traitement [89]. Lors d'une corticodépendance ou corticorésistance, un traitement immunosuppresseur par azathioprine (2-2.5 mg/kg/j) peut être instauré pour une durée de 3 ans [90]. Une surveillance par IRM pancréatique et biliaire sera réalisée régulièrement.

Les PA peuvent survenir au cours de maladies systémiques, de part le mécanisme propre de la maladie sous-jacente mais également par les traitements qu'elles nécessitent. Des cas ont été décrits dans les MICI (maladie de Crohn et recto-colite hémorragique), la sarcoïdose, les connectivites comme le lupus érythémateux disséminé, le syndrome des anti-phospholipides, le syndrome de Gougerot-Sjögren, la sclérodermie systémique (surtout dans la forme CREST syndrome), la polyarthrite rhumatoïde, la péri-artérite noueuse et la gastro-entérite à éosinophiles [21].

2.6. Pancrétites aiguës Obstructives

Les pancrétites obstructives peuvent être induites par des tumeurs malignes ou bénignes du pancréas. Elles représenteraient 8 à 20% des étiologies. Toute PA, dont l'origine alcoolique et biliaire a été éliminée, chez un sujet de plus de 50 ans doit faire rechercher une tumeur pancréatique sous-jacente [91].

Le diagnostic peut être révélé au cours de la poussée par la visualisation d'une masse tumorale lors de l'évaluation scanographique de la sévérité de la pancrétite. Parfois le diagnostic sera posé à distance lors de la réalisation d'une TDM de réévaluation d'une PA nécrosante ou par d'autres examens d'imagerie tels que la CP-IRM ou l'EUS dans le cadre de pancrétite idiopathique.

La physiopathologie est superposable à celle de la pancrétite biliaire, de part une obstruction des canaux pancréatiques, il existe une augmentation de la pression intra-canaulaire aboutissant à une cascade d'activation des précurseurs enzymatiques digestifs en leur forme active, responsable de la pancrétite aiguë.

Les différentes tumeurs obstructives à rechercher sont l'adénocarcinome pancréatique, les métastases pancréatiques, les tumeurs neuro-endocrines pancréatiques, les tumeurs intra-canales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) dans 20 à 40% des cas, les cystadénomes mucineux et les tumeurs pseudo-papillaires et solides (TPPS) [92].

D'autres causes obstructives non tumorales sont à rechercher tel que le pancréas divisum. Il s'agit d'une anomalie congénitale dont la prévalence serait de 5 à 7% dans la population générale, correspondant à un défaut de fusion des canaux pancréatiques dorsal et ventral. Cependant ce diagnostic reste controversé, il serait plutôt un facteur de prédisposition de pancrétite aiguë récurrente ou de pancrétite chronique en cas d'association à un autre facteur de risque, notamment des mutations mineures de CFTR voire de SPINK1 [93,94].

L'autre étiologie peut être le pancréas annulaire, correspondant à un canal pancréatique encerclant le deuxième duodénum. Il peut être responsable de pancrétite aiguë dans 13% des cas et peut se révéler chez le nouveau-né par une sténose du deuxième duodénum [95].

Il faut évoquer également les diagnostics de sténoses canalaire secondaires à un traumatisme abdominal ou secondaires à une destruction canalaire dans les suites d'une pancréatite aiguë grave avec rupture canalaire.

D'autres causes obstructives sont à éliminer telles qu'un ampullome vaterien, un cholédocèle, un diverticule pré-ampullaire, ou une dysfonction du sphincter d'Oddi.

La physiopathologie de la dysfonction du sphincter d'Oddi est mal connue. Le diagnostic est suspecté devant des épisodes de PA récidivantes chez un patient cholécystectomie, surtout en présence de facteurs favorisants tels que les morphiniques et particulièrement la codéine [96].

2.7. Pancréatites Héréditaires

Les pancréatites héréditaires sont une entité rare dont la prévalence est de 0,3 pour 100 000 habitants en France [97]. En l'état actuel des connaissances, quatre gènes mutés ont été mis en évidence comme facteurs de prédisposition de pancréatite. Le diagnostic doit être évoqué devant un âge jeune lors des premiers symptômes et/ou lorsqu'il existe une histoire familiale de pancréatite. La réalisation de tests génétiques est très encadrée par la législation française ; le patient doit bénéficier d'une information précise sur la nature de la recherche, la signification des résultats et leurs conséquences. Un recueil oral et écrit du consentement du patient est obligatoire.

La mutation PRSS1 (*Protéase Serine 1*) a été mise en évidence en 1996 par une équipe française dirigée par L. Le Bodic [98]. Il s'agit d'une mutation du gène du trypsinogène cationique, localisé sur le chromosome 7 (7q35), responsable de son activation [99]. Actuellement plus d'une trentaine de mutations du gène PRSS1 ont été décrites, mais leurs liens avec les pancréatites héréditaires n'a pas été démontrés pour toutes [100].

La plus fréquente est la mutation du codon 122, avec la substitution d'une arginine par une histidine, donnant la mutation R122H [101]. Cette dernière est responsable d'une altération du site de clivage de la molécule de trypsine ; ainsi lors de son accumulation, il y a une activation de la cascade enzymatique responsable de l'autodigestion pancréatique et des lésions de pancréatite. La seconde mutation par ordre de fréquence est la substitution d'une asparagine par une isoleucine du codon 29, la mutation N29I. La troisième mutation est A16V, sa pénétrance est très variable, avec une dépendance familiale, qui contribue à un héritage multigénique de prédisposition aux pancréatites [102]. D'autres mutations, telles que K23D et D22G, agissent en augmentant la synthèse de peptides facilitant l'activation de la trypsine de façon exagérée, dépassant les capacités du système inhibiteur PSTI. D'autre part, certaines mutations, comme E79K, ne sont pas responsables d'une activation du trypsinogène cationique mais interagissent avec une de ses isoformes, le trypsinogène anionique [103].

Il s'agit d'une affection autosomique dominante avec une pénétrance de 80% pour les deux mutations les plus fréquentes, expliquant une majorité des pancréatites héréditaires d'Amérique du Nord, d'Europe et du Japon [104,105]. Mais la prévalence de ces mutations reste très faible dans les cas de pancréatites idiopathiques non-alcooliques non-héréditaires et de pancréatites chroniques alcooliques [106]. Au vu d'une pénétrance incomplète, 20% des patients porteurs de cette mutation ne présenteront jamais de symptômes de pancréatite. En

contre partie 80% des patients porteurs de cette mutation présenteront une poussée de PA, et ce dès leur plus jeune âge, dont plus de la moitié développeront une pancréatite chronique [101,104]. Il existe également un risque de survenue d'adénocarcinome pancréatique très supérieur par rapport à la population générale, surtout en présence des deux facteurs de risque suivants : mutation sur l'allèle paternel et tabagisme [107,108].

Il est à noter que l'altération génique n'est pas mis en évidence dans 20% des cas ; cela dit le diagnostic ne doit pas être remis en cause si existent des antécédents familiaux de pancréatite idiopathique chez au moins deux apparentés du premier degré ou chez au moins trois apparentés du deuxième degré [109].

Le gène SPINK1 (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*), également appelé PSTI (*Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor*), situé sur le chromosome 5q, code pour une protéine produite par les cellules acineuses ayant la capacité de bloquer près de 20% du potentiel total d'activité de la trypsine, constituant une défense de « première ligne » [104,110]. La mutation la plus fréquente est une substitution de l'asparagine par une serine du codon 34, la mutation N34S [111]. Il semblerait que 1 à 2% de la population générale soit hétérozygote pour cette mutation [112]. Cependant moins de 1% des patients porteurs d'une mutation hétérozygote de SPINK1 présenteront une pancréatite aiguë au cours de leur vie. Dans le cadre des pancréatites idiopathiques, 6 à 40% des patients sont porteurs de la mutation N34S à l'état homozygote ou hétérozygote [110,113]. Cette mutation est plus fréquente dans les pancréatites héréditaires par rapport aux pancréatites chroniques alcooliques. Mais il existe un lien entre cette mutation et l'alcool, une association significative a été mise en évidence, d'où le fait que seul 5 à 10% des patients alcooliques chroniques présenteront une pancréatite [39,114]. Ce lien n'a pas été mis en évidence avec les autres mutations des pancréatites héréditaires.

Le mode de transmission et la pénétrance de la mutation SPINK1 ne sont pas connus. Dans le cas de la mutation N34S, le mode récessif est le plus souvent observé [115]. Cependant la mutation de ce gène semble être un facteur favorisant de pancréatite en présence d'un autre facteur environnemental ou génétique [116]. Notamment l'association des mutations CFTR et N34S, augmente de 900 fois le risque de PA par rapport à la population générale [117]. Ainsi les patients susceptibles de développer une pancréatite aigüe seraient les malades homozygotes N34S, hétérozygotes N34S et consommateurs d'alcool, et hétérozygotes N34S

et porteurs d'une autre anomalie génétique. Il n'a pas été mis en évidence de sur-risque d'adénocarcinome pancréatique pour les patients porteurs de cette mutation.

Le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), situé sur le bras long du chromosome 7 (7q31), code pour une protéine transmembranaire formant un canal chlore, AMP cyclique dépendant, exprimé au pôle apical des cellules épithéliales glandulaires des canaux pancréatiques, biliaires, des cryptes intestinales, de l'arbre trachéo-bronchique, des tubules rénaux, de l'appareil génital et des glandes sudoripares [118,119]. La mutation de ce gène est responsable de la mucoviscidose, maladie autosomique récessive, touchant 1 nouveau né sur 2 500. Il existe plus de 1 400 mutations de ce gène, de sévérité différente ; la plus fréquente est la perte d'un résidu phénylalanine de l'exon 10, la mutation $\Delta F508$, identifiée chez 66% des patients porteurs d'une mucoviscidose [120]. Dans le cadre de pancréatite, la mutation de ce gène, de part l'altération du canal CFTR, serait à l'origine d'une sécrétion ductulaire pauvre en eau et en bicarbonates, ce qui entraînerait une précipitation protéique et donc une obstruction canalaire.

Le niveau d'expression de la protéine CFTR fonctionnelle conditionne la forme clinique de la maladie. En effet il existe des atteintes pancréatiques associées à la mucoviscidose mais il existe également des atteintes pancréatiques sans mucoviscidose patente. Dans le premier cas de figure, il existe un épaissement des sécrétions dans les organes habituellement touchés. Le diagnostic de mucoviscidose est affirmé sur des caractéristiques phénotypiques ou des antécédents familiaux de mucoviscidose dans la fratrie ou une augmentation de la trypsine immunoréactive (test de Guthrie néo-natal) ; et deux tests de la sueur positifs ou deux mutations identifiés sur le gène CFTR ou une différence de potentiel nasal pathologique [121]. Chez ces malades, dans 85% des cas il existe une insuffisance pancréatique exocrine, surtout s'il existe deux mutations majeures de ce gène [122]. Cependant les cas de pancréatite restent rares contrairement au 15% des cas ne présentant pas d'insuffisance pancréatique, appelé « suffisants pancréatiques » [123,124].

La présence de la mutation du gène CFTR chez des patients sans mucoviscidose patente, serait une des étiologies des pancréatites idiopathiques ; ce d'autant qu'il existe le variant 5T correspondant à une mutation d'une région non codante dans l'intron 8 du gène, donnant lieu à une diminution de la synthèse de l'ARN messager et donc de la protéine CFTR [125]. Cette étiologie est acceptée chez les patients hétérozygotes composites avec une mutation majeure

et une mutation mineure ou deux mutations mineures du gène CFTR. Dans cette population, le test de la sueur et la mesure de potentiel nasal sont normaux [117,125].

La mutation de ce gène ne semble pas associée à un sur-risque d'adénocarcinome pancréatique.

Il existe de façon plus récente, la mise en évidence de la mutation du gène Chymotrypsine C, codant pour une enzyme digestive, CTSC, favorisant la dégradation du trypsinogène et de la trypsine [126]. Les deux mutations les plus fréquentes sont R254W et K247_R254del sur l'exon 7. Elles sont responsables d'une inhibition de la dégradation de ces protéines, favorisant ainsi les pancréatites [127].

Bien qu'il n'existe pas de traitement préventif des PA pour les patients porteurs de ces mutations, leur recherche est importante pour poser un diagnostic étiologique et limiter les investigations dans le cas de pancréatite récidivante.

Dans le cadre de la mutation du gène CFTR, sa recherche permet de proposer une prise en charge multidisciplinaire adaptée et de proposer un conseil génétique au patient et à ses apparentés. On proposera également au patient d'éviter tous facteurs favorisant de pancréatite telle que l'alcool, le tabac. Enfin, en l'état actuel des connaissances, un résultat négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de pancréatite génétique ; d'autres mutations et d'autres gènes sont possiblement impliqués.

2.8. Pancréatites aiguës Infectieuses

Les pancréatites aiguës d'origine infectieuse sont à suspecter et à évoquer lorsque l'on est devant un tableau fébrile avec la présence de signes extra-pancréatiques, un contexte de contagio infectieux ou de voyage, voire la présence d'une hyper-éosinophilie.

Il peut s'agir d'agent viral tel que le virus ourlien, qui associera au tableau de PA une parotidite et une sérologie positive. Les hépatites virales A, B, C ou E peuvent également induire une PA [128–130] ; le tableau s'associera volontiers avec un syndrome pseudo-grippal, un ictère et une cytolysé hépatique. Le VIH peut induire des PA, de part lui-même par son tropisme pancréatique mais également par les co-infections possibles (tels que le CMV, *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Mycobacterium avium* ou *tuberculosis*) et les traitements antirétroviraux. D'autres cas d'infections virales induisant une PA ont été décrits, comme l'EBV, le CMV, le Coxsackie B, l'Echovirus, l'Adénovirus, le VZV ou encore la Rubéole. Mais ces derniers cas intéressent plutôt la population pédiatrique.

Les infections bactériennes responsables de PA sont rares. Nous pouvons cependant relever des cas décrits de PA à *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Legionella pneumoniae*, *Legionella longbeachae*, *Legionella micdadei*, *Leptospira interrogans*, *Brucella melitensis*, *Yersinia enterocolitica*, *Salmonella enteritidis*, ou *Campylobacter jejuni*.

Les causes de pancréatite induites par des parasites sont classiquement l'ascaris, la « petite douve de Chine » par *Clonorchis sinensis*, les cryptosporidies et microsporidies. On les suspectera en fonction d'un antécédent de voyage en pays endémique, avec éventuellement une hyper-éosinophilie. De rares cas de kystes hydatiques ont été décrits.

2.9. Pancréatites aiguës Iatrogènes

Il s'agit des cas de PA suite à un acte médical iatrogène. Les cas décrits dans ce chapitre ne prennent pas en compte les PA médicamenteuses précédemment décrites.

2.9.1. Pancréatites aiguës post-CPRE

Il s'agit de la complication la plus fréquente de cet examen, son incidence est évaluée à 3,47% [131]. Dans la plupart des cas il s'agit de pancréatite légère à modérée ; mais dans 11 % des cas il s'agit d'une pancréatite grave potentiellement mortelle (3% des cas de pancréatite).

Des facteurs de risque de pancréatite post-CPRE ont été mis en évidence par de multiples études. Certains sont liés à la procédure : cannulation pancréatique répétée et opacification pancréatique [132], cannulation biliaire répétée, pré-coupe [133], ampullectomie [134], sphincteroclasie [135], manométrie du sphincter d'Oddi [136]. D'autres sont liés au patient : sexe féminin, dysfonction du sphincter d'Oddi, voie biliaire fine (<10 mm), antécédent de pancréatite [137]. La définition de ces facteurs de risque permet de définir deux populations de patient : ceux à faible risque versus ceux à haut risque de pancréatite post-CPRE, afin d'envisager un traitement prophylactique.

La société européenne d'endoscopie digestive (ESGE), propose la réalisation d'un dosage de l'amylase 4 à 6 heures après une CPRE [137]. Si ce taux est inférieur à 1,5 fois la normale supérieure, le risque de pancréatite post-CPRE est exclu. Par contre si le taux est supérieur à 3-5 fois la normale, alors la valeur prédictive positive de pancréatite est très élevée. Ceci peut trouver un intérêt pour la surveillance à mettre en place après une CPRE, mais également pour faire la part avec les douleurs abdominales post-CPRE induites par l'insufflation.

Des moyens de prévention de ce risque ont été définis. En premier lieu, cela repose sur une indication validée et justifiée de cet examen, avec une information claire donnée au patient et le recueil de son consentement.

Il a été clairement démontré l'efficacité d'une prothèse pancréatique. Elle trouve sa place chez les patients à haut risque, ce d'autant qu'il y a eu un cathétérisme répété et une opacification du canal pancréatique [137]. Il est recommandé de disposer une prothèse pancréatique plastique de 5 Fr. Cette dernière n'est que temporaire et devra être retirée par voie endoscopique dans les 5 à 10 jours après la CPRE, si elle n'a pas migré spontanément dans le duodénum [138]. La mise en place de cette dernière est aisée dans les cas de cannulation

répétée et involontaire du canal de Wirsung lors des cathétérismes biliaires difficiles, avec la mise en place d'un fil guide pancréatique. Cependant il faut rester prudent car le taux de pancréatite après tentative infructueuse de pose d'une prothèse pancréatique peut être élevé à 65% [139].

De même il a été démontré l'efficacité des AINS en prophylaxie de la pancréatite aigue post-CPRE. Ces derniers diminuent l'incidence de la pancréatite [140]. Il est donc recommandé d'administrer en intra-rectal 100 mg de diclofenac ou d'indometacine avant ou après la CPRE [137].

D'autres molécules sont en cours d'évaluation, comme la nitroglycérine (posant les problèmes d'effets indésirables importants et de voie d'administration) [141], la ceftazidime (manque d'études) [142], l'octréotide, la somatostatine.

2.9.2. Pancréatites aiguës post-chirurgie

Les chirurgies biliaires, et notamment la cholécystectomie, sont des chirurgies à risque de PA. Mais ce risque est relativement faible ; il est augmenté quand il y a nécessité d'une conversion en laparotomie. Il s'agit souvent d'une cause biliaire par une lithiase résiduelle de la voie biliaire principale [143].

Les chirurgies bariatriques (Bypass gastrique, Sleeve gastrectomie,...) sont également à risque de pancréatite avec une incidence de 1,04%. Des facteurs de risque ont été mis en évidence comme la perte de poids rapide et la présence de lithiase vésiculaire ou de sludge en post-opératoire [144].

De façon plus rare, des cas de PA en post-opératoire de chirurgie cardiaque avec ou sans circulation extra-corporelle, de transplantation rénale ou hépatique, d'arthrodèse vertébrale, de lymphadenectomie rétro-péritonéale ont été décrits [145–148]. Les facteurs causaux ne sont pas clairement identifiés, mais probablement une hypoxie, un traumatisme pancréatique, des traitements per et post-chirurgicaux pourraient être impliqués.

2.9.3. Autres cas de pancréatites aiguës iatrogènes

Des cas de PA post-transplantation de moelle osseuse ont été décrits. Pour la plupart ils sont infra-cliniques puisqu'il s'agit de constatation post-mortem sur autopsie. Mais il semble que ce soit une complication fréquente, surtout dans les cas de réaction du greffon contre l'hôte (GVH). Des facteurs de risque sont associés tels que le sludge biliaire et le traitement prolongé de la GVH par cyclosporine et prednisone [149].

De rares cas de pancréatite dans les suites de radiothérapie abdominale pour des maladies de Hodgkin ou des séminomes ont été décrits, il s'agit souvent de pancréatite chronique se révélant à distance (6 à 20 ans) du traitement par radiothérapie, la dose moyenne reçue était de 40 Gray [150]. L'explication physiopathologique pourrait être due à un processus d'ischémie chronique due à l'irradiation.

2.10. Autres causes de pancréatite aiguë

Les traumatismes abdominaux peuvent être responsables de PA par traumatisme de la glande pancréatique, que se soit par un mécanisme d'écrasement sur le billot vertébral ou de contusion par plaie d'une arme à feu ou blanche. Il s'agit alors d'une rupture du canal de Wirsung, pouvant donner lieu à des fistules pancréatiques. La prise en charge est pluridisciplinaire : médicale, endoscopique et chirurgicale ; mais la mortalité est relativement élevée [151,152].

De façon exceptionnelle, des cas de PA ont été décrits lors de processus allergiques, notamment dans le cadre de choc anaphylactique. Il a également été décrit des PA suite à une morsure ou piqûre d'animaux venimeux (particulièrement le venin de cobra ou de scorpion).

Nous pouvons noter également la description de PA chez des patients dialysés de façon chronique dans le cadre d'insuffisance rénale chronique terminale. Elles sont plus fréquentes pour les patients en dialyse péritonéale par rapport à l'hémodialyse (respectivement incidence de 148 et 32/100 000 patients/an) [153].

Dans la littérature, plusieurs cas de PA ont été rapportés à la consommation régulière de cannabis [154–156]. C'est la première substance illicite consommée en France. Au total 1,2 millions de français consomment régulièrement cette substance, dont 550 000 de façon quotidienne [157]. Il s'agit d'un diagnostic d'élimination, mais son imputabilité est mise en évidence par l'absence de récurrence des crises après arrêt total de toute consommation de cannabis.

Sa consommation régulière est responsable d'atteinte neurologique à type de troubles cognitifs, de vasospasmes cérébraux, de troubles cardio-vasculaires (à type de syndrome coronarien aiguë) et d'atteintes hépatiques. Les principaux constituants du cannabis sont le Δ -9-tetrahydrocannabinol (psycho-actif) et le cannabidiol (non psycho-actif) agissant sur les deux types de récepteurs transmembranaires cannabinoïdes : CB1 répartis essentiellement dans le système nerveux central et périphérique, et CB2 répartis dans les cellules du système immunitaire inné (macrophages) et la rate [158]. Le pancréas présente ces deux types de récepteurs cannabinoïdes.

Il a été démontré chez le rat que lorsque l'on stimule les récepteurs cannabinoïdes CB1 par un agoniste, appelé l'alandamide, avant la réalisation d'une stimulation du pancréas par l'injection intra-péritonéale de céruléine (permettant de provoquer une pancréatite aiguë), il est constaté une majoration de la lipase et du niveau des molécules pro-inflammatoires IL1 β . Il est également relevé une majoration de l'œdème pancréatique et de la sévérité de la pancréatite [159].

Cependant, à l'inverse, lorsque l'on réalise l'administration d'alandamide après stimulation du pancréas par la céruléine, il est constaté une diminution de la sévérité de la pancréatite [160]. Il a également été décrit que l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, appelé AM251, lors d'une PA sévère chez le rat améliore la survie de ce dernier [161].

L'intoxication tabagique a été clairement démontrée comme étant un facteur de risque indépendant de pancréatite aiguë et chronique quels que soient les facteurs étiologiques associés. Il en ressort même l'existence d'une relation dose-effet [162]. L'inhalation chronique de nicotine a un impact sur le parenchyme pancréatique, en créant un processus inflammatoire chronique. Il en résulte la constitution d'une fibrose et d'une altération des cellules acineuses. Le sevrage tabagique doit être une variable à prendre en compte lors d'une pancréatite afin d'éviter une aggravation de la sévérité de la poussée, l'apparition des calcifications pancréatiques, l'aggravation des insuffisances pancréatiques dans les formes chroniques et le risque de survenue d'un adénocarcinome pancréatique [163].

L'obésité (définie par un indice de masse corporelle supérieur à 30) est considérée depuis peu comme un facteur de risque à part entière de PA. Il a été démontré que la masse adipeuse sous-cutanée et viscérale joue un rôle dans le métabolisme glucidique et lipidique, mais également sécrète des hormones et des cytokines (TNF- α , IL-6, adiponectine, leptine, résistine,...) entrant dans le processus inflammatoire. L'obésité pourrait également amplifier la réponse immunitaire secondaire aux lésions pancréatiques et donc aggraver la sévérité de la pancréatite [164].

2.11. Pancréatites Idiopathiques

Ce terme s'applique aux pancréatites aiguës pour lesquelles aucun facteur étiologique n'a été retrouvé. Cela concernerait 5 à 15% des pancréatites chez l'adulte [165]. Il peut s'agir de forme récidivante.

Il est important de réaliser un bilan d'investigation poussé (clinico-biologique et radiologique), classiquement en deux phases, lorsque l'étiologie n'a pas été retrouvée au cours de la phase aiguë de la pancréatite. En effet, la réalisation de l'EUS et de la CP-IRM permet de diminuer le nombre de PA idiopathique par le diagnostic de mini-lithiase vésiculaire et d'autres anomalies (lésions tumorales pancréatiques, auto-immunes, chroniques, ampullome,...) [166]. Cependant malgré un raisonnement diagnostique et une enquête étiologique bien menés (cf chapitre « 3. *Raisonnement diagnostique au plan étiologique* »), certaines pancréatites restent sans étiologie apparente.

Ce cas de figure nécessite une surveillance et un suivi au long cours afin de ne pas méconnaître une étiologie tumorale ou biliaire (mini ou micro-lithiases). Il est important de renouveler les examens complémentaires, de biologie et d'imagerie (CP-IRM et/ou EUS), pour rechercher le facteur causal. Une échographie vésiculaire semestrielle trouve sa place pour détecter des phénomènes de sédimentation voire l'apparition de lithiase vésiculaire, qui pourrait finalement être responsable de près de 70% des PA idiopathiques.

3. Raisonnement diagnostique au plan étiologique

Un bilan étiologique est indispensable lors d'une poussée de PA, afin de proposer un traitement adéquat limitant le risque de récurrence.

Un premier bilan étiologique doit être réalisé au cours de la première poussée [8]. A l'interrogatoire sera recherché une exogénose chronique, la prise de toxiques tels que du cannabis ou d'autres drogues, mais également la prise d'un nouveau médicament (réalisation d'une enquête pharmacologique précise). On s'attachera à rechercher une notion de maladie lithiasique ou hépatique connue, un antécédent de trouble métabolique personnel comme une hypertriglycéridémie ou une hypercalcémie, un traumatisme abdominal, un geste thérapeutique récent comme une chirurgie digestive ou une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), et enfin une notion de pancréatopathie familiale.

Le bilan biologique s'intéressera aux enzymes hépatiques, avec la recherche d'une cytolyse pouvant orienter vers une origine biliaire, et les GGT pouvant orienter vers une origine exogène. Mais également sera réalisée une recherche d'anomalie du bilan phosphocalcique et lipidique.

L'imagerie, avec en première intention l'échographie abdominale, s'attardera sur la morphologie vésiculaire et biliaire. On recherchera des lithiases vésiculaires, du sludge, une dilatation des voies biliaires intra et/ou extra-hépatiques.

Malgré un premier bilan bien conduit, selon les études et y compris notre expérience, 25 à 30% des cas de PA restent idiopathiques [166]. Les raisons à ce haut taux sont multiples. Tout d'abord il existe le cas des micro-lithiases, dont le diagnostic n'est pas toujours posé par les imageries standards utilisées lors d'un bilan de première intention. Il y a également le problème de la nécrose pancréatique, qui lorsqu'elle est trop importante, ne permet pas le diagnostic d'une tumeur pancréatique solide ou kystique sous-jacente. Et enfin les anomalies lipidiques ou phosphocalciques ne sont pas toujours de diagnostic aisé lors de la poussée.

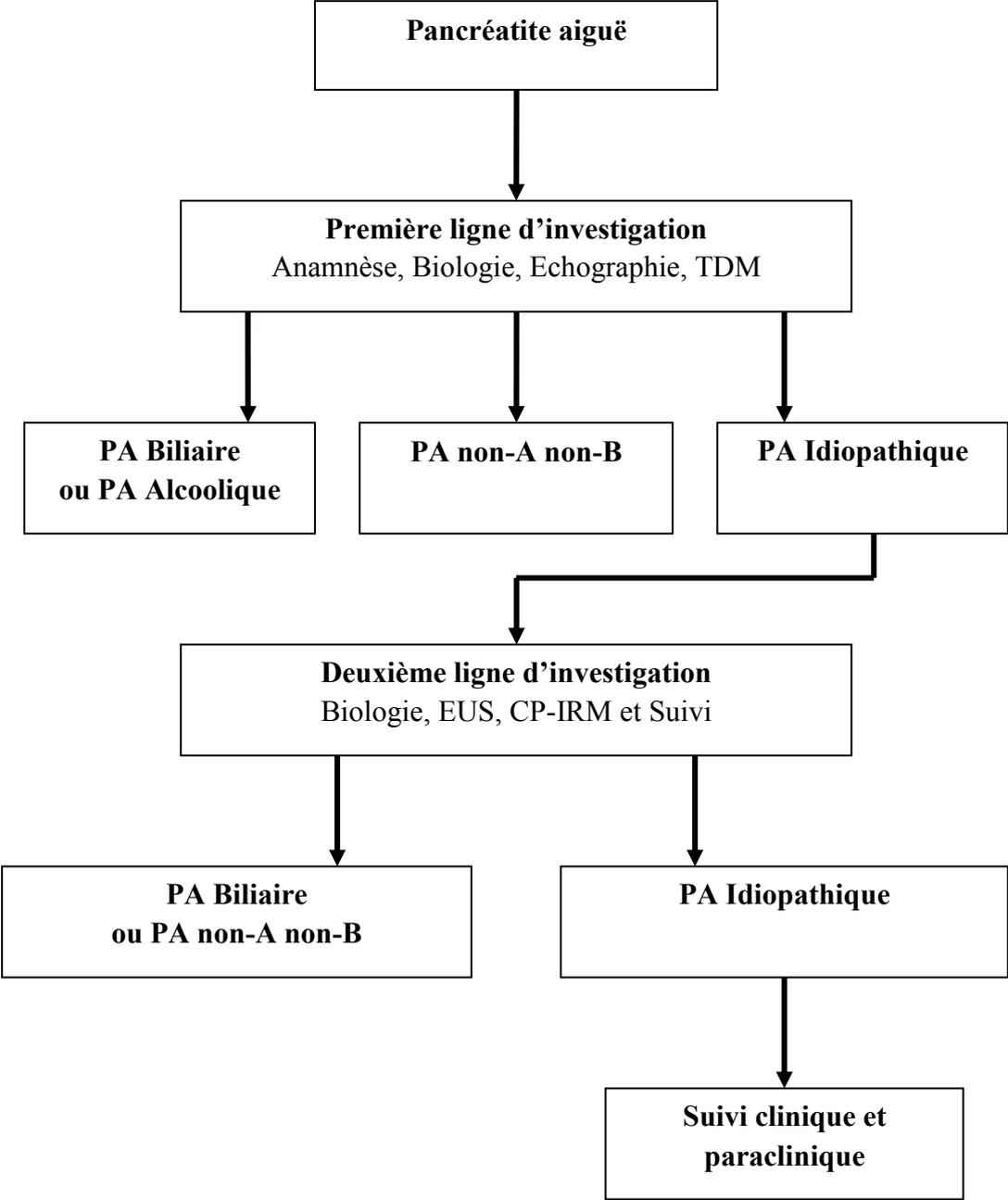
C'est alors que le bilan étiologique de deuxième intention sera réalisé. Il reprendra l'histoire clinique, mais également un bilan biologique (bilan lipidique complet, bilan phosphocalcique, parathormone), immunologique (anticorps anti-nucléaires, IgG4) et une imagerie par échographie haute et CP-IRM seront proposés. Ce bilan d'imagerie devra être réalisé au moins 2 mois après la poussée de pancréatite. Dans le cas d'une poussée sévère avec coulée de nécrose il faudra s'assurer de la résorption complète de cette dernière avant la réalisation du bilan d'investigation afin de ne pas biaiser les explorations. Dans les recommandations

américaines sur la prise en charge des PA, érigées par l'association internationale de pancréatologie (IAP) et l'association pancréatique américaine (APA) en 2013 [8], est préconisé la réalisation en première intention de l'écho-endoscopie haute, puis en seconde intention de la CP-IRM. Ces examens ayant pour but de rechercher des micro-lithiases « occultes », des néoplasies pancréatiques, un ampullome, des anomalies de la morphologie pancréatique ou des signes de pancréatites chroniques. Cependant dans une étude récente de notre service [166], l'association de l'écho-endoscopie et de la CP-IRM, permet de diagnostiquer une étiologie dans 50% des cas, faisant ainsi réduire de deux tiers la proportion de pancréatite idiopathique.

Malgré ce bilan étiologique, des PA idiopathiques persistent, il est donc recommandé de renouveler ces derniers examens, de même que de réaliser une échographie vésiculaire semestrielle ou annuelle à la recherche de micro-lithiases. Dans le cas de PA idiopathiques récidivantes, on envisagera alors une enquête génétique avec la recherche des mutations SPINK1, PRSS1 et CFTR après recueil du consentement éclairé du patient.

Cette stratégie au plan étiologique peut être résumée sous forme d'un algorithme de raisonnement diagnostique étiologique (**Figure 1**).

Figure 1 : Algorithme de raisonnement diagnostique au plan étiologique dans le cadre d'une pancréatite aiguë (D'après A. Thevenot *et al*, Dig Dis Sci 2013 [166]).



4. Pancréatites de l'enfant

La PA chez l'enfant repose sur les mêmes critères diagnostiques que pour l'adulte (critères d'Atlanta revus en 2012 [1]), c'est-à-dire associant au moins 2 des 3 critères suivants : 1/ douleur abdominale typique (épigastrique avec possible irradiation dorsale), 2/ élévation de la lipase et/ou de l'amylase à plus de trois fois la normale, et/ou 3/ une imagerie retrouvant des signes de pancréatite. A la différence que les symptômes cliniques admis peuvent être qu'un tableau de nausée-vomissement, présent dans 40 à 80% des cas. Le dosage de la lipase aurait une sensibilité de 77,3% alors qu'elle n'est que de 25% pour l'amylase dans le diagnostic [167]. D'autre part, chez l'enfant l'échographie est un examen d'imagerie très rentable le préférant au TDM qui est irradiant [168]. Cet examen à lui seul permet de détecter des anomalies compatibles avec le diagnostic de PA dans 30 à 50% des cas [169].

L'incidence annuelle des PA chez l'enfant semble être de 3,6 à 13,2 nouveaux cas pour 100 000 enfants [168]. Cependant ces chiffres sont difficiles à affirmer devant le peu de données dans la littérature médicale, toutefois il semble exister une augmentation de cette incidence sur la dernière décennie, comme le confirme des données rétrospectives dans des centres tels que Melbourne ou Pittsburgh [11,170]. La raison de l'augmentation de cette incidence n'est pas clairement connue, mais il semble qu'elle soit plurifactorielle. D'une part il existe une augmentation du taux des maladies systémiques pouvant être liées aux pancréatites ; d'autre part il existe un meilleur diagnostic de la pancréatite, dû à une meilleure orientation des patients vers des centres spécialisés et du fait que l'hypothèse diagnostique soit plus souvent envisagée et donc recherchée [171].

La prise en charge thérapeutique lors de la phase aiguë est la même que chez l'adulte ; reposant sur le principe de mise au repos de la glande pancréatique afin de réduire ses sécrétions. Un apport calorique est rapidement nécessaire et il semble essentiel de privilégier une alimentation jéjunale. Il est conseillé de reprendre une alimentation continue par sonde naso-gastrique dans les 1 à 2 jours après le début de la poussée lors d'une pancréatite sévère [172]. L'alimentation parentérale exclusive sera à discuter s'il existe une intolérance alimentaire complète. Cependant dans la pratique courante, ces règles ne sont pas toujours appliquées, d'autant que l'on privilégiera une alimentation parentérale pour les nourrissons

par rapport aux adolescents (64% vs 17%) [167]. En ce qui concerne la réalimentation orale par un régime liquide par rapport à un régime léger pauvre en graisse, les études restent controversées, sans retrouver d'impact sur la durée d'hospitalisation. Il reste indéniable qu'une bonne hydratation intraveineuse dès le début de la poussée est essentielle d'autant que cette dernière est sévère [173]. Tout ceci doit s'associer à une prise en charge optimale de la douleur.

La durée moyenne du séjour d'hospitalisation, lorsque la PA est non compliquée, est de 5 à 8 jours [174] ; comme pour les PA de stade peu sévère de l'adulte [175]. Elle reste cependant plus longue pour les enfants en bas âge par rapport aux enfants plus âgés (médiane 19.5 vs 4 jours) [167].

L'évolution d'une PA chez l'enfant est superposable à l'adulte. En effet il existe des complications précoces marquées par des défaillances multi-viscérales, et des complications tardives avec la nécrose et son propre risque infectieux et les pseudo-kystes. Cependant elles restent moins fréquentes chez l'enfant par rapport à l'adulte, avec un taux de 6% pour les complications précoces et de 10 à 20% pour les complications tardives [171].

Le taux de mortalité varie entre 0 et 11%, il reste moindre par rapport à l'adulte pour qui ce taux est influencé par l'âge élevé, les co-morbidités mais également par l'étiologie éthylique qui est un facteur de risque de mortalité non existant chez l'enfant [171].

La physiopathologie de la PA chez l'enfant est la même que pour l'adulte, mais la prévalence des étiologies est quant à elle différente. Il est retrouvé en tête les causes biliaires, puis médicamenteuses, idiopathiques, les maladies systémiques et les causes traumatiques (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Etiologies des pancréatites aiguës chez l'enfant

(D'après H. Bai *et al*, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2011 [171]).

Etiologies	Fréquence (% des cas totaux)
Biliaire	10-30
Médicamenteux	<25
Idiopathique	13-34
Maladie systémique	33
Traumatique	10-40
Infectieux	<10
Métabolique	2-7
Héréditaire	5-8

La cause biliaire chez l'enfant représente 10 à 30% des étiologies des PA [171]. Il existe alors des anomalies du bilan hépatique mais également la visualisation à l'échographie d'un sludge vésiculaire et/ou des lithiases biliaires. Le traitement par cholécystectomie ne sera retenu que si des calculs vésiculaires sont visualisés ou si il existe une récurrence de PA avec du sludge vésiculaire. Lors d'une première PA avec visualisation unique de sludge vésiculaire, l'indication à une cholécystectomie chez l'enfant n'est pas évidente [176,177].

La cause médicamenteuse représente moins d'un quart des étiologies dans la majorité des études [169,178,170]. Les médicaments les plus fréquemment retrouvés sont l'acide valproïque, la prednisone, le L-asparaginase et le 6-mercaptopurine. Il est à noter que beaucoup de patients sous prednisone, ont des maladies systémiques qui elles-mêmes peuvent être la cause de la pancréatite, d'où la difficulté de faire la part des choses [171].

Les traumatismes représentent 10 à 40% des étiologies. Classiquement on retient les accidents de véhicule motorisé, les traumatismes sportifs voire la maltraitance [171,179]. De façon courante il existe le traumatisme du guidon de vélo, pouvant parfois associer un hématome du duodénum et une section pancréatique sur le billot vertébral. Le diagnostic est évident à l'interrogatoire et il existe classiquement d'autres traumatismes associés.

Les maladies systémiques représenteraient environ un tiers des étiologies. Le plus souvent il s'agit de sepsis, de choc avec ou sans sepsis, du syndrome hémolytique et urémique (SHU), et du lupus érythémateux disséminé [171,180]. Une étude réalisée à Melbourne évaluant les étiologies des PA chez l'enfant, attribuait l'augmentation de l'incidence des pancréatites à l'augmentation du nombre de maladie systémique associées aux pancréatites sur la dernière décennie [170].

Les causes infectieuses restent très controversées quand à leur imputabilité comme facteur causal de PA. En effet il est difficile de faire la part entre une relation de cause à effet entre la pancréatite et des prodromes infectieux, ou s'il s'agit tout simplement d'une association temporelle avec un événement commun. Dans la plupart des études, cela ne représentent que moins de 10% des étiologies ; et ce diagnostic n'est suggéré que sur la base d'une fièvre, de symptômes respiratoires ou ORL, ou d'une symptomatologie d'allure virale. Dans la plupart des études sont cités les oreillons [181] comme facteur causal, mais d'autres infections semblent associées comme l'Hépatite Virale A [182–184], Hépatite Virale E [184,185], Epstein-Barr Virus [186], Rotavirus [187], Adénovirus [188], Virus Zona Varicelle [189], Coxsackie B4 [190], *Mycoplasma pneumoniae* [191] et *Moraxella catarrhalis* [192]. Mais pour la plupart cela repose sur des cas isolés ou sur des terrains particuliers.

Les causes métaboliques sont classiquement les hypertriglycémies [193], les hypercalcémies (hyperparathyroïdie) ou la décompensation acido-cétosique du diabète [174,170]. Elles ne représenteraient que 2 à 7% des étiologies [171]. Le traitement repose sur la prise en charge du facteur causal. La présence de trouble métabolique est plus à risque de récurrence de pancréatite.

Les causes génétiques représenteraient environ 5 à 8% des étiologies. Les mutations impliquées actuellement reconnues sont : PRSS1, SPINK1 et CFTR [171,194]. Plus de 1 400 mutations du gène CFTR ont été identifiées, mais la plus fréquente est $\Delta F508$, représentant environ 70% des mutations de CFTR dans le monde [195]. Cela peut survenir dans un contexte de pancréatopathie familiale, mais également chez les enfants porteurs d'une mucoviscidose avec la mutation du gène CFTR. Lors de la réalisation des tests génétiques, si la recherche de mutation CFTR est positive, un test à la sueur sera réalisé, de même qu'un bilan de dépistage de la mucoviscidose (stérilité masculine, maladie sinusale chronique).

Il existe des cas de pancréatites auto-immunes mais ceux-ci restent très rares chez l'enfant.

Finalement les PA idiopathiques représenteraient chez l'enfant entre 13 et 34% des causes [171]. On peut cependant se poser la question, malgré un bilan étiologique exhaustif et bien conduit, s'il n'existe pas un facteur génétique sous-jacent, surtout lorsque la pancréatite survient lors du très jeune âge ou lorsqu'elle est récurrente [196].

Il a été défini le terme de "pancréatite aigüe récurrente" lorsqu'un enfant présente au moins deux épisodes de PA avec résolution complète des douleurs pendant au moins un mois ou une complète normalisation des enzymes pancréatiques sans douleur et sans tenir compte du temps entre les deux crises [197]. Le risque de récurrence varie de 15 à 35% ; dans une étude rétrospective à New-Haven, il a été évalué le nombre de récurrence à 2,7 par enfant [198]. Cette récurrence prédomine dans certains groupes : les pancréatites idiopathiques, lors d'anomalies de structures de l'arbre pancréato-biliaire, les causes métaboliques (et surtout l'hypertriglycéridémie) et les causes génétiques [199]. L'histoire naturelle des épisodes récurrents peut aboutir à une pancréatite chronique.

La prise en charge étiologique de la PA chez l'enfant est calquée sur le modèle adulte du fait du manque d'études prospectives, ou du moins du fait d'étude comprenant que trop peu d'effectif. On peut tout de même se poser la question sur la bonne conduite à tenir diagnostique au plan étiologique, devant des étiologies qui restent différentes de celles l'adulte (**Tableau 6**).

Il a été proposé par A. Meyer en 2013, en l'absence de recommandations bien définies chez l'enfant, de suivre une stratégie proche de celle de l'adulte [168]. La première ligne d'investigation reposerait sur des tests biologiques comprenant un bilan hépatique (étiologie biliaire), un dosage de la calcémie et des triglycérides (étiologie métabolique), et un dosage des IgG4 et des marqueurs auto-immuns (étiologie auto-immune), mais également la réalisation d'un test à la sueur (étiologie génétique) et une échographie (étiologie biliaire).

La deuxième ligne d'investigation serait la réalisation d'une imagerie par CPRE, Echo-endoscopie ou CP-IRM (étiologie biliaire).

Enfin la troisième ligne d’investigation serait la réalisation des tests génétiques, avec la recherche spécifique de mutation de CFTR, SPINK1 et PRSS1 (étiologie génétique).

Tout ceci semble logique au vu des étiologies chez l’enfant, mais reste à valider, et surtout de définir à quel moment réaliser ces différentes lignées d’investigation.

Tableau 6 : Différences entre pancréatite aiguë de l’adulte et de l’enfant
(D’après A. Meyer *et al*, Pancreatology 2013 [168]).

	Adulte	Enfant
Etiologies	Alcool et Biliaire	Idiopathique, Traumatique et Biliaire
Incidence	4,8-38 pour 100 000	3,6-13,2 pour 100 000
Sévérité	15-20%	25%
Mortalité	5-10%	0-11%
Récidives	10-35%	15-35%
Symptômes	Douleur aigue épigastrique	Douleur variable parfois avec nausée et vomissement

TRAVAIL PERSONNEL

1. Introduction

Dans la population adulte, 70 à 80% des pancréatites aiguës (PA) sont d'origine biliaire ou alcoolique ; les autres étiologies étant plus rares [10,20,200]. Lors d'une première poussée de pancréatite, les patients bénéficient d'un premier bilan permettant de rechercher les étiologies biliaires, alcooliques, iatrogènes, métaboliques ou obstructives. Mais ce premier bilan ne permet d'identifier une étiologie que dans 75 à 85% des cas ; certaines pancréatites restant étiquetées idiopathiques [166]. Un complément d'exploration est à réaliser à distance dans ces cas là, avec l'indication d'une écho-endoscopie haute (EUS) et d'une cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM). Ces deux examens, par la détection d'anomalie canalaire pancréatique ou de micro-lithiases, permettent chez l'adulte de poser un diagnostic dans 50% des cas et de réduire le taux de pancréatite idiopathique d'environ 66% [166]. En cas de récurrences ultérieures de pancréatite idiopathique, ces examens devront être réalisés à nouveau avec éventuellement une recherche génétique de pancréatite héréditaire [8].

Dans la population pédiatrique, la prévalence des étiologies est différente. Les principales causes par ordre décroissant sont biliaires, médicamenteuses, idiopathiques, maladies systémiques et traumatiques [171]. Dans le cadre du jeune adulte, la distribution des étiologies n'est pas clairement connue.

Les causes génétiques sont classiquement diagnostiquées avant l'âge de 35 ans, qui est l'âge limite de l'apparition des premiers symptômes des pancréatites héréditaires dues aux mutations des gènes PRSS1, SPINK1, CFTR et CTSC. De même dans le cas des pancréatites auto-immunes, lorsqu'elles sont de type 2 (c'est-à-dire ne présentant pas d'anticorps IgG4 positif et sans atteinte extra-pancréatique), elles se caractérisent par l'apparition des premiers symptômes avant l'âge de 40 ans, avec une prédominance dans les pays occidentaux. Enfin, la consommation d'alcool et de drogues est en forte augmentation chez les sujets jeunes, surtout les adolescents. Des cas de pancréatites aiguës induites au cannabis ont été décrits ; cependant c'est une étiologie qui reste très sous-estimée probablement en raison de son caractère illégal, avec une consommation non avouée surtout chez les mineurs. Il existe également le problème du métabolisme peu connu des résidus cannabinoïdes dans l'organisme et une physiopathologie dans la pancréatite aiguë non clairement établie actuellement.

L'objectif de notre étude était de définir, à partir d'un suivi prospectif, quelles étaient les étiologies des pancréatites aiguës chez les jeunes adultes de moins de 35 ans (hors pédiatrie) en comparaison avec les adultes de plus de 35 ans.

L'objectif secondaire était d'évaluer si la démarche diagnostique au plan étiologique en plusieurs étapes, telle qu'elle est appliquée dans le bilan étiologique des pancréatites idiopathiques de l'adulte, était adaptée à cette population de jeunes patients.

2. Matériels et méthodes

2.1. Population de l'étude et critères d'inclusion

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique, réalisée au Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse, comprenant les services de Gastro-entérologie et Nutrition du Pr L. Buscaïl (CHU Rangueil), d'Hépatogastro-entérologie du Pr J-M. Peron (CHU Purpan) et de Médecine interne du Pr L. Alric (CHU Purpan).

Sur la période du 1^{er} septembre 2012 au 31 décembre 2013, 309 patients de plus de 16 ans ont été admis pour un tableau de pancréatite aiguë au sein des différents services sus-cités, du pôle digestif de CHU de Toulouse. Le diagnostic de pancréatite était défini selon les critères d'Atlanta révisés en 2012, par l'association d'une douleur abdominale évocatrice et d'un dosage de la lipase à plus de trois fois la normale haute [8]. Les patients avec une pancréatite aiguë qui ont été pris en charge par un autre centre puis transférés ont été exclus de l'étude.

Au sein de l'ensemble de ces patients, nous avons mis en évidence un groupe de jeunes adultes, d'un âge compris entre 16 et 35 ans inclus, pour lesquels une investigation étiologique a été proposée en trois étapes : une évaluation initiale durant la phase aiguë de la PA par un premier bilan d'investigation étiologique ; une évaluation à distance par un deuxième bilan d'investigation étiologique ; et un suivi pour les patients présentant une PA idiopathique.

2.2. Schéma de l'étude

Le premier bilan étiologique a été réalisé au sein de nos services lors de l'hospitalisation initiale pour la PA. Il reposait sur un interrogatoire comprenant l'histoire clinique de la poussée, la prise de médicament récente et au long cours, les antécédents personnels et familiaux (notamment la notion de pancréatopathie familiale), la consommation d'alcool et de cannabis, la recherche d'un traumatisme abdominal. Un bilan biologique standard a été réalisé à l'entrée comprenant notamment le dosage du calcium, du phosphore et des lipides. En cas d'un tableau évocateur, un bilan infectieux pouvait être réalisé. Un bilan radiologique comprenait la réalisation d'une échographie abdominale et d'une tomodensitométrie (TDM) abdomino-pelvienne avec injection de produit de contraste, en l'absence de contre-indication, dans les 48-72 heures.

A l'issue de cette première étape, les étiologies des pancréatites aiguës pouvaient être définies en biliaire (PA-B), alcoolique (PA-A), autres étiologies (PA non-A non-B), ou idiopathique.

Les cas de PA idiopathiques ont été définis par :

- l'absence de lithiase vésiculaire ou cholécystique sur le bilan initial,
- l'absence de consommation chronique d'alcool définie à plus de 40 grammes par jour,
- l'absence de consommation récente ou chronique de cannabis ou d'autres substances toxiques,
- l'absence de prise de nouveau médicament (avec réalisation d'une enquête pharmacologique sur la base de données nationale de pharmacovigilance disponible sur <http://mediquick.net>),
- l'absence de désordre métabolique,
- l'absence d'antécédent de chirurgie pancréato-biliaire,
- l'absence d'antécédent de pancréatopathie familiale ou de mucoviscidose.

Le bilan étiologique de deuxième intention a été proposé pour les cas de patient présentant une PA idiopathique ou pour lesquels l'étiologie de PA non-A non-B n'était pas totalement évidente ou douteuse après le bilan de première intention. Le délai de réalisation de ce bilan était d'au minimum deux mois après la poussée de PA initiale. Ce délai était prolongé dans le cas de PA nécrotique, afin de ne pas biaiser l'interprétation des examens d'imagerie. Un

nouveau TDM était alors proposé, pour vérifier la disparition de la nécrose pancréatique et de l'inflammation péri-pancréatique.

Ce bilan comprenait un nouvel interrogatoire sur l'histoire de la maladie en insistant à nouveau sur les prises de médicaments, mais également la consommation de toxique tel que le cannabis avec son type d'usage et sa fréquence. Un nouveau bilan biologique était réalisé, comprenant un bilan lipidique, un dosage du calcium, du phosphore et de la parathormone ; ainsi qu'un bilan immunologique comprenant les anticorps anti-ADN, p-ANCA et le dosage des IgG4 sériques.

Enfin ce bilan était complété par la réalisation de deux examens d'imagerie : une cholangio-pancréato-IRM (CP-IRM) et une écho-endoscopie haute (EUS). Si une anomalie était mise en évidence sur l'un de ces deux examens, le deuxième n'était pas systématiquement réalisé. Lorsque l'ensemble de ce bilan était négatif, des investigations génétiques étaient systématiquement proposées par la recherche des mutations de pancréatite héréditaire (SPINK1, PRSS1, CFTR et CTRC).

A l'issue de ce deuxième bilan, une troisième étape a été proposée, par la réalisation d'un suivi, pour les cas de pancréatite idiopathique. Il était proposé la réalisation d'une échographie vésiculaire semestrielle à la recherche de micro-lithiases et d'une consultation spécialisée tous les six mois.

Pour les patients de plus de 35 ans, le bilan étiologique était réalisé de façon similaire à celui de la jeune population, en deux grandes phases d'investigation étiologique. Dans la deuxième phase de ce bilan, ils bénéficiaient d'un bilan biologique comprenant un bilan immunologique avec notamment le dosage des IgG4, une CP-IRM et une EUS [166]. A la différence des jeunes adultes, les investigations génétiques n'étaient pas proposées, sauf dans les cas de multiples récidives de PA.

Pour chaque investigation les patients recevaient une information orale et écrite avec recueil du consentement du patient ou des parents pour les patients mineurs, selon les réglementations de la Société Nationale Française de Gastro-Entérologie (SNFGE) et la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED). Les recherches génétiques ont été réalisées après information précise et obtention d'un consentement oral et écrit du patient ou du représentant légal si mineur.

2.3. Recueil des données

Toutes les données médicales ont été recueillies de façon prospective dès l'inclusion du patient, comprenant : âge, sexe, score de Balthazar, examens clinique et biologique, complications générales et/ou locales, étiologie retenue après la première ligne d'investigation, délai moyen de réalisation des examens de deuxième ligne dans le cadre des PA idiopathiques ou pour lesquelles l'étiologie initiale demandait confirmation, avec résultats de l'EUS et de la CP-IRM, et étiologie retenue après la deuxième ligne d'investigation.

Dans le cadre des pancréatites biliaires, le suivi comprenait les résultats de la chirurgie et une réévaluation clinique à distance. Dans le cadre des pancréatites toxiques, un suivi addictologique a été proposé.

Pour les patients présentant une pancréatite aiguë idiopathique malgré les examens de deuxième ligne, il a été proposé la réalisation d'une échographie abdominale et d'une consultation semestrielle ; si nécessaire une EUS et/ou une CP-IRM étaient réalisées à nouveau.

2.4. Investigations radiologiques, écho-endoscopiques et génétiques

La cholangio-pancréato-IRM a été réalisée au sein du CHU de Toulouse dans les services d'imagerie par IRM du CHU Rangueil ou du CHU Purpan (Magnetom Impact ; Siemens, Erlangen, Allemagne) avec séquences d'Echo de spin ultra-rapides (HASTE).

L'EUS a été réalisée avec des écho-endoscopes OLYMPUS EU-160 ou GF-UC140T (Olympus, Hambourg, Allemagne) sous anesthésie générale dans les services d'endoscopie digestive du CHU Rangueil ou du CHU Purpan. Cet examen permettait de réaliser systématiquement des séquences de haute résolution à la recherche de lithiase vésiculaire ou cholédocienne (10-12 MHz).

Les analyses génétiques ont été prélevées, après information et recueil écrit du consentement, au sein de notre unité d'exploration fonctionnelle en gastro-entérologie. Les prélèvements ont été ensuite acheminés et analysés au laboratoire de Génétique Moléculaire et d'Histocompatibilité du Pr C. Férec au CHU de Brest. En cas de positivité, un suivi par un généticien du CHU Purpan (équipe du Pr P. Calvas) était proposé.

2.5. Analyse statistique

Les résultats sont présentés comme une moyenne +/- déviations standards (SD). Les comparaisons entre les groupes de patients et les résultats des investigations ont été analysés par les méthodes test exact de Fisher, t-test de Student, test χ^2 , avec correction de Yates. Les analyses ont été calculées en utilisant le logiciel InStat 3. La significativité des variables a été retenue pour un risque alpha inférieur à 0,05.

3. Résultats

3.1. Caractéristiques des patients de moins de 35 ans et résultats des investigations de la première phase de l'étude

A la fin de la période d'inclusion, nous avons un total de 66 patients dans le groupe de ou moins de 35 ans. Les caractéristiques des patients de ce groupe de jeunes adultes sont détaillées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : Caractéristiques des patients ≤ 35 ans présentant une pancréatite aiguë

Caractéristiques des patients	n (%)
Homme	36 (54,5)
Femme	30 (45,5)
Moyenne d'âge (années ; âges extrêmes)	26,1 (16-35)
Poussées antérieures	21 (31,5)
Antécédents de cholécystectomie	0 (0)
Bathazar score A	31 (47)
Bathazar score B	5 (7,6)
Bathazar score C	9 (13,6)
Bathazar score D	12 (18,2)
Bathazar score E	9 (13,6)
Hospitalisation en USIG ou Réanimation	2 (3)
Mortalité	0 (0)
Classification d'Atlanta	
PA bénigne ou modérée	62 (94)
PA sévère	4 (6)

La très grande majorité des pancréatites aiguës ont été de stade bénin à modéré selon la classification d'Atlanta, seuls quatre patients ont présenté une PA sévère.

La durée moyenne d'hospitalisation a été de 7,4 jours (de 2 à 28 jours).

L'évaluation scanographique a été réalisée majoritairement à 48 heures du début des douleurs. Cette dernière n'a pas été réalisée pour 3 cas : deux patientes présentant une grossesse lors de la poussée de pancréatite et un patient avec une poussée très légère, sans signe de gravité clinico-biologique et avec une bonne évaluation pancréatique échographique. Dans le cas des patientes parturientes, l'évaluation échographique n'a pas retrouvé d'anomalie pancréatique ou péri-pancréatique ; il n'y a eu aucun retentissement sur le déroulement de la grossesse par la suite.

Tous les scanners ont pu bénéficier d'une évaluation avec et sans injection de produit de contraste, sans déplorer d'incident allergique.

Près de la moitié des patients de moins de 35 ans (47%), avaient présenté une PA de stade A selon la classification de Balthazar. La présence de coulée de nécrose péri-pancréatique unique ou multiple concernait près d'un tiers des cas, soit 21 patients (31.8%). Une TDM de réévaluation a été réalisée à un mois (sauf pour 4 patients non revenus), il n'existait plus de coulée de nécrose pour 15 d'entre eux.

Sur le suivi, il n'a pas été constaté de complication locale à type d'infection des pseudo-kystes pancréatiques ou de la nécrose pancréatique collectée, ni d'occlusion, ni d'anomalie vasculaire à type de thrombose veineuse portale ou splénique complète ou segmentaire. Il n'y a eu aucun traitement chirurgical, radiologique ou endoscopique nécessaire pour ces collections.

L'échographie abdominale a été réalisée au cours de l'hospitalisation de la PA dans les 3 jours suivant le début des douleurs. Elle n'a pas été réalisée dans 8 cas ; soit l'information étiologique avait été obtenue par le scanner, soit devant une récurrence précoce de la PA avec une échographie abdominale récente normale, soit devant des antécédents récents de poussée de PA alcoolique.

Sur le plan biologique, 14 patients présentaient des perturbations du bilan hépatique sur le mode cytolytique. Pour 11 d'entre eux l'étiologie était biliaire, pour les 3 autres les étiologies étaient soit médicamenteuse, soit alcoolique. Aucune perturbation du bilan phosphocalcique n'a été constatée, seul un cas d'hypertriglycéridémie a été diagnostiqué.

Pour les cas de patients présentant un tableau septique, avec fièvre dès l'entrée, il existait un point d'appel infectieux biliaire ou urinaire. Seul un bilan classique associant ECBU, hémocultures et radiographie thoracique ont été réalisés éliminant un autre foyer infectieux.

A la phase aiguë de la pancréatite, après la première évaluation clinico-biologique et la réalisation des imageries d'investigation de première intention, nous avons pu poser un diagnostic étiologique, ou tout du moins en suspecter un, pour 34 patients (51.5%).

Le **Tableau 2** détaille les investigations réalisées lors de cette première étape, ainsi que les étiologies retenues.

Pour la majorité de nos patients, la cause lithiasique reste la première en fréquence (18,2%) suivie par les causes médicamenteuses (15,1%). L'alcool n'apparaît qu'en troisième position (7,6%). Dans le cadre des PA dites non-A non-B, nous avons recensé 4 cas imputable à une intoxication majeure au cannabis, 1 cas d'hypertriglycémie (TG 24,3 mmol/l), 1 cas de TIPMP des canaux secondaires et 1 cas de traumatisme abdominal important.

Pour les 32 patients avec une PA idiopathique (48,5%) et ceux pour lesquels l'étiologie n'était pas totalement évidente (PA médicamenteuses, tumorale sur TIPMP, imputables à une intoxication au cannabis,...), il a été proposé la réalisation du bilan étiologique de deuxième ligne, correspondant à la deuxième phase de notre étude.

Tableau 2 : Détails des étiologies après la première étape d’investigation pour les patients ≤ 35 ans présentant une pancréatite aiguë

Première étape d’investigation étiologique	n (%)
Examens d’investigation réalisés	
Echographie abdominale	58 (87,9)
TDM abdomino-pelvien APC	63 (95,5) *
Etiologies après la première étape d’investigation	
Biliaire	12 (18,2)
Alcool	5 (7,6)
Non-A Non-B	
Médicament	10 (15,1)
Cannabis	4 (6,1)
Autres (**)	3 (4,5)
Idiopathique	32 (48,5)

* : non réalisé dans deux cas pour cause de grossesse et un cas d’évaluation échographique satisfaisante.

** : hypertriglycémie, traumatisme pancréatique, TIPMP des canaux secondaires.

3.2. Résultats des investigations de la deuxième phase de l'étude

Le bilan étiologique de deuxième intention a été réalisé pour 43 patients (65.2%), comprenant 32 patients pour lesquels la poussée de PA après le premier bilan étiologique a été étiquetée d'idiopathique.

Quatre patients avaient refusé complètement le suivi et ne s'étaient pas présentés aux différents rendez-vous donnés malgré les relances téléphoniques, correspondant à 6% de l'ensemble des jeunes patients. Il s'agissait de PA étiquetée idiopathique après le bilan de première intention.

Pour quatre autres patients, le bilan étiologique de deuxième intention n'a pu être complet suite à un refus de la poursuite des explorations par les patients eux-mêmes. Ces explorations ne concernaient qu'un cas de PA idiopathique, pour les trois autres cas (2 PA médicamenteuses et 1 PA par intoxication au cannabis) elles avaient pour but d'éliminer une autre étiologie. Il s'agissait d'un refus de réalisation de l'EUS pour 3 cas et un cas de refus de réalisation de la CP-IRM.

Le **Tableau 3** détaille les investigations qui ont été réalisées au cours de cette deuxième étape et les étiologies retenues. La **Figure 1** résume sous forme d'algorithme l'évolution du raisonnement diagnostique au plan étiologique.

Deux cas supplémentaires de PA biliaires avaient pu être diagnostiqués au cours de cette deuxième ligne d'investigation. Pour ces deux patients, le diagnostic a été posé par la réalisation d'une CP-IRM retrouvant une lithiase vésiculaire. Il n'a pas été jugé utile de réaliser une écho-endoscopie au vu des résultats de l'IRM, de même que la recherche de mutation génétique. Il est à noter qu'il existait sur le bilan hépatique, un très discret mouvement enzymatique lors de la poussée (inférieur à deux fois la normale). Un traitement par cholécystectomie a été proposé.

Tableau 3 : Détails des étiologies après la deuxième étape d'investigation pour les patients ≤ 35 ans présentant une pancréatite aiguë

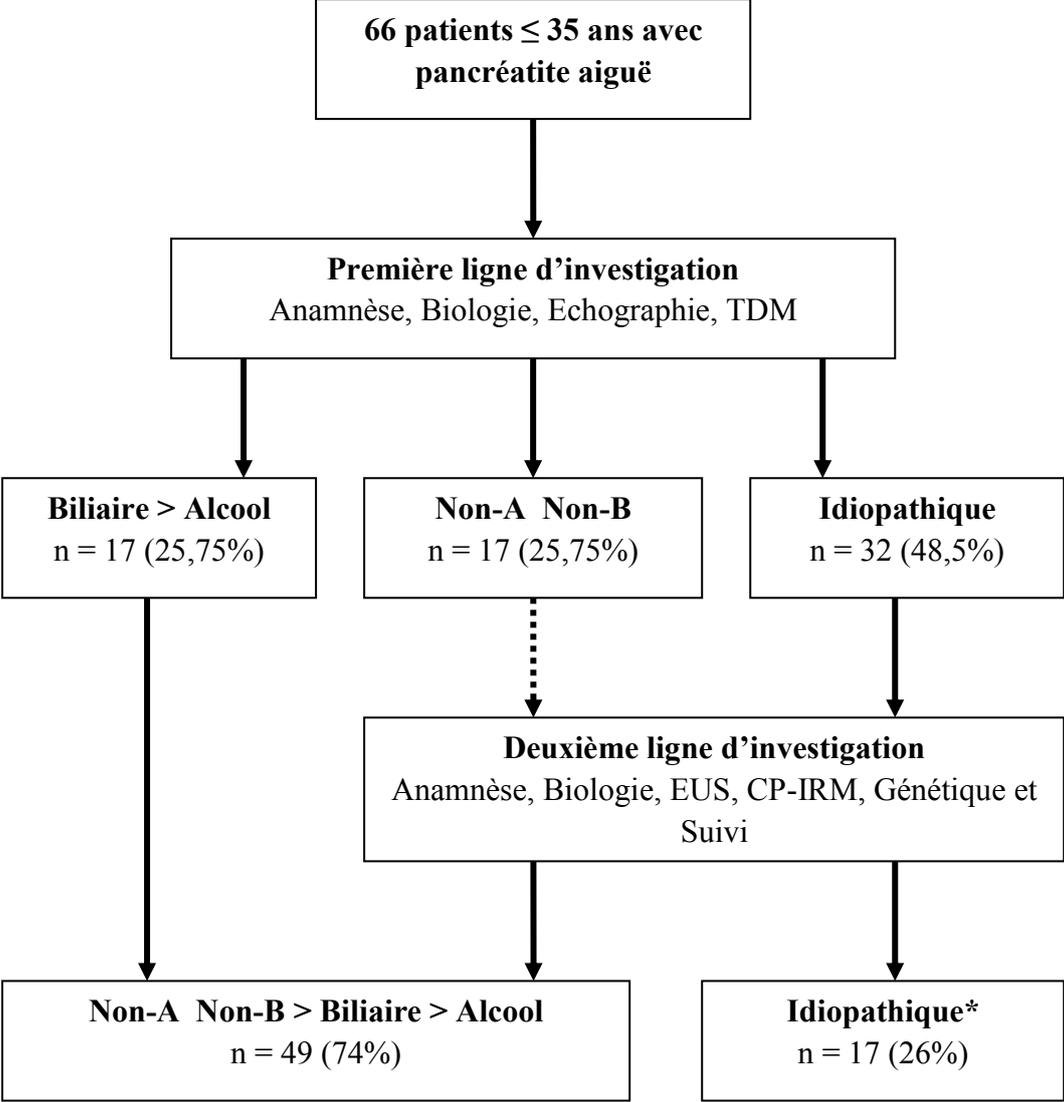
Deuxième étape d'investigation étiologique	n (%)
Examens d'investigation réalisés (*)	
CP-IRM	37 (86,0)
EUS	32 (74,4)
Tests génétiques	21 (48,8)
Etiologies après la deuxième étape d'investigation	
Biliaire	14 (21,2)
Alcool	5 (7,6)
Non-A Non-B	
Médicament	10 (15,1)
Cannabis	8 (12,1)
Génétique	6 (9,2)
Autres (**)	6 (9,2)
Idiopathique (***)	17 (25,6)

* : sur la base des 43 patients pour lesquels étaient proposés la deuxième étape du bilan d'investigation étiologique.

** : hypertriglycémie, TIPMP, traumatisme pancréatique, sarcoïdose pancréatique, pancréatite auto-immune de type 2.

*** : incluant 4 patients avec une perte de vue complète après les premières investigations.

Figure 1 : Algorithme de raisonnement diagnostique au plan étiologique dans le cadre des sujets de moins de 35 ans



* : incluant 4 patients avec une perte de vue complète après les premières investigations.

Dans le cadre des étiologies médicamenteuses, deux patients n’avaient pas bénéficié de l’évaluation secondaire au vu d’une histoire clinique et d’une enquête pharmacologique confortant ce diagnostic. Un patient a été compté dans les perdus de vue, ne s’étant jamais présenté aux différentes convocations.

Les médicaments incriminés étaient :

- IMUREL (azathioprine) pour 3 cas
- KLIPAL CODEINE (paracétamol + codéine) pour 2 cas
- MIGRALGINE (paracétamol + codéine + caféine) pour 1 cas
- VICTOZA (liraglutide) pour 1 cas
- TETRAZEPAM pour 1 cas
- JASMINELE (éthinyloestradiol + drospirénone) pour 1 cas
- BI PROFENID (kétoprofène) pour 1 cas

Une enquête pharmacologique a été réalisée à partir du recueil de données Pancreatox®. Le **Tableau 4** rapporte les données de la littérature sur les molécules imputées.

Tableau 4 : Enquête pharmacologique des cas de pancréatites aiguës induites par les médicaments (source Pancreatox®) :

DCI médicaments	Nombre de cas référencés	Nombre de références bibliographiques	Réintroduction positive
azathioprine	552	93	21
codéine	23	16	5
liraglutide	13	14	nc
ketoprofène	6	7	nc
ethinyloestradiol	1	1	nc

Pour 4 patients, une origine toxique par le cannabis a été suspectée dès le premier bilan d'investigation. Il s'agissait d'une consommation quotidienne en grande quantité, avec pour deux patients des antécédents de PA idiopathiques avant l'inclusion dans notre étude.

Lors de la reprise d'un interrogatoire précis au cours du bilan d'investigation de deuxième intention, pour 4 patients étiquetés idiopathiques, une consommation chronique majeure de cannabis a été avouée. Ces derniers avaient bénéficié d'un bilan complet (biologie, EUS, CP-IRM et tests génétiques) rendu négatif, nous faisant ainsi porter le diagnostic de PA toxique au cannabis. Tous ces cas d'intoxication, d'un âge supérieur à 24 ans, présentaient une consommation chronique quotidienne, ce depuis plusieurs mois voire années, avec pour deux tiers des cas une augmentation de cette consommation peu de temps avant la poussée. Un de ces patients a présenté une complication psychiatrique après l'hospitalisation pour la poussée de PA, avec nécessité d'hospitalisation en unité psychiatrique et prise en charge addictologique. Un seul cas présentait une consommation éthylique associée.

La recherche génétique a été réalisée pour 21 patients avec un bilan étiologique négatif. Ces recherches ont été rendus positives pour 6 cas :

- 3 cas de mutation pN34S à l'état hétérozygote du gène SPINK1
- 1 cas de mutation simple dose Δ F508 du gène CFTR
- 1 cas de mutation simple dose Δ F508 et polymorphisme IVS8-T du gène CFTR
- 1 cas de mutation hétérozygote du polymorphisme IVS8-5T du gène CFTR

Pour les patients présentant des mutations CFTR, une consultation avec un généticien et un bilan de dépistage de la mucoviscidose ont été proposés. Un cas familial a été rapporté dans le suivi : un cas de mucoviscidose patente a été diagnostiqué chez la mère d'une patiente avec une mutation CFTR.

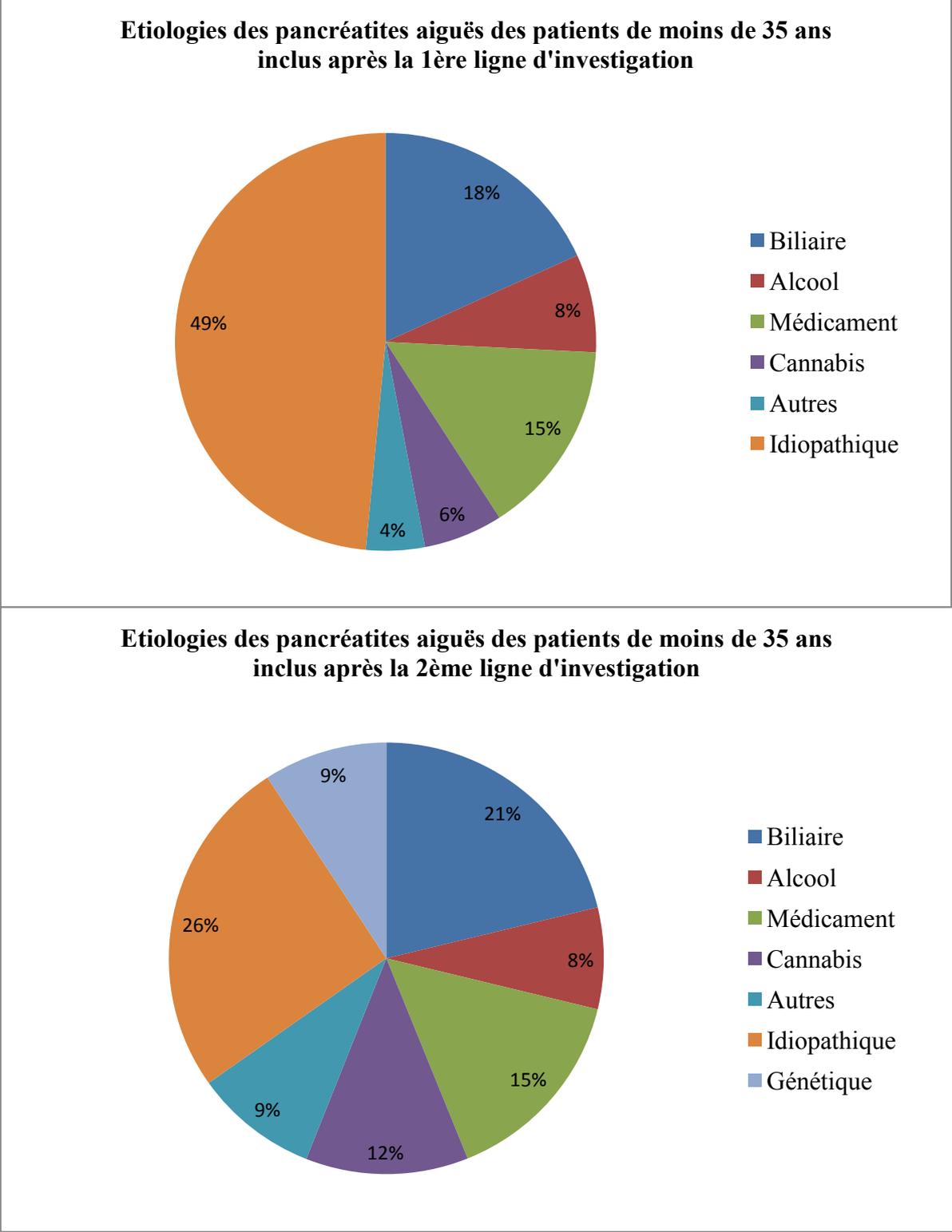
En synthèse, parmi les 32 patients pour lesquels la PA était étiquetée idiopathique lors de la poussée, 17 étaient restés d'étiologie indéterminée après le bilan de deuxième ligne (53%), dont 4 patients perdus de vue.

Pour les 15 autres patients du groupe idiopathique lors de la poussée, le bilan de deuxième ligne avait retrouvé comme étiologie à la pancréatite :

- 6 cas de PA génétique
- 4 cas de PA imputable au cannabis
- 2 cas de PA biliaires
- 1 cas de PA auto-immune de type 2
- 1 cas de PA associée à une sarcoïdose pancréatique
- 1 cas de PA sur TIPMP

Le **Graphique 1**, ci-après, représentent l'évolution de la répartition des étiologies en fonction des investigations.

Graphique 1 : Répartition des étiologies des pancréatites aiguës chez les patients de moins de 35 ans inclus après la 1^{ère} et 2^{ème} ligne d'investigation :



Lorsque nous nous intéressons à la répartition des étiologies en fonction du sexe des patients, il existait une différence entre les hommes et les femmes. En effet il subsistait une très nette prédominance de l'étiologie biliaire pour les femmes, représentant près de la moitié des causes pour ce sous-groupe et ce de façon significative ; alors que les pancréatites idiopathiques restaient la première cause dans le groupe des hommes, représentant un tiers des étiologies de ce sous-groupe (mais absence de différence significative). Ces données sont détaillées dans le **Tableau 5**.

Tableau 5 : Répartition des étiologies des pancréatites aiguës des patients ≤ 35 ans en fonction du sexe.

Etiologies	Femmes n = 30	Hommes n = 36	p
Biliaire	13 (43,4)	1 (2,8)	< 0,0001
Alcool	0 (0)	5 (13,9)	0,05
Non-A Non-B			
Médicaments	3 (10)	7 (19,4)	0,32
Génétique	3 (10)	3 (8,3)	ns
Tumoral (*)	1 (3,3)	1 (2,8)	ns
Auto-immune	1 (3,3)	0 (0)	ns
Cannabis	3 (10)	5 (13,9)	0,7
Autres (**)	1 (3,3)	2 (5,6)	ns
Idiopathique (***)	5 (16,7)	12 (33,3)	0,16

* : TIPMP

** : hypertriglycéridémie, traumatisme pancréatique, sarcoïdose pancréatique

*** : incluant 4 patients avec une perte de vue complète après les premières investigations.

3.3. Suivi des jeunes patients

Un suivi a été réalisé sur une période de 9,4 mois en moyenne (+/- 3,6 mois) avec une médiane de 8,5 mois (rang 6-20 mois). Dix patients (15,2%) avaient présenté une récurrence de PA : sept patients avec une PA idiopathique (dont un pour lequel le bilan de deuxième ligne a permis de poser le diagnostic de pancréatite auto-immune de type 2), une patiente avec récurrence de PA biliaire avant la réalisation de la cholécystectomie programmée, une patiente avec récurrence d'une PA sur hypertriglycéridémie et un patient avec récurrence de sa PA alcoolique par reprise de sa consommation exogène.

Dans le cadre des 14 pancréatites aiguës biliaires, une prise en charge chirurgicale par cholécystectomie a été proposée. Cette dernière a été réalisée pour 10 patients (3 refus et 1 perdu de vue). L'analyse macroscopique de la pièce opératoire confirmait la présence de lithiase pour 5 cas. Pour les autres, l'analyse histologique concluait à un aspect de cholécystite chronique sévère.

La réalisation d'une CPRE a été nécessaire pour deux patientes : une pour angiocholite lithiasique au cours de la poussée de PA et une pour récurrence précoce d'une PA lithiasique de stade E de Balthazar en attente d'une prise en charge chirurgicale.

Dans le cadre des pancréatites médicamenteuses, un arrêt total et définitif du médicament imputé a été réalisé. Une information a été donnée au patient sur le risque de récurrence en cas de réintroduction. Nous n'avons pas constaté de récurrence de poussée pour ce groupe de patient. Une déclaration de pharmacovigilance a été demandée pour la majorité des molécules imputées.

Pour la patiente ayant présenté une pancréatite auto-immune (PAI), deux récurrences de poussée ont été constatées jusqu'au diagnostic définitif d'auto-immunité. En effet une origine biliaire première avait été évoquée devant la présence d'images hyper-échogènes intra-vésiculaires à l'EUS, avec une proposition de réalisation d'une cholécystectomie. L'analyse histologique de cette dernière ne retrouvait aucun calcul. La réalisation d'une nouvelle EUS et CP-IRM dans les suites de récurrence de PA a conclu à une PAI avec atteinte diffuse de la glande pancréatique. Le dosage des IgG4 de cette patiente était dans la normale, orientant vers une PAI de stade 2. Depuis l'instauration d'une corticothérapie, il n'a pas été constaté de récurrence.

Pour les pancréatites génétiques, aucune récurrence n'a été constatée durant la période de suivi. Les patients avaient bénéficié d'une information sur la signification des résultats génétiques et l'importance d'éviter toute exposition à l'alcool, au tabac et au cannabis, pourvoyeur de poussée de PA. Dans le cadre des mutations CFTR, les patients avaient bénéficié d'une recherche de mucoviscidose.

Pour les patients ayant présenté une pancréatite d'origine alcoolique, une prise en charge addictologique a été proposée avec une post-cure. Celle-ci n'a pas été acceptée par tous les patients. Un seul cas de récurrence a été constaté durant la période de suivi.

Pour les patients ayant présenté une pancréatite imputée à une consommation excessive de cannabis, il a été proposé une prise en charge addictologique pour un arrêt complet et définitif de cette intoxication. Nous n'avons pas constaté de récurrence de PA dans ce groupe de patient au cours du suivi, après arrêt de la consommation du cannabis.

3.4. Résultats finaux des investigations étiologiques et comparaison avec le groupe contrôle

Au final, les différentes étapes d'investigation et le suivi ont été possible pour 58 patients de moins de 35 ans (87,9%).

La réalisation du bilan biologique de deuxième intention n'a pas permis d'apporter d'information étiologique dans le cadre des patients présentant une PA idiopathique.

La réalisation des examens d'imagerie a été possible pour 39 patients, dont 30 avaient bénéficié des deux examens. L'EUS, la CP-IRM ou l'association des deux avaient permis d'apporter un diagnostic étiologique pour 5 cas (12,8%) : 3 cas par la CP-IRM seule et 2 cas par l'association EUS et CP-IRM. Aucun diagnostic étiologique n'a été obtenu avec l'EUS seule, contrairement à la CP-IRM.

Les étiologies des PA après ces différentes investigations chez les patients de moins de 35 ans ont été comparé au groupe contrôle sur la même période d'inclusion dans le **Tableau 6**. Le groupe contrôle était composé de 243 patients de plus de 35 ans, ayant présenté une PA durant la même période d'inclusion dans nos services du pôle digestif du CHU de Toulouse, avec une répartition de 157 hommes pour 86 femmes, d'une moyenne d'âge de 60,3 ans (36 - 98 ans).

Il existe une différence significative dans la répartition des étiologies biliaire, alcoolique, génétique, médicamenteuse et par intoxication au cannabis. La répartition des étiologies n'a pas été la même dans les deux groupes. Les étiologies alcool et biliaire restent les principales causes pour les patients de plus de 35 ans, avec une fréquence similaire aux données de la littérature (65,4%). Dans le groupe des patients de moins de 35 ans les PA idiopathiques restaient la première étiologie en fréquence mais ne présentaient de différence significative par rapport au groupe d'adulte de plus de 35 ans. Il existait plus de cause médicamenteuse, génétique et induite au cannabis pour les jeunes adultes.

Le **Graphique 2** représente la répartition des différentes étiologies pour chacun des deux groupes.

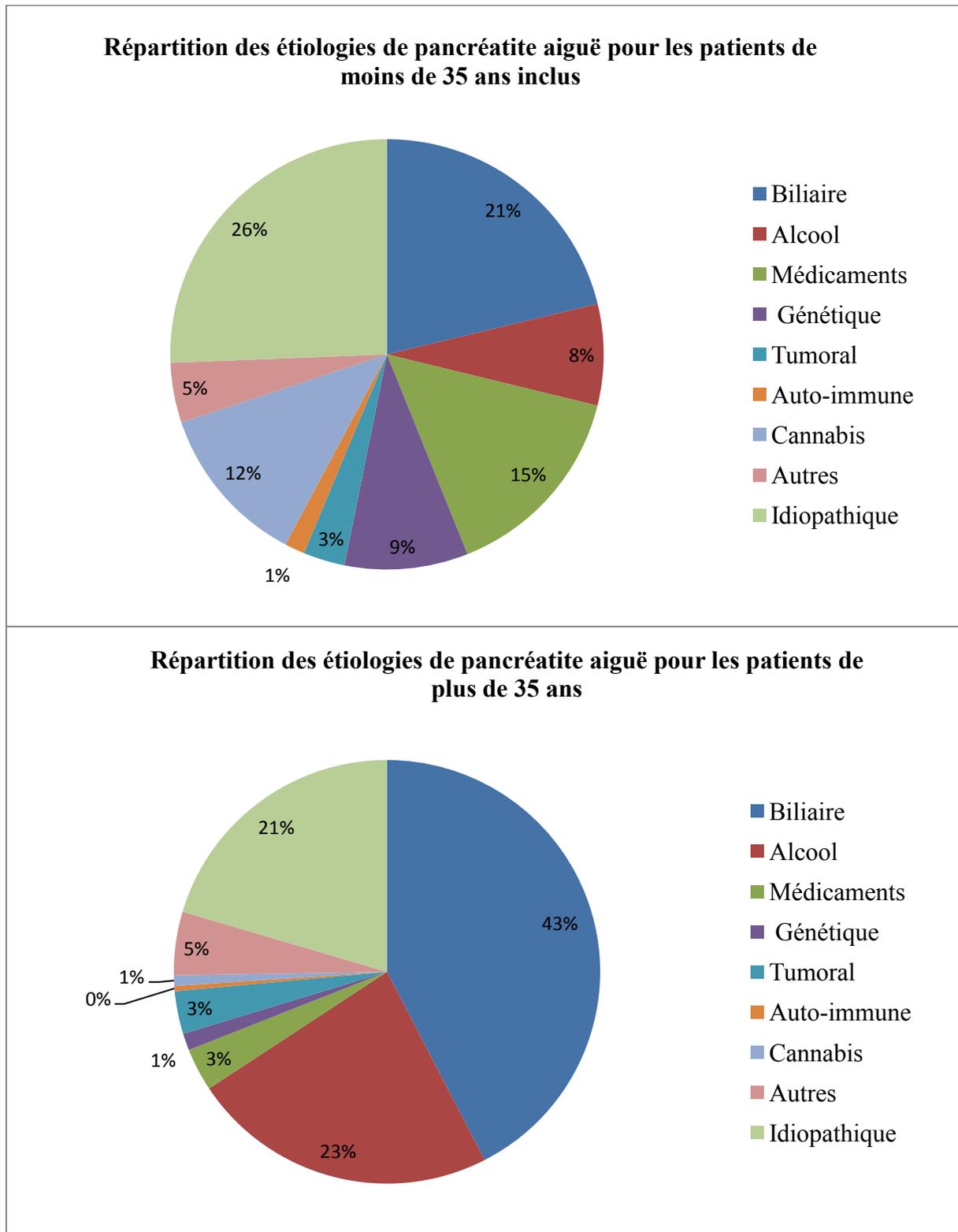
Tableau 6 : Etiologies des pancréatites aiguës après investigations et suivi pour les 66 jeunes adultes, comparées aux 243 patients de plus de 35 ans sur la même période d'inclusion

Etiologies	Patients ≤ 35 ans n = 66	Patients > 35 ans n = 243	p
Biliaire	14 (21,2)	104 (42,8)	0,001
Alcool	5 (7,6)	55 (23,5)	0,004
Non-A Non-B			
Médicaments	10 (15,1)	8 (3,3)	0,001
Génétique	6 (9,2)	3 (1,3)	0,0031
Tumoral (*)	2 (3,1)	8 (3,3)	ns
Auto-immune	1 (1,5)	1 (0,4)	0,38
Cannabis	8 (12,1)	2 (0,8)	< 0,0001
Autres (**)	3 (4,5)	12 (4,9)	ns
Idiopathique	17 (25,6)	50 (20,6)	0,40

* : adénocarcinome pancréatique, cystadénome mucineux, TIPMP, ampullome vaterien

** : traumatisme abdominal, post-CPRE, post-chirurgie abdominale, post-chimiothérapie intra-artérielle, sténose d'une anastomose wirsung-jéjunale, hypertriglycémie, hypercalcémie, pancréas divisum, sarcoïdose pancréatique.

Graphique 2 : Répartitions des étiologies des pancréatites aiguës selon les deux groupes ≤ 35 ans et > 35 ans.



4. Discussion

Dans notre étude prospective, nous avons démontré que les étiologies des PA chez les jeunes adultes étaient significativement différentes de celles observées chez les patients de plus de 35 ans. En effet les étiologies biliaires et alcooliques étaient plus rares en fréquence contrairement aux étiologies médicamenteuses et génétiques par rapport à une population adulte plus âgée.

Le diagnostic de PA idiopathique après réalisation d'un bilan d'investigation poussé restait la première cause chez le sujet jeune. Ces résultats sont superposables à une étude de cohorte nationale danoise étudiant les étiologies des pancréatites chroniques. Dans cette série, les pancréatites idiopathiques représentaient 19,5% des étiologies des sujets de moins de 30 ans [201]. Il s'agissait de la première cause chez les femmes, la deuxième chez les hommes après l'alcool. Dans notre étude, sur un effectif très inférieur et basé sur les pancréatites aiguës, la cause idiopathique était première chez les hommes et deuxième chez les femmes après les causes biliaires.

Dans notre étude, les deux principales mutations génétiques qui ont été retrouvées concernaient les gènes CFTR et SPINK1. Il s'agit de mutation à transmission autosomale récessive. Il a été clairement décrit que les mutations hétérozygotes de ces deux gènes confèrent un risque de pancréatite aiguë récidivante plus important que la population générale ; c'est une cause à part entière en l'absence d'autres étiologies [202].

Comme beaucoup de maladies impliquant des mutations génétiques, les premiers symptômes apparaissent lors du jeune âge. Une étude récente, multicentrique, INSPPIRE, relève que les principales étiologies des PA récidivantes et des pancréatites chroniques chez les sujets de moins de 19 ans sont les causes obstructives et génétiques [203]. Une autre étude récente, rétrospective, a repris tous les cas de pancréatite chronique dans la population danoise, de moins de 30 ans. Bien que l'alcool ressorte comme l'étiologie première, il est suivi par les pancréatites idiopathiques. Après réalisation d'un bilan plus approfondi et recueil du consentement du patient, les causes génétiques expliquaient partiellement ou complètement 4,8% (IC 95% (3,29-6,99)) des pancréatites idiopathiques de cette cohorte, soit un minimum de 1,9% (IC 95% (1,00–3,47)) de l'ensemble des pancréatites idiopathiques [201].

Cette étiologie semble peu probable dans les populations adultes de plus de 35 ans, pour lesquelles les premiers symptômes apparaissent tard dans la vie ; raison pour laquelle leur imputabilité dans les PA idiopathiques n'est recherchée qu'après plusieurs récurrences de PA avec un bilan étiologique (biologie et imagerie) négatif. Le consensus récent de prise en charge des PA récidivantes, érigé par l'IAP/APA, ne suggère la réalisation d'un conseil génétique que lors d'une récurrence de PA idiopathique [8].

Les premiers symptômes se manifestant classiquement avant l'âge de 35 ans, la réalisation de tests génétiques de façon systématique lors d'une première PA idiopathique semble pertinente, sans attendre une récurrence. Les résultats de notre étude allaient dans ce sens, rendant raisonnable de proposer des tests génétiques après une première poussée de pancréatite idiopathique malgré un bilan de première et de deuxième ligne d'investigation bien conduit, chez les jeunes patients de moins de 35 ans ; ce d'autant que cette étiologie représentait près de 10% des causes des PA, soit 18,8% des PA étiquetées idiopathiques après le premier bilan d'investigation. Lorsque l'on s'intéresse aux étiologies en fonction de l'âge, bien qu'il y ait une répartition très hétérogène, les causes génétiques étaient diagnostiquées pour les patients en bas de la pyramide des âges (entre 16 et 24 ans).

Dans le cadre de la suspicion de PA héréditaires, les sociétés savantes américaines, ont tendance à proposer en première intention un conseil génétique, sans réaliser obligatoirement les tests génétiques. Ceci repose sur des arguments économiques et sur le risque que les résultats aient un retentissement sur l'obtention d'une assurance vie [204]. La réalisation d'un test de la sueur seul, peut être normale dans le cadre de mutation CFTR sans mucoviscidose patente. Ainsi il existe un risque d'errance diagnostique si l'on se limite à un dépistage par conseil génétique seul et test de la sueur. Cette attitude « minimaliste » peut se justifier sur le plan médico-économique mais retarde la pose du diagnostic étiologique. Cette attitude de dépistage génétique devant toute première poussée de PA chez le jeune adulte doit évidemment être confirmée par une étude multicentrique.

Certes le diagnostic de pancréatite génétique ne permet pas d'aboutir à un traitement curatif, mais permet de fournir une réponse étiologique en cas de récurrence ; avec la finalité de donner un conseil génétique au patient vis-à-vis de sa descendance, mais également de conduire à une éducation thérapeutique en vue de limiter la récurrence (arrêt de consommation d'alcool et de tabac) [202].

Il existe également un intérêt à orienter le patient vers un généticien afin de proposer un conseil et dépistage génétique pour les apparentés. En effet sur nos 3 patients présentant une

mutation CFTR, une mucoviscidose patente a été diagnostiqué chez un apparenté du premier degré.

Dans notre série, les pancréatites induites par des médicaments sont également plus fréquentes chez les sujets jeunes par rapport au sujet de plus de 35 ans. Dans les cohortes de PA des populations pédiatriques, l'étiologie médicamenteuse apparaît en fréquence comme la deuxième étiologie de PA chez l'enfant, après les causes biliaires [169,178,170], alors qu'elle ne représente que moins de 2% des étiologies chez l'adulte [42].

Toute suspicion de PA médicamenteuse doit faire l'objet d'une déclaration de pharmacovigilance, afin de confirmer l'imputabilité médicamenteuse et d'enrichir les bases de données d'effet indésirable, telles que Pancreatox®. Par le recensement de plusieurs cas, cela permet ainsi de renforcer les imputabilités extrinsèques des médicaments. Pour retenir ce diagnostic, l'histoire de la maladie est essentielle, afin d'éliminer toute autre étiologie. On s'intéressera également à la chronologie des événements participant à l'imputabilité intrinsèque du médicament.

Les causes médicamenteuses sont en augmentation, avec notamment le recensement de 3 186 notifications régionales de pancréatite aiguë ou chronique et d'élévation des enzymes pancréatiques imputées à des médicaments entre 1985 et 2011, par le Centre Régional de Pharmaco-Vigilance (CRPV) de Toulouse [205]. Les médicaments les plus souvent impliqués dans cette série étaient les antiviraux, les antibiotiques, les anticancéreux, les hypolipémiants, les immunosuppresseurs dont l'azathioprine, mais également le paracétamol et les AINS avec le ketoprofène. Des cas de pancréatites mortelles ont été rapportés, avec dans cette série une incidence d'environ 3%.

Dans notre série les cas de PA médicamenteuses ont été peu sévères, avec un score de Balthazar A dans la quasi-totalité. Les deux principaux médicaments imputés étaient l'azathioprine et l'association paracétamol-codéine. Le premier traitement cité était prescrit dans le cadre de maladie de Crohn, de recto-colite hémorragique et d'hépatite auto-immune. Le deuxième traitement était prescrit pour des douleurs dentaires ou ostéo-articulaires. L'objectif de mise en évidence du médicament comme facteur causal de la pancréatite est de contre-indiquer le traitement au patient pour éviter une PA médicamenteuse de réintroduction.

Dans notre série nous avons retenu la cause alcoolique lors d'une consommation chronique d'alcool. Il s'agissait classiquement de patients proche de 30 ans, pour lesquels une consommation quotidienne a été évaluée à plus 50 grammes d'alcool par jour depuis plusieurs années. Cette dernière est en augmentation en France dans la population jeune, notamment chez les moins de 18 ans, où la consommation a doublé entre 2000 et 2005, restant de loin la substance psychoactive la plus consommée [157]. Le mode de consommation tend à changer avec l'apparition du « binge-drinking » (au moins 5 verres d'alcool standard en une seule occasion) dans cette jeune population ; 56% des garçons de 17 ans avouent l'avoir déjà expérimentés au moins une fois. Les ivresses régulières concerneraient plus de 10% des jeunes de 17 ans, avec un risque d'alcoolodépendance, pouvant être le siège de future pancréatite chronique calcifiante.

Le cannabis est la substance illicite la plus consommée en France. Au total 1,2 millions de français en consomment régulièrement, dont 550 000 de façon quotidienne. Lorsque l'on s'intéresse à la population des 18-25 ans, 14% ont fumé du cannabis au cours du dernier mois, 9% en sont usagers réguliers et 4% usagers quotidiens en 2005 [157].

Des modèles animaux ont été mis au point pour étudier l'impact du cannabis sur le pancréas. Chez le rat, lorsque l'on provoque une pancréatite aiguë par l'injection intra-péritonéale de céruléine, après qu'il ait été stimulé à dose croissante par l'alandamide (un agoniste endogène du récepteur cannabinoïde CB1) mimant l'effet d'une exposition au cannabis, il était constaté une majoration de la lipase, de l'amylase, du taux des molécules pro-inflammatoires IL1 β , de l'œdème et de la sévérité de la pancréatite, ainsi qu'une diminution de la synthèse de l'ADN pancréatique [159]. A contrario, l'administration d'alandamide chez le rat après la stimulation du pancréas par la céruléine, diminuait la sévérité de la pancréatite [160].

De même l'administration d'un antagoniste des récepteurs CB1, AM251, diminuait les anomalies biochimiques et histologiques pancréatiques dans le cadre des pancréatites aiguës induites par la céruléine et la stimulation par l'alandamide [159,161]. Il n'est cependant pas connu la dose seuil potentiellement toxique pour le pancréas, mais le cannabis peut présenter un effet délétère sur cet organe.

Le système endocannabinoïde reste très complexe. Des récepteurs cannabinoïdes CB1 et CB2 sont présents sur l'ensemble du tractus digestif ; il a été démontré un effet bénéfique de la stimulation de ces récepteurs dans les cas d'inflammation gastro-intestinale [159]. Lors d'une poussée de pancréatite, il est constaté une régulation positive des récepteurs cannabinoïdes et

du taux de cannabinoïde endogène dans le pancréas. Après le déclenchement d'une PA par la céruléine, l'administration de HU120 (un agoniste non sélectif des récepteurs CB1 et CB2) permet un contrôle positif sur les douleurs de la pancréatite, une diminution de l'inflammation et de l'atteinte tissulaire sans présenter d'effets neuropsychologiques centraux. A contrario, l'antagonisation de ces récepteurs inverse les effets constatés par HU120. Ainsi il existerait un potentiel thérapeutique des cannabinoïdes, après le déclenchement d'une pancréatite, en supprimant la douleur induite par le PA par réduction de l'inflammation et des lésions pancréatiques en l'absence d'effets indésirables centraux [207].

Les récepteurs CB1 et CB2, lors de leur stimulation, activent entre autres des MAP-kinases p38, qui sont responsables d'événements précoces acinaires par l'induction de cytokines pro-inflammatoires. Lorsque l'on s'intéresse à ces sous-types de récepteurs, chez des souris sauvages ou mutées CB1^{-/-} (suppression des récepteurs CB1) l'administration de HU120 améliore les symptômes de la PA pour ces deux types de souris. Ceci suggère un effet bénéfique médié par le récepteur CB2. En effet le blocage sélectif de CB2 est responsable d'une aggravation des lésions ; alors que la stimulation sélective de ce récepteur après le déclenchement d'une PA chez la souris, atténue les lésions, suggérant que les récepteurs CB2 MAP-kinases dépendants permettent de moduler l'expression des cytokines et réduisent les dommages du pancréas et les complications liées [206].

Par ailleurs il est suggéré que ces récepteurs cannabinoïdes diffèrent leur rôle en fonction du statut inflammatoire pancréatique local. En effet l'imprégnation par un agoniste non-sélectif des récepteurs cannabinoïdes, WIN55-212, avant le déclenchement d'une PA, diminue le seuil d'amylase, l'œdème pancréatique, mais également diminue la production de IL-6 et des monocytes. Alors qu'une imprégnation de WIN55-212 après le déclenchement de la PA, aggrave les lésions pancréatiques. Ainsi le système cannabinoïde du pancréas module les taux de facteurs pro-inflammatoires dans les cellules acineuses pancréatiques exocrines [208].

Le tissu adipeux sous-cutané et viscéral, que l'on pourrait comparer à une glande endocrine, sécrète entre autre, une molécule appelé adiponectine présentant des propriétés anti-inflammatoires qui atténuent la gravité de la PA. Paradoxalement cette molécule est diminuée dans les cas d'obésité, d'où une sévérité des poussées de PA pour cette population de patient. Or le blocage des récepteurs CB1 permet une augmentation de cette molécule. Des travaux sur des souris obèses, démontrent que le blocage des récepteurs CB1 par le rimonabant (antagoniste sélectif) atténue la sévérité de la PA par un mécanisme médié par l'adiponectine [209].

Ces études montrent la complexité du système cannabinoïde dans la PA. Les cannabinoïdes endogènes et exogènes pourraient être impliqués dans la sévérité de la pancréatite, mais il existe un double effet selon la phase de la maladie et du seuil des molécules pro-inflammatoires (protection versus aggravation). L'ensemble de ces mécanismes reste encore flou et complexe.

Dans la littérature au moins 9 cas ont été rapportés de PA induites par le cannabis [154–156,210]. Il s'agit d'une étiologie difficile à mettre en évidence du fait d'une disparition rapide de la substance toxique dans le sang ; de même que la présence de résidus dans les urines pouvant persister plusieurs semaines sans pour autant être le témoin d'une consommation récente et régulière. Il serait intéressant de pouvoir quantifier les résidus cannabinoïdes et ses dérivés dans le sang chez les patients présentant une PA imputable au cannabis. Mais ceci nécessite une large étude prospective (par rapport à la notre), avec la présence d'un groupe contrôle adéquat (PA avec et sans consommation de cannabis), avec information et recueil du consentement pour ce dosage qui n'a pas été prévu à l'inclusion de notre étude.

L'interrogatoire reste l'élément essentiel pour suspecter ce diagnostic, avec cependant une consommation bien souvent non avouée en raison de son caractère illicite et de la peur de réprimande. Dans notre série, peu de cas de PA induites au cannabis ont été rapportés dans le groupe de plus de 35 ans. Ceci est probablement dû à une sous-estimation, par non avoué au praticien et l'absence d'interrogatoire précis dans ce sens. Dans le groupe des moins de 35 ans, un interrogatoire poussé et multiples fois renouvelés a permis de retrouver une consommation parfois massive de cannabis. Dans cette série, il en ressort un profil commun pour les patients présentant une PA imputable au cannabis : un âge inférieur à 30 ans, l'absence de consommation chronique d'alcool, une consommation chronique de cannabis (supérieure à 3 ans) et une augmentation récente de la consommation de cannabis (évaluée par l'argent dépensé, le type et la fréquence de la consommation).

Cette étiologie doit être posée avec prudence après avoir éliminé les autres causes plus fréquentes et validées de pancréatite. Il y aurait tout de même un intérêt au vu des résultats chez l'animal de prêter attention à ce facteur, d'autant qu'il s'agit d'une substance de plus en plus consommée, responsable d'effets neuropsychiatriques non négligeables. Il serait intéressant dans de plus larges études d'évaluer l'impact du cannabis sur la poussée, avant et durant la phase aiguë. Une prise en charge addictologique est essentielle afin d'éviter la récurrence, de même que la suppression de tout cofacteur de pancréatite.

Dans notre étude le bilan d'investigation de deuxième ligne comprenait la réalisation, entre autre, de deux examens d'imagerie différents : une cholangio-pancreato-IRM et une échocendoscopie haute. Ces examens ont permis de diagnostiquer des pancréatites biliaires, auto-immunes et tumorales (TIPMP) chez les jeunes adultes. Dans notre série tous ces diagnostics ont été posés par la CP-IRM, non confirmés systématiquement par l'EUS. Cette dernière, n'a posé aucun diagnostic qui n'aurait été révélé par la CP-IRM.

Dans une récente étude de notre centre, il avait été démontré que l'association de ces deux techniques d'imagerie dans le cadre de PA idiopathique de l'adulte tout âge confondu, permettait de poser un diagnostic étiologique dans près de 50% des cas. Le rendement diagnostique de l'EUS était supérieur à la CP-IRM (29 vs 10,5%) [166]. L'EUS diagnostiquant plus fréquemment des causes biliaires [211,212] alors que la CP-IRM diagnostique plutôt des anomalies pancréatiques tels que les TIPMP ou des pancréatites chroniques [213,214].

Lorsque l'on étudie les recommandations américaines dans le cadre des PA idiopathiques, l'IAP/APA recommande la réalisation première de l'EUS à la recherche de micro-lithiases, néoplasies ou pancréatites chroniques [8]. C'est seulement en cas de négativité de cet examen que la CP-IRM trouve sa place dans le bilan étiologique.

L'EUS reste un examen sûr en terme de morbi-mortalité [215], mais elle implique la réalisation d'une anesthésie générale et apparait comme plus invasive par rapport à la CP-IRM. Bien que nos effectifs soient faibles, l'EUS n'a pas permis d'apporter d'information qui n'aurait été donnée par la CP-IRM. Nous pouvons remettre en question l'intérêt de cet examen dans le cadre du bilan étiologique des PA idiopathiques chez les sujets jeunes.

5. Conclusion

Notre étude est le premier travail érigeant le profil des pancréatites aiguës des jeunes adultes de moins de 35 ans. La répartition des étiologies n'est pas superposable à celle des adultes de plus de 35 ans, impliquant un raisonnement diagnostique différent.

Bien que le bilan d'investigation étiologique reste superposable à celui de l'adulte dans les grandes lignes, il pourrait impliquer la réalisation de tests génétiques de façon plus précoce sans attendre les récurrences.

La réalisation de l'écho-endoscopie dans le bilan de deuxième ligne reste discutable au vu des résultats de notre étude, évitant un examen sous anesthésie générale ; posant ainsi l'indication de la CP-IRM seule.

La notion de cannabis comme facteur déclenchant de pancréatite aiguë reste à confirmer mais apparaît comme un facteur étiologique non négligeable, qui pourrait faire l'objet d'études plus poussées avec notamment la réalisation de dosage sanguin.

Enfin nos résultats, bien que sur des effectifs faibles, impliquent un changement dans la prise en charge du bilan étiologique pour les patients de moins de 35 ans, avec la nécessité de confirmation par des cohortes plus grandes.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;62:102–11.
- [2] Isenmann R, Büchler M, Uhl W, Malfertheiner P, Martini M, Beger HG. Pancreatic necrosis: an early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas* 1993;8:358–61.
- [3] Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis: value of CT in establishing prognosis. *Radiology* 1990;174:331–6.
- [4] Frossard J-L, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371:143–52.
- [5] Hashimoto D, Ohmuraya M, Hirota M, Yamamoto A, Suyama K, Ida S, et al. Involvement of autophagy in trypsinogen activation within the pancreatic acinar cells. *J Cell Biol* 2008;181:1065–72.
- [6] Pandol SJ, Saluja AK, Imrie CW, Banks PA. Acute pancreatitis: bench to the bedside. *Gastroenterology* 2007;132:1127–51.
- [7] Poch B, Gansauge F, Rau B, Wittel U, Gansauge S, Nüssler AK, et al. The role of polymorphonuclear leukocytes and oxygen-derived free radicals in experimental acute pancreatitis: mediators of local destruction and activators of inflammation. *FEBS Lett* 1999;461:268–72.
- [8] 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 AI* 2013;13:e1–15.
- [9] Société Nationale Française de Gastro-Entérologie. [Consensus conference: acute pancreatitis]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2001;25:177–92.
- [10] Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology* 2013;144:1252–61.
- [11] Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas* 2010;39:5–8.
- [12] Peery AF, Dellon ES, Lund J, Crockett SD, McGowan CE, Bulsiewicz WJ, et al. Burden of gastrointestinal disease in the United States: 2012 update. *Gastroenterology* 2012;143:1179–1187.e1–3.
- [13] Petrov MS, Shanbhag S, Chakraborty M, Phillips ARJ, Windsor JA. Organ failure and infection of pancreatic necrosis as determinants of mortality in patients with acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:813–20.
- [14] Chang K, Lu W, Zhang K, Jia S, Li F, Wang F, et al. Rapid urinary trypsinogen-2 test in the early diagnosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Clin Biochem* 2012;45:1051–6.
- [15] Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2011;9:1098–103.
- [16] Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, 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;104:710–5.
- [17] Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2002;89:298–302.
- [18] Johnson CD, Abu-Hilal M. Persistent organ failure during the first week as a marker of fatal outcome in acute pancreatitis. *Gut* 2004;53:1340–4.

- [19] Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg* 2006;93:738–44.
- [20] Malka D, Rosa-Hézode I. [Positive and etiological diagnosis of acute pancreatitis]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2001;25:153–168.
- [21] Bournet B, Otal P, Escourrou J, Buscail L. Pancréatite aiguë : diagnostic, pronostic et traitement. *EMC - Hépatologie* 2011;6:1–16.
- [22] Frossard JL, Hadengue A. [Acute pancreatitis: new physiopathological concepts]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2001;25:164–76.
- [23] Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994;89:1863–6.
- [24] Blamey SL, Osborne DH, Gilmour WH, O'Neill J, Carter DC, Imrie CW. The early identification of patients with gallstone associated pancreatitis using clinical and biochemical factors only. *Ann Surg* 1983;198:574–8.
- [25] Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, Pariente A, Thévenot T, Frossard JL, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound: multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2005;5:450–6.
- [26] Ammori BJ, Boreham B, Lewis P, Roberts SA. The biochemical detection of biliary etiology of acute pancreatitis on admission: a revisit in the modern era of biliary imaging. *Pancreas* 2003;26:e32–35.
- [27] Barlow AD, Haqq J, McCormack D, Metcalfe MS, Dennison AR, Garcea G. The role of magnetic resonance cholangiopancreatography in the management of acute gallstone pancreatitis. *Ann R Coll Surg Engl* 2013;95:503–6.
- [28] Palazzo L, Girollet PP, Salmeron M, Silvain C, Roseau G, Canard JM, et al. Value of endoscopic ultrasonography in the diagnosis of common bile duct stones: comparison with surgical exploration and ERCP. *Gastrointest Endosc* 1995;42:225–31.
- [29] United Kingdom guidelines for the management of acute pancreatitis. British Society of Gastroenterology. *Gut* 1998;42 Suppl 2:S1–13.
- [30] Hammarström LE, Stridbeck H, Ihse I. Effect of endoscopic sphincterotomy and interval cholecystectomy on late outcome after gallstone pancreatitis. *Br J Surg* 1998;85:333–6.
- [31] Welbourn CR, Beckly DE, Eyre-Brook IA. Endoscopic sphincterotomy without cholecystectomy for gall stone pancreatitis. *Gut* 1995;37:119–20.
- [32] Van Baal MC, Besselink MG, Bakker OJ, van Santvoort HC, Schaapherder AF, Nieuwenhuijs VB, et al. Timing of cholecystectomy after mild biliary pancreatitis: a systematic review. *Ann Surg* 2012;255:860–6.
- [33] Rosmorduc O, Hermelin B, Poupon R. MDR3 gene defect in adults with symptomatic intrahepatic and gallbladder cholesterol cholelithiasis. *Gastroenterology* 2001;120:1459–67.
- [34] Poupon R, Barbu V, Chamouard P, Wendum D, Rosmorduc O, Housset C. Combined features of low phospholipid-associated cholelithiasis and progressive familial intrahepatic cholestasis 3. *Liver Int Off J Int Assoc Study Liver* 2010;30:327–31.
- [35] Sarles H. Alcohol and the pancreas. *Ann N Y Acad Sci* 1975;252:171–82.
- [36] Frossard JL, Hadengue A. [Acute pancreatitis: new physiopathological concepts]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2001;25:164–76.
- [37] Singh M, LaSure MM, Bockman DE. Pancreatic acinar cell function and morphology in rats chronically fed an ethanol diet. *Gastroenterology* 1982;82:425–34.
- [38] Irving HM, Samokhvalov AV, Rehm J. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis. *JOP J Pancreas* 2009;10:387–92.

- [39] Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, et al. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012;44:1349–54.
- [40] Takeyama Y. Long-term prognosis of acute pancreatitis in Japan. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7:S15–17.
- [41] Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, Järvinen S, Rätty S, Sand J. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848–55.
- [42] Lankisch PG, Dröge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995;37:565–7.
- [43] Davidoff F, Tishler S, Rosoff C. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with oral contraceptive therapy. *N Engl J Med* 1973;289:552–5.
- [44] Elisaf MS, Nakou K, Liamis G, Pavlidis NA. Tamoxifen-induced severe hypertriglyceridemia and pancreatitis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol ESMO* 2000;11:1067–9.
- [45] Perry RC, Cushing HE, Deeg MA, Prince MJ. Ritonavir, triglycerides, and pancreatitis. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am* 1999;28:161–2.
- [46] McCarter TL, Chen YK. Marked hyperlipidemia and pancreatitis associated with isotretinoin therapy. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1855–8.
- [47] Waele BD, Smitz J, Willems G. Recurrent pancreatitis secondary to hypercalcemia following vitamin D poisoning. *Pancreas* 1989;4:378–80.
- [48] Flamenbaum M, Abergel A, Marcato N, Zénut M, Kémény JL, Cassan P. [Regressive fulminant hepatitis, acute pancreatitis and renal insufficiency after taking ketoprofen]. *Gastroentérologie Clin Biol* 1998;22:975–6.
- [49] Sugerman HJ. Sulindac-induced acute pancreatitis mimicking gallstone pancreatitis. *Am Surg* 1989;55:536–8.
- [50] Bateson MC, Maclean D, Ross PE, Bouchier IA. Clofibrate therapy and gallstone induction. *Am J Dig Dis* 1978;23:623–8.
- [51] Fredenrich A, Sosset C, Bernard JL, Sadoul JL, Freychet P. Acute pancreatitis after short-term octreotide. *Lancet* 1991;338:52–3.
- [52] Zinberg J, Chernaik R, Coman E, Rosenblatt R, Brandt LJ. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1251–4.
- [53] Biour M, Delcenserie R, Grangé JD, Weissenburger J. [Drug-induced pancreatitis. First updated edition of the bibliographic database of acute pancreatitis and related drugs]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2001;25:1S22–27.
- [54] Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Pancreatic duct abnormalities and pancreatic function in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:517–23.
- [55] Floyd A, Pedersen L, Nielsen GL, Thorlacius-Ussing O, Sorensen HT. Risk of acute pancreatitis in users of azathioprine: a population-based case-control study. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1305–8.
- [56] Haber CJ, Meltzer SJ, Present DH, Korelitz BI. Nature and course of pancreatitis caused by 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1986;91:982–6.
- [57] Fernández J, Sala M, Panés J, Feu F, Navarro S, Terés J. Acute pancreatitis after long-term 5-aminosalicylic acid therapy. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2302–3.
- [58] Levine RA, McGuire RF. Corticosteroid-induced pancreatitis: a case report demonstrating recurrence with rechallenge. *Am J Gastroenterol* 1988;83:1161–4.

- [59] Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134–9.
- [60] Lindkvist B, Appelros S, Regnér S, Manjer J. A prospective cohort study on risk of acute pancreatitis related to serum triglycerides, cholesterol and fasting glucose. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2012;12:317–24.
- [61] Durrington P. Dyslipidaemia. *Lancet* 2003;362:717–31.
- [62] Stone NJ. Secondary causes of hyperlipidemia. *Med Clin North Am* 1994;78:117–41.
- [63] Fortson MR, Freedman SN, Webster PD. Clinical assessment of hyperlipidemic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1995;90:2134–9.
- [64] Jin J, Yu Y-H, Zhong M, Zhang G-W. Analyzing and identifying risk factors for acute pancreatitis with different etiologies in pregnancy. *J Matern-Fetal Neonatal Med Off J Eur Assoc Perinat Med Fed Asia Ocean Perinat Soc Int Soc Perinat Obstet* 2014:1–5.
- [65] Truninger K, Schmid PA, Hoffmann MM, Bertschinger P, Ammann RW. Recurrent acute and chronic pancreatitis in two brothers with familial chylomicronemia syndrome. *Pancreas* 2006;32:215–9.
- [66] Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Bulut K, Horn T, Lebert R, et al. Pancreatitis risk in primary hyperparathyroidism: relation to mutations in the SPINK1 trypsin inhibitor (N34S) and the cystic fibrosis gene. *Am J Gastroenterol* 2008;103:368–74.
- [67] Felderbauer P, Karakas E, Fendrich V, Lebert R, Bartsch DK, Bulut K. Multifactorial genesis of pancreatitis in primary hyperparathyroidism: evidence for “protective” (PRSS2) and “destructive” (CTRC) genetic factors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes Off J Ger Soc Endocrinol Ger Diabetes Assoc* 2011;119:26–9.
- [68] Khoo TK, Vege SS, Abu-Lebdeh HS, Ryu E, Nadeem S, Wermers RA. Acute pancreatitis in primary hyperparathyroidism: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2115–8.
- [69] Kanno A, Nishimori I, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Kuriyama S, et al. Nationwide epidemiological survey of autoimmune pancreatitis in Japan. *Pancreas* 2012;41:835–9.
- [70] Sah RP, Pannala R, Chari ST, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Prevalence, diagnosis, and profile of autoimmune pancreatitis presenting with features of acute or chronic pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2010;8:91–6.
- [71] Sadr-Azodi O, Sanders DS, Murray JA, Ludvigsson JF. Patients with celiac disease have an increased risk for pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2012;10:1136–1142.e3.
- [72] Sugumar A, Chari ST. Autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1368–73.
- [73] Rebours V, Lévy P. [The two types of auto-immune pancreatitis]. *Presse Médicale Paris Fr* 1983 2012;41:580–92.
- [74] Ichimura T, Kondo S, Ambo Y, Hirano S, Ohmi M, Okushiba S, et al. Primary sclerosing cholangitis associated with autoimmune pancreatitis. *Hepatogastroenterology* 2002;49:1221–4.
- [75] Sah RP, Chari ST, Pannala R, Sugumar A, Clain JE, Levy MJ, et al. Differences in clinical profile and relapse rate of type 1 versus type 2 autoimmune pancreatitis. *Gastroenterology* 2010;139:140–148; quiz e12–13.
- [76] Kawa S, Ota M, Yoshizawa K, Horiuchi A, Hamano H, Ochi Y, et al. HLA DRB10405-DQB10401 haplotype is associated with autoimmune pancreatitis in the Japanese population. *Gastroenterology* 2002;122:1264–9.
- [77] Zamboni G, Lüttges J, Capelli P, Frulloni L, Cavallini G, Pederzoli P, et al. Histopathological features of diagnostic and clinical relevance in autoimmune

- pancreatitis: a study on 53 resection specimens and 9 biopsy specimens. *Virchows Arch Int J Pathol* 2004;445:552–63.
- [78] Deshpande V, Gupta R, Sainani N, Sahani DV, Virk R, Ferrone C, et al. Subclassification of autoimmune pancreatitis: a histologic classification with clinical significance. *Am J Surg Pathol* 2011;35:26–35.
- [79] Ravi K, Chari ST, Vege SS, Sandborn WJ, Smyrk TC, Loftus EV. Inflammatory bowel disease in the setting of autoimmune pancreatitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:1326–30.
- [80] Maruyama M, Watanabe T, Kanai K, Oguchi T, Muraki T, Hamano H, et al. International Consensus Diagnostic Criteria for Autoimmune Pancreatitis and Its Japanese Amendment Have Improved Diagnostic Ability over Existing Criteria. *Gastroenterol Res Pract* 2013;2013:456965.
- [81] Ghazale A, Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of autoimmune pancreatitis and in distinguishing it from pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1646–53.
- [82] Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732–8.
- [83] Bodily KD, Takahashi N, Fletcher JG, Fidler JL, Hough DM, Kawashima A, et al. Autoimmune pancreatitis: pancreatic and extrapancreatic imaging findings. *AJR Am J Roentgenol* 2009;192:431–7.
- [84] Kawamoto S, Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis): evaluation with multidetector CT. *Radiogr Rev Publ Radiol Soc N Am Inc* 2008;28:157–70.
- [85] Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging features. *Radiology* 2004;233:345–52.
- [86] Carbognin G, Girardi V, Biasiutti C, Camera L, Manfredi R, Frulloni L, et al. Autoimmune pancreatitis: imaging findings on contrast-enhanced MR, MRCP and dynamic secretin-enhanced MRCP. *Radiol Med (Torino)* 2009;114:1214–31.
- [87] Levy MJ, Smyrk TC, Takahashi N, Zhang L, Chari ST. Idiopathic duct-centric pancreatitis: disease description and endoscopic ultrasonography-guided trucut biopsy diagnosis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2011;11:76–80.
- [88] Kamisawa T, Shimosegawa T, Okazaki K, Nishino T, Watanabe H, Kanno A, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009;58:1504–7.
- [89] Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, et al. Diagnosis of autoimmune pancreatitis: the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2006;4:1010–1016; quiz 934.
- [90] Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, et al. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008;134:706–15.
- [91] Minato Y, Kamisawa T, Tabata T, Hara S, Kuruma S, Chiba K, et al. Pancreatic cancer causing acute pancreatitis: a comparative study with cancer patients without pancreatitis and pancreatitis patients without cancer. *J Hepato-Biliary-Pancreat Sci* 2013.
- [92] Rebours V. [Acute pancreatitis: An overview of the management.]. *Rev Med Interne Fondee Par Soc Natl Francaise Med Interne* 2014.
- [93] Gonoï W, Akai H, Hagiwara K, Akahane M, Hayashi N, Maeda E, et al. Pancreas divisum as a predisposing factor for chronic and recurrent idiopathic pancreatitis: initial in vivo survey. *Gut* 2011;60:1103–8.

- [94] Bertin C, Pelletier A-L, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, et al. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012;107:311–7.
- [95] Jarry J, Wagner T, Rault A, Sa Cunha A, Collet D. Annular pancreas: a rare cause of acute pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2011;12:155–7.
- [96] Helm JF, Venu RP, Geenen JE, Hogan WJ, Dodds WJ, Toouli J, et al. Effects of morphine on the human sphincter of Oddi. *Gut* 1988;29:1402–7.
- [97] Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58:97–103.
- [98] Le Bodic L, Bignon JD, Raguénès O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996;5:549–54.
- [99] Whitcomb DC, Preston RA, Aston CE, Sossenheimer MJ, Barua PS, Zhang Y, et al. A gene for hereditary pancreatitis maps to chromosome 7q35. *Gastroenterology* 1996;110:1975–80.
- [100] Chen JM, Piepoli Bis A, Le Bodic L, Ruzsniowski P, Robaszkiewicz M, Deprez PH, et al. Mutational screening of the cationic trypsinogen gene in a large cohort of subjects with idiopathic chronic pancreatitis. *Clin Genet* 2001;59:189–93.
- [101] Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141–5.
- [102] Grocock CJ, Rebours V, Delhaye MN, Andrén-Sandberg A, Weiss FU, Mountford R, et al. The variable phenotype of the p.A16V mutation of cationic trypsinogen (PRSS1) in pancreatitis families. *Gut* 2010;59:357–63.
- [103] Teich N, Le Maréchal C, Kukor Z, Caca K, Witzigmann H, Chen J-M, et al. Interaction between trypsinogen isoforms in genetically determined pancreatitis: mutation E79K in cationic trypsin (PRSS1) causes increased transactivation of anionic trypsinogen (PRSS2). *Hum Mutat* 2004;23:22–31.
- [104] Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682–707.
- [105] Kimura S, Okabayashi Y, Inushima K, Yutsudo Y, Kasuga M. Polymorphism of cystic fibrosis gene in Japanese patients with chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:2007–12.
- [106] Creighton J, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley R. Mutations of the cationic trypsinogen gene in patients with chronic pancreatitis. *Lancet* 1999;354:42–3.
- [107] Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb DC. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000;84:565–73.
- [108] Efthimiou E, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR, Brentnall TA. Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut* 2001;48:143–7.
- [109] Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2004;2:252–61.
- [110] Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Raguénès O, Quere I, Férec C. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1061–4.
- [111] Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000;25:213–6.

- [112] Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill AP, Finch R, Hart PS, Neoptolemos J, et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615–23.
- [113] Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, et al. The N34S mutation of SPINK1 (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002;50:675–81.
- [114] Witt H, Luck W, Becker M, Böhmig M, Kage A, Truninger K, et al. Mutation in the SPINK1 trypsin inhibitor gene, alcohol use, and chronic pancreatitis. *JAMA J Am Med Assoc* 2001;285:2716–7.
- [115] Witt H, Hennies HC, Becker M. SPINK1 mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1060–1.
- [116] Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Mani KR, Bhaskar S, Rao GV, et al. Absence of PRSS1 mutations and association of SPINK1 trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut* 2004;53:723–8.
- [117] Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk: relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001;121:1310–9.
- [118] Welsh MJ, Smith AE. Molecular mechanisms of CFTR chloride channel dysfunction in cystic fibrosis. *Cell* 1993;73:1251–4.
- [119] Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989;245:1066–73.
- [120] Qu BH, Strickland E, Thomas PJ. Cystic fibrosis: a disease of altered protein folding. *J Bioenerg Biomembr* 1997;29:483–90.
- [121] Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998;132:589–95.
- [122] Gooding I, Bradley E, Puleston J, Gyi K-M, Hodson M, Westaby D. Symptomatic pancreatitis in patients with cystic fibrosis. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1519–23.
- [123] Durie PR. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N Engl J Med* 1998;339:687–8.
- [124] Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui L-C, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002;123:1857–64.
- [125] Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:645–52.
- [126] Szmola R, Sahin-Tóth M. Chymotrypsin C (caldecrin) promotes degradation of human cationic trypsin: identity with Rinderknecht's enzyme Y. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:11227–32.
- [127] Rosendahl J, Witt H, Szmola R, Bhatia E, Ozsvári B, Landt O, et al. Chymotrypsin C (CTRC) variants that diminish activity or secretion are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2008;40:78–82.
- [128] Deniel C, Coton T, Brardjanian S, Guisset M, Nicand E, Simon F. Acute pancreatitis: a rare complication of acute hepatitis E. *J Clin Virol Off Publ Pan Am Soc Clin Virol* 2011;51:202–4.
- [129] Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2292–5.
- [130] Jain P, Nijhawan S, Rai RR, Nepalia S, Mathur A. Acute pancreatitis in acute viral hepatitis. *World J Gastroenterol WJG* 2007;13:5741–4.

- [131] Andriulli A, Loperfido S, Napolitano G, Niro G, Valvano MR, Spirito F, et al. Incidence rates of post-ERCP complications: a systematic survey of prospective studies. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1781–8.
- [132] Masci E, Mariani A, Curioni S, Testoni PA. Risk factors for pancreatitis following endoscopic retrograde cholangiopancreatography: a meta-analysis. *Endoscopy* 2003;35:830–4.
- [133] Freeman ML, Nelson DB, Sherman S, Haber GB, Herman ME, Dorsher PJ, et al. Complications of endoscopic biliary sphincterotomy. *N Engl J Med* 1996;335:909–18.
- [134] De Palma GD. Endoscopic papillectomy: indications, techniques, and results. *World J Gastroenterol WJG* 2014;20:1537–43.
- [135] Baron TH, Harewood GC. Endoscopic balloon dilation of the biliary sphincter compared to endoscopic biliary sphincterotomy for removal of common bile duct stones during ERCP: a metaanalysis of randomized, controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2004;99:1455–60.
- [136] Wehrmann T, Stergiou N, Schmitt T, Dietrich CF, Seifert H. Reduced risk for pancreatitis after endoscopic microtransducer manometry of the sphincter of Oddi: a randomized comparison with the perfusion manometry technique. *Endoscopy* 2003;35:472–7.
- [137] Dumonceau J-M, Andriulli A, Deviere J, Mariani A, Rigaux J, Baron TH, et al. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline: prophylaxis of post-ERCP pancreatitis. *Endoscopy* 2010;42:503–15.
- [138] Chahal P, Tarnasky PR, Petersen BT, Topazian MD, Levy MJ, Gostout CJ, et al. Short 5Fr vs long 3Fr pancreatic stents in patients at risk for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2009;7:834–9.
- [139] Freeman ML, Overby C, Qi D. Pancreatic stent insertion: consequences of failure and results of a modified technique to maximize success. *Gastrointest Endosc* 2004;59:8–14.
- [140] Elmunzer BJ, Waljee AK, Elta GH, Taylor JR, Fehmi SMA, Higgins PDR. A meta-analysis of rectal NSAIDs in the prevention of post-ERCP pancreatitis. *Gut* 2008;57:1262–7.
- [141] Shao L-M, Chen Q-Y, Chen M-Y, Cai J-T. Nitroglycerin in the prevention of post-ERCP pancreatitis: a meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2010;55:1–7.
- [142] Rätty S, Sand J, Pulkkinen M, Matikainen M, Nordback I. Post-ERCP pancreatitis: reduction by routine antibiotics. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2001;5:339–345; discussion 345.
- [143] Z'graggen K, Aronsky D, Maurer CA, Klaiber C, Baer HU. Acute postoperative pancreatitis after laparoscopic cholecystectomy. Results of the Prospective Swiss Association of Laparoscopic and Thoracoscopic Surgery Study. *Arch Surg Chic Ill* 1960 1997;132:1026–1030; discussion 1031.
- [144] Kumaravel A, Zelisko A, Schauer P, Lopez R, Kroh M, Stevens T. Acute Pancreatitis in Patients After Bariatric Surgery: Incidence, Outcomes, and Risk Factors. *Obes Surg* 2014.
- [145] Rattner DW, Gu ZY, Vlahakes GJ, Warshaw AL. Hyperamylasemia after cardiac surgery. Incidence, significance, and management. *Ann Surg* 1989;209:279–83.
- [146] Fernández-Cruz L, Targarona EM, Cugat E, Alcaraz A, Oppenheimer F. Acute pancreatitis after renal transplantation. *Br J Surg* 1989;76:1132–5.
- [147] He Z, Tonb DJF, Dabney KW, Miller F, Shah SA, Brenn BR, et al. Cytokine release, pancreatic injury, and risk of acute pancreatitis after spinal fusion surgery. *Dig Dis Sci* 2004;49:143–9.

- [148] Johnson DE. Retroperitoneal lymphadectomy: indications, complications and expectations. *Recent Results Cancer Res Fortschritte Krebsforsch Prog Dans Rech Sur Cancer* 1977;221–30.
- [149] Ko CW, Gooley T, Schoch HG, Myerson D, Hackman RC, Shulman HM, et al. Acute pancreatitis in marrow transplant patients: prevalence at autopsy and risk factor analysis. *Bone Marrow Transplant* 1997;20:1081–6.
- [150] Lévy P, Menzelxhiu A, Paillot B, Bretagne JF, Fléjou JF, Bernades P. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;105:905–9.
- [151] Stawicki SP, Schwab CW. Pancreatic trauma: demographics, diagnosis, and management. *Am Surg* 2008;74:1133–45.
- [152] Debi U, Kaur R, Prasad KK, Sinha SK, Sinha A, Singh K. Pancreatic trauma: a concise review. *World J Gastroenterol WJG* 2013;19:9003–11.
- [153] Lankisch PG, Weber-Dany B, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Frequency and severity of acute pancreatitis in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc* 2008;23:1401–5.
- [154] Bournet B, Buscail L. [Cannabis: a rare cause of acute pancreatitis]. *Gastroentérologie Clin Biol* 2008;32:922–3.
- [155] Belze O, Legras A, Ehrmann S, Garot D, Perrotin D. Cannabis-induced acute pancreatitis. *Am J Emerg Med* 2011;29:131.e3–4.
- [156] Wargo KA, Geveden BN, McConnell VJ. Cannabinoid-induced pancreatitis: a case series. *JOP J Pancreas* 2007;8:579–83.
- [157] FNORS M de la S, de la Jeunesse et des Sports. Les addictions dans les régions de France 2007.
- [158] Kumar RN, Chambers WA, Pertwee RG. Pharmacological actions and therapeutic uses of cannabis and cannabinoids. *Anaesthesia* 2001;56:1059–68.
- [159] Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Dembiński M, Cieszkowski J, Pawlik WW, et al. Cannabinoids in acute gastric damage and pancreatitis. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc* 2006;57 Suppl 5:137–54.
- [160] Dembiński A, Warzecha Z, Ceranowicz P, Warzecha AM, Pawlik WW, Dembiński M, et al. Dual, time-dependent deleterious and protective effect of anandamide on the course of cerulein-induced acute pancreatitis. Role of sensory nerves. *Eur J Pharmacol* 2008;591:284–92.
- [161] Matsuda K, Mikami Y, Takeda K, Fukuyama S, Egawa S, Sunamura M, et al. The cannabinoid 1 receptor antagonist, AM251, prolongs the survival of rats with severe acute pancreatitis. *Tohoku J Exp Med* 2005;207:99–107.
- [162] Andriulli A, Botteri E, Almasio PL, Vantini I, Uomo G, Maisonneuve P, et al. Smoking as a cofactor for causation of chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Pancreas* 2010;39:1205–10.
- [163] Luaces-Regueira M, Iglesias-García J, Lindkvist B, Castiñeira-Alvariño M, Nieto-García L, Lariño-Noia J, et al. Smoking as a risk factor for complications in chronic pancreatitis. *Pancreas* 2014;43:275–80.
- [164] Hong S, Qiwen B, Ying J, Wei A, Chaoyang T. Body mass index and the risk and prognosis of acute pancreatitis: a meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:1136–43.
- [165] Draganov P, Forsmark CE. “Idiopathic” pancreatitis. *Gastroenterology* 2005;128:756–63.
- [166] Thevenot A, Bournet B, Otal P, Canevet G, Moreau J, Buscail L. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2013;58:2361–8.

- [167] Park AJ, Latif SU, Ahmad MU, Bultron G, Orabi AI, Bhandari V, et al. A comparison of presentation and management trends in acute pancreatitis between infants/toddlers and older children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:167–70.
- [168] Meyer A, Coffey MJ, Oliver MR, Ooi CY. Contrasts and comparisons between childhood and adult onset acute pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2013;13:429–35.
- [169] Werlin SL, Kugathasan S, Frautschy BC. Pancreatitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;37:591–5.
- [170] Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Crameri J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children’s Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1313–6.
- [171] Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:262–70.
- [172] Petrov MS, Correia MITD, Windsor JA. Nasogastric tube feeding in predicted severe acute pancreatitis. A systematic review of the literature to determine safety and tolerance. *JOP J Pancreas* 2008;9:440–8.
- [173] Gardner TB, Vege SS, Chari ST, Petersen BT, Topazian MD, Clain JE, et al. Faster rate of initial fluid resuscitation in severe acute pancreatitis diminishes in-hospital mortality. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI* 2009;9:770–6.
- [174] Sánchez-Ramírez CA, Larrosa-Haro A, Flores-Martínez S, Sánchez-Corona J, Villa-Gómez A, Macías-Rosales R. Acute and recurrent pancreatitis in children: etiological factors. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 2007;96:534–7.
- [175] Jacobson BC, Vander Vliet MB, Hughes MD, Maurer R, McManus K, Banks PA. A prospective, randomized trial of clear liquids versus low-fat solid diet as the initial meal in mild acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2007;5:946–951; quiz 886.
- [176] Forsmark CE, Baillie J. [AGA Institute technical review on acute pancreatitis]. *Rev Gastroenterol México* 2007;72:257–85.
- [177] Van Geenen EJM, van der Peet DL, Mulder CJJ, Cuesta MA, Bruno MJ. Recurrent acute biliary pancreatitis: the protective role of cholecystectomy and endoscopic sphincterotomy. *Surg Endosc* 2009;23:950–6.
- [178] Lopez MJ. The changing incidence of acute pancreatitis in children: a single-institution perspective. *J Pediatr* 2002;140:622–4.
- [179] Sutherland I, Ledder O, Crameri J, Nydegger A, Catto-Smith A, Cain T, et al. Pancreatic trauma in children. *Pediatr Surg Int* 2010;26:1201–6.
- [180] Kandula L, Lowe ME. Etiology and outcome of acute pancreatitis in infants and toddlers. *J Pediatr* 2008;152:106–110, 110.e1.
- [181] Pezzilli R, Morselli-Labate AM, Castellano E, Barbera C, Corrao S, Di Prima L, et al. Acute pancreatitis in children. An Italian multicentre study. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver* 2002;34:343–8.
- [182] El-Sayed R, El-Karaksy H. Acute pancreatitis complicating acute hepatitis A virus infection. *Arab J Gastroenterol Off Publ Pan-Arab Assoc Gastroenterol* 2012;13:184–5.
- [183] Lopez Morante A, Rodriguez de Lope C, San Miguel G, Pons Romero F. Acute pancreatitis in hepatitis A infection. *Postgrad Med J* 1986;62:407–8.
- [184] Mishra A, Saigal S, Gupta R, Sarin SK. Acute pancreatitis associated with viral hepatitis: a report of six cases with review of literature. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2292–5.
- [185] Thapa R, Biswas B, Mallick D, Ghosh A. Acute pancreatitis--complicating hepatitis E virus infection in a 7-year-old boy with glucose 6 phosphate dehydrogenase deficiency. *Clin Pediatr (Phila)* 2009;48:199–201.

- [186] Kang S-J, Yoon K-H, Hwang J-B. Epstein-barr virus infection with acute pancreatitis associated with cholestatic hepatitis. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2013;16:61–4.
- [187] Giordano S, Serra G, Dones P, Di Gangi M, Failla MC, Iaria C, et al. Acute pancreatitis in children and rotavirus infection. Description of a case and minireview. *New Microbiol* 2013;36:97–101.
- [188] Niemann TH, Trigg ME, Winick N, Penick GD. Disseminated adenoviral infection presenting as acute pancreatitis. *Hum Pathol* 1993;24:1145–8.
- [189] Franco J, Fernandes R, Oliveira M, Alves AD, Braga M, Soares I, et al. Acute pancreatitis associated with varicella infection in an immunocompetent child. *J Paediatr Child Health* 2009;45:547–8.
- [190] Kennedy JD, Talbot IC, Tanner MS. Severe pancreatitis and fatty liver progressing to cirrhosis associated with Coxsackie B4 infection in a three year old with alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:336–9.
- [191] al-Abassi A. Acute pancreatitis associated with *Mycoplasma pneumoniae*: a case report of missed diagnosis. *Med Princ Pract Int J Kuwait Univ Health Sci Cent* 2002;11:112–5.
- [192] Ohkusu K, Nakamura A, Horie H, Udagawa A. Fatal sepsis associated with acute pancreatitis caused by *Moraxella catarrhalis* in a child. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:914–5.
- [193] Tsuang W, Navaneethan U, Ruiz L, Palascak JB, Gelrud A. Hypertriglyceridemic pancreatitis: presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009;104:984–91.
- [194] Whitcomb DC. Genetic aspects of pancreatitis. *Annu Rev Med* 2010;61:413–24.
- [195] Choudari CP, Lehman GA, Sherman S. Pancreatitis and cystic fibrosis gene mutations. *Gastroenterol Clin North Am* 1999;28:543–549, vii–viii.
- [196] Lucidi V, Alghisi F, Dall’Oglio L, D’Apice MR, Monti L, De Angelis P, et al. The etiology of acute recurrent pancreatitis in children: a challenge for pediatricians. *Pancreas* 2011;40:517–21.
- [197] Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:261–5.
- [198] Park A, Latif SU, Shah AU, Tian J, Werlin S, Hsiao A, et al. Changing referral trends of acute pancreatitis in children: A 12-year single-center analysis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;49:316–22.
- [199] Weizman Z, Durie PR. Acute pancreatitis in childhood. *J Pediatr* 1988;113:24–9.
- [200] Wang G-J, Gao C-F, Wei D, Wang C, Ding S-Q. Acute pancreatitis: etiology and common pathogenesis. *World J Gastroenterol WJG* 2009;15:1427–30.
- [201] Joergensen M, Brusgaard K, Crüger DG, Gerdes A-M, de Muckadell OBS. Incidence, prevalence, etiology, and prognosis of first-time chronic pancreatitis in young patients: a nationwide cohort study. *Dig Dis Sci* 2010;55:2988–98.
- [202] LaRusch J, Solomon S, Whitcomb DC. Pancreatitis Overview. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Bird TD, Dolan CR, Fong C-T, et al., editors. *GeneReviews*(®), Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
- [203] Morinville VD, Lowe ME, Ahuja M, Barth B, Bellin MD, Davis H, et al. Design and Implementation of INSPPIRE. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;59:360–4.
- [204] Draganov P, Forsmark CE. “Idiopathic” pancreatitis. *Gastroenterology* 2005;128:756–63.
- [205] Chebane L, Montastruc J-L. Drug-induced pancreatitis: a study in the French pharmacovigilance database 2013.
- [206] Michler T, Storr M, Kramer J, Ochs S, Malo A, Reu S, et al. Activation of cannabinoid receptor 2 reduces inflammation in acute experimental pancreatitis via intra-acinar

- activation of p38 and MK2-dependent mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2013;304:G181–192.
- [207] Michalski CW, Laukert T, Sauliunaite D, Pacher P, Bergmann F, Agarwal N, et al. Cannabinoids ameliorate pain and reduce disease pathology in cerulein-induced acute pancreatitis. *Gastroenterology* 2007;132:1968–78.
- [208] Petrella C, Agostini S, Alema' GS, Casolini P, Carpino F, Giuli C, et al. Cannabinoid agonist WIN55,212 in vitro inhibits interleukin-6 (IL-6) and monocyte chemo-attractant protein-1 (MCP-1) release by rat pancreatic acini and in vivo induces dual effects on the course of acute pancreatitis. *Neurogastroenterol Motil Off J Eur Gastrointest Motil Soc* 2010;22:1248–1256, e323.
- [209] Zyromski NJ, Mathur A, Pitt HA, Wade TE, Wang S, Swartz-Basile DA, et al. Cannabinoid receptor-1 blockade attenuates acute pancreatitis in obesity by an adiponectin mediated mechanism. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract* 2009;13:831–8.
- [210] Grant P, Gandhi P. A case of cannabis-induced pancreatitis. *JOP J Pancreas* 2004;5:41–3.
- [211] Dahan P, Andant C, Lévy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M, et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996;38:277–81.
- [212] Liu CL, Lo CM, Chan JK, Poon RT, Fan ST. EUS for detection of occult cholelithiasis in patients with idiopathic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 2000;51:28–32.
- [213] Kondo S, Isayama H, Akahane M, Toda N, Sasahira N, Nakai Y, et al. Detection of common bile duct stones: comparison between endoscopic ultrasonography, magnetic resonance cholangiography, and helical-computed-tomographic cholangiography. *Eur J Radiol* 2005;54:271–5.
- [214] De Lédinghen V, Lecesne R, Raymond JM, Gense V, Amouretti M, Drouillard J, et al. Diagnosis of choledocholithiasis: EUS or magnetic resonance cholangiography? A prospective controlled study. *Gastrointest Endosc* 1999;49:26–31.
- [215] Bournet B, Miguères I, Delacroix M, Vigouroux D, Bornet J-L, Escourrou J, et al. Early morbidity of endoscopic ultrasound: 13 years' experience at a referral center. *Endoscopy* 2006;38:349–54.

PROSPECTIVE EVALUATION OF THE AETIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE PANCREATITIS IN YOUNG ADULT PATIENTS

Toulouse, October 3th 2014

Aims: Among adult patients, biliary lithiasis and chronic alcohol intake are responsible of 70-80% of cases of acute pancreatitis. Genetic, autoimmune and toxic acute pancreatitis often occur in young adults. The aim of our study was to prospectively evaluate the aetiological profil of acute pancreatitis in young adult patients less than 35 years old.

Patients and methods: From September 2012 to December 2013, 309 patients were admitted for an acute pancreatitis at the Toulouse University Hospital Center. Among them, 66 were less than 35 years old and underwent an aetiological evaluation in two steps: at the initial phase anamnesis, biology and CT-scan and if doubt and/or no aetiology second-line investigations at distance with again anamnesis, biology as well as magnetic-resonance cholangiopancreatography (MRCP), endoscopic ultrasonography (EUS) and genetic testing in case of idiopathic pancreatitis.

Results: After the initial aetiological evaluation, half (48.5%) of acute pancreatitis in young patients remained idiopathic. Second-line investigations have reduced this rate to 25.6%. The first aetiology in young patients was biliary lithiasis (21.2%), followed by drugs-induced acute pancreatitis (15.1%), cannabis intoxication (imputed to 8 cases, 12.1%) and genetic mutations (9.2%). The results of EUS were redundant with respect to the aetiological information provided by the MRCP (recognizing 7.6% of causes). The distribution of the aetiologies of acute pancreatitis were significantly different in young adult patients when compared to adult with an age superior to 35 years: less biliary (21.2% vs 42.8 %, $p = 0.001$) and alcohol (7.6% vs 23.5%, $p = 0.004$) but more drug-induced (15.1% vs 3.3%, $p = 0.001$), chronic cannabis consumption (12.1% vs 0.8%, $p < 0.0001$) and mutations of SPINK-1 and CFTR (9.2% vs 1.3%, $p = 0.0031$).

Conclusion: The distribution of the aetiologies of acute pancreatitis is significantly different in younger adult patients less than 35 years old when compared to other adults. A search for drug imputability, chronic exposure to cannabis and genetic mutations should be systematically proposed. EUS and MRCP are redundant and less contributive than in others adult patients. In consequence, MRCP should be only recommended in case of idiopathic acute pancreatitis in the sub group of patients.

TITLE: PROSPECTIVE EVALUATION OF THE AETIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE PANCREATITIS IN YOUNG ADULT PATIENTS

ADMINISTRATIVE DISCIPLINE: Clinical specialized medicine

KEY WORDS: Acute pancreatitis – Aetiological evaluation – Hereditary pancreatitis – Cannabis consumption – Magnetic-resonance cholangiopancreatography

**Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7**

Supervisor : Professeur Louis BUSCAIL

EVALUATION PROSPECTIVE DU PROFIL ETIOLOGIQUE DES PANCREATITES AIGUES CHEZ L'ADULTE DE MOINS DE 35 ANS

Toulouse, le 03 Octobre 2014

Introduction : Dans 70 à 80% des cas, les pancréatites aiguës dans la population adulte sont d'origine biliaire ou alcoolique. Les causes génétiques, auto-immunes et toxiques sont classiquement observées chez les sujets jeunes. L'objectif de notre étude était d'évaluer à partir d'un suivi prospectif, les étiologies des pancréatites aiguës chez les patients adultes jeunes de moins de 35 ans.

Patients et Méthodes : De Septembre 2012 à Décembre 2013, 309 patients hospitalisés au CHU de Toulouse pour une pancréatite aiguë ont été inclus, 66 d'entre eux avaient moins de 35 ans. Un bilan étiologique en deux temps (phase initiale puis à distance) comprenant évaluation clinico-biologique, cholangio-pancréatographie-IRM (CP-IRM) et écho-endoscopie a été effectué, avec recherche systématique des mutations génétiques en cas de pancréatite idiopathique.

Résultats : Après le bilan étiologique initial, près de la moitié des pancréatites aiguës des jeunes patients (48.5%) restaient idiopathiques. Le bilan de deuxième ligne à distance a permis de diminuer ce taux à 25.6%. La première étiologie chez le sujet jeune était biliaire (21.2%) suivie par les médicaments (15.1%), l'intoxication majeure au cannabis (imputée dans 8 cas ; 12,1%) et les causes génétiques (9,2%). Les résultats de l'écho-endoscopie étaient redondants quant à l'information étiologique apportée par la CP-IRM (reconnaissant 7.6% des causes). Il y avait une différence statistiquement significative concernant la répartition des étiologies chez les patients de plus de 35 ans en comparaison avec ceux de moins de 35 ans chez qui l'on retrouvait : moins de pancréatites aiguës biliaires (21,2% vs 42,8% ; $p = 0,001$) et alcooliques (7.6% vs 23.5% ; $p = 0,004$) et plus de causes médicamenteuses (15,1% vs 3,3% ; $p = 0,001$), imputées au cannabis (12,1% vs 0,8% ; $p < 0,0001$) et génétiques (9,2% vs 1.3% ; $p = 0,0031$).

Conclusion : La répartition des étiologies des pancréatites aiguës est significativement différente pour les patients de moins de 35 ans. L'enquête étiologique doit proposer en cas de pancréatite idiopathique, des tests génétiques de même qu'une recherche approfondie sur une exposition au cannabis. Echo-endoscopie et CP-IRM sont redondantes et moins contributives que chez l'adulte de plus de 35 ans. Le bilan étiologique des pancréatites aiguës idiopathiques chez l'adulte jeune ne devrait comporter qu'une CP-IRM.

TITLE: PROSPECTIVE EVALUATION OF THE AETIOLOGICAL PROFILE OF ACUTE PANCREATITIS IN YOUNG ADULT PATIENTS

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Médecine spécialisée clinique

MOTS-CLES : Pancréatite aiguë – Evaluation étiologique – Pancréatite héréditaire – Intoxication au cannabis – CP-IRM

**Université Toulouse III - Paul Sabatier - Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7**

Directeur de thèse : Professeur Louis BUSCAIL