

Bilan étiologique des pancréatites aiguës non alcooliques non biliaires

Etiological workup for non alcoholic non biliary acute pancreatitis

Louis Buscail, Thibault Kaighobadi, Marie Rouanet, Muriel Jeune, Adrian Culetto, Cyrielle Gilletta de Saint-Joseph, Barbara Bournet
 CHU Rangueil-Larrey, Pôle digestif, Service de gastroentérologie et pancréatologie, 1 avenue Jean Poulhès, TSA 50032, 31059 Toulouse Cedex 9, France

e-mail : <buscail.l@chu-toulouse.fr>

Résumé

Les deux principales causes des pancréatites aiguës (PA) sont la lithiase biliaire (35 à 45 % des cas) et l'alcool (25 à 30 % des cas). Le bilan étiologique d'une PA se déroule en trois phases. À la phase initiale, il comporte un interrogatoire poussé (notamment prises médicamenteuses et de toxiques), un bilan biologique classique, une échographie hépatobiliaire et un scanner abdominal avec injection de produit de contraste. Une cause biliaire ou alcoolique sera démontrée dans 60 % des cas, 10 % des causes seront identifiées de type Non A Non B (traumatiques, iatrogènes, médicamenteuses, infectieuses, hypertriglycéridémie...) et 30 % seront idiopathiques ou de cause encore incertaine. Pour ces derniers cas, un bilan de deuxième intention sera réalisé à distance (1 à 2 mois). Il comporte un nouvel interrogatoire poussé, un bilan biologique (incluant bilan auto-immun et bilan génétique chez le sujet jeune), une cholangio-pancréatographie IRM et une échoendoscopie. Ce nouveau bilan permet de réduire de 50 % le taux de PA sans cause évidente. Le terrain est également important à considérer car, chez l'adulte de plus de 35 ans, les PA biliaires, alcooliques et tumorales sont diagnostiquées alors que, chez l'adulte jeune, il faudra plutôt penser à des causes génétiques, médicamenteuses ainsi qu'à la pancréatite auto-immune. En cas de PA idiopathique au terme de ces deux phases, un suivi doit être organisé avec au minimum une échographie vésiculaire tous les 6 mois mais aussi en réitérant biologie, scanner, cholangio-pancréatographie IRM et échoendoscopie en cas de récurrence. Chez l'adulte, 10 à 15 % des PA restent idiopathiques malgré ce bilan en trois phases.

■ **Mots clés** : pancréatite aiguë, microlithiase biliaire, cancer du pancréas, TIPMP, échoendoscopie, cholangio-pancréatographie IRM

Abstract

The two main etiologies of acute pancreatitis (AP) are cholelithiasis (35 to 45% of cases) and alcohol (25 to 30% of cases). Other causes are shared between non A non B AP (i.e. with a proven cause – 15 to 25% of cases) and "idiopathic" AP (10 to 15 % of cases). The etiological workup of AP is divided into three phases. At the initial phase, it requires extensive interrogation (including medication and toxic), biological assessment, hepatobiliary ultrasound and abdominal CT with injection of contrast medium. Biliary and alcoholic causes will be recognized in 60 % of the cases, 10% of other causes will be identified (such as traumatic, iatrogenic, drugs, infection, hypertriglyceridemia ...) and 30% will be idiopathic or with a cause still uncertain. For these latter cases, a second-line assessment will be carried out at distance (1 to 2 months). It includes a new extensive interrogation, biological assessment (including auto-immune workup, and

**HEPATO-GASTRO
 et Oncologie digestive**

Tirés à part : L. Buscail

Pour citer cet article : Buscail L, Kaighobadi T, Rouanet M, Jeune M, Culetto A, Gilletta de Saint-Joseph C, Bournet B. Bilan étiologique des pancréatites aiguës non alcooliques non biliaires. *Hépatogastro* 2018 ; 25 : 325-335. doi : 10.1684/hpg.2018.1597

genetic assessment in young subjects), MRI cholangiopancreatography and endoscopic ultrasound. This new assessment reduces by 50% the rate of AP without initial obvious cause. It is of importance to consider that in the adult older than 35 year-old, biliary, alcoholic and tumoral AP are diagnosed while in the young adults, it will rather be thought of genetic causes, drug and autoimmune pancreatitis. In case of idiopathic AP at the end of these two phases, follow-up should be organized with at least one gallbladder ultrasound every 6 months but also by reiterating biology, CT scan, MRI and endoscopic cholangiopancreatography in case of recurrence. In adults, 10 to 15% of AP remain idiopathic despite this three phases assessment.

■ **Key words:** acute pancreatitis, microlithiasis, pancreatic cancer, IPMN, endoscopic ultrasound, MRA cholangiopancreatography

Introduction

La pancréatite aiguë (PA) est une affection fréquente puisque son incidence annuelle en France est estimée entre 25 et 30 pour 100 000 habitants [1]. Près de 80 % des PA sont bénignes sans complication(s) grave(s) ni séquelle(s). Les 20 % restantes sont dites graves car associées à des complications générales et/ou locorégionales avec un risque de mortalité encore non négligeable en 2018. En effet, la mortalité globale des PA est de 5 à 7 %, le plus souvent par défaillance multiviscérale secondaire ou non à une infection de la nécrose intra- et/ou extra-pancréatique. Même si l'évolution est le plus souvent bénigne, la PA est une affection douloureuse, nécessitant un séjour hospitalier, parfois en milieu de réanimation. Il est donc important d'en connaître la cause pour, si possible, la traiter, et éviter ainsi la récurrence qui survient dans plus de la moitié des cas réalisant le tableau de PA dites « récurrentes » [2-4].

Les deux principales causes des PA sont la lithiase biliaire (35 à 44 % des cas) et l'alcool (25 à 30 % des cas). Les autres causes ont été affublées de l'acronyme PA non A non B pour non alcooliques et non biliaires. Elles regroupent des causes diverses à chercher lors du bilan étiologique (15 à 25 % des cas) mais aussi des PA sans cause dites « idiopathiques » (soit 10 à 15 % des cas chez l'adulte) [3, 5, 6]. Le but de cette mini-revue est d'intégrer toutes ces causes dans un algorithme de diagnostic étiologique des PA.

“ Les causes des pancréatites aiguës sont la lithiase biliaire (35 à 45 % des cas) et l'alcool (25 à 30 % des cas), les pancréatites aiguës non A non B avec une cause prouvée (15 à 25 % des cas) et les pancréatites aiguës « idiopathiques » (10 à 15 % des cas) ”

Un prérequis : éliminer une cause biliaire ou alcoolique

Le diagnostic d'une origine biliaire au plan clinique n'a pas de particularité majeure si ce n'est qu'un âge supérieur à 50 ans, le surpoids, le sexe féminin et des antécédents de colique hépatique ou d'angiocholite seront très évocateurs [3, 7]. Au plan biologique, une élévation des enzymes hépatiques (en particulier ALAT et Gamma-GT) sont également de bons marqueurs de l'origine biliaire de la pancréatite [7]. L'échographie hépatobiliaire, bien qu'entravée par un iléus intestinal souvent présent à la phase initiale de la PA, s'attachera à détecter une lithiase vésiculaire (bien que sa seule présence ne soit pas toujours un argument formel en faveur de l'origine biliaire de la PA) ou une dilatation des voies biliaires. La tomographie (réalisée 72 à 96 heures après l'admission), permet également de visualiser des calculs vésiculaires, une dilatation des voies biliaires et plus rarement un calcul cholédocien (ses performances sont mauvaises dans cette indication). L'intérêt de la cholangiopancreatographie par résonance magnétique nucléaire (CPRM) ou de l'échoendoscopie (EE) en urgence au cours de la PA n'est pas validé mais certaines équipes effectuent ces examens à visée pré-thérapeutique. En effet, en cas de PA bénigne, il est nécessaire de faire une cholécystectomie au cours de la même hospitalisation (voire avant toute réalimentation conséquente pour certain(e)s) [8].

En revanche, la microlithiase biliaire, appelée maintenant minilithiase, qui est définie comme un ou plusieurs calculs dont le diamètre est inférieur à 3 mm, pose un problème. Elle est responsable de poussées de PA à répétition mais aussi de près de 30 % des PA dites idiopathiques [3, 5]. On en rapproche le sédiment vésiculaire ou « sludge », qui a été aussi incriminé dans la genèse des PA. En effet, le sludge peut renfermer de petits calculs répondant à la définition de

minilithiase. Pour ce qui est du diagnostic de minilithiase, il est rarement fait au cours de la poussée de PA et nécessite donc la réalisation d'une EE qui permet d'obtenir des images de haute résolution des voies biliaires et de la vésicule afin de détecter des calculs de petite taille (de 1 à 4 millimètres). D'autre part, le sludge est un phénomène parfois intermittent et qui peut être objectivé par la simple échographie externe réalisée à distance d'une poussée de PA. Cette échographie peut être alors intégrée dans la surveillance d'une PA idiopathique pour parfois, et de façon rétrospective, faire le diagnostic de PA biliaire en visualisant un sédiment vésiculaire voire des petits calculs.

La PA alcoolique est une des manifestations de la pancréatite chronique calcifiante alcoolique. Elle survient dans les cinq premières années de l'affection, chez un patient ayant la quarantaine avec une consommation prolongée (plus de 10 ans, 40 à 50 g/jour). La cause alcoolique de la pancréatite sera reconnue sur des arguments cliniques (signes d'alcoolisme chronique) et paraclinique : présence de calcifications pancréatiques et anomalies canalaire sur les examens radiologiques. Toutefois, les calcifications ne sont pas systématiquement présentes à un stade débutant de la pancréatite chronique. L'EE et la CPRM pourront alors apporter le diagnostic en objectivant des anomalies canalaire (canal de Wirsung moniliforme à parois épaissies, dilatation des canaux secondaires) et parenchymateuses (hétérogénéité et kystes) (selon la classification de Rosemont). Il faut noter que l'alcoolisme ne doit pas faire omettre de chercher la responsabilité d'autres toxiques associés (cannabis, cocaïne) ou d'une banale lithiase biliaire.

“ Pour parler de pancréatites aiguës non A non B, il faut d'abord avoir éliminé une origine alcoolique mais aussi biliaire et en particulier une minilithiase qui est souvent responsable de pancréatites aiguës récurrentes étiquetées « a priori » d'idiopathiques ”

“ La minilithiase est préférentiellement diagnostiquée par l'échoendoscopie ”

Principales pancréatites non A non B

Obstruction des voies excrétrices pancréatiques

Toute obstruction à l'écoulement du suc pancréatique peut être génératrice de PA. Les tumeurs intracanales papillaires mucineuses du pancréas (TIPMP) se manifestent dans 20 à 60 % des cas par une PA. Elles se développent à partir du canal pancréatique principal seul, des canaux secondaires seuls ou des deux (TIPMP mixtes). Le diagnostic

peut se faire à la tomодensitométrie, mais l'adjonction de l'EE et de la CPRM augmente les performances diagnostiques [9].

L'adénocarcinome pancréatique peut être révélé dans 3 à 9 % des cas par une poussée de PA. La PA précède de quelques semaines à quelques mois le diagnostic de cancer. Ce dernier élément doit attirer l'attention du clinicien dans l'optique d'un diagnostic plus précoce du cancer en cause. Il est important de l'évoquer devant toute PA non A non B survenant après la cinquantaine ou récidivant après cholécystectomie pour PA « étiquetée » biliaire et même si la vésicule était lithiasique. Il faudra être alerté par une dilatation de l'ensemble ou d'une partie du canal de Wirsung lors de la tomодensitométrie abdominale. Cette dernière devra faire chercher un cancer obstructif et développé à proximité des voies canalaire.

Le pancréas divisum est la malformation pancréatique la plus fréquente observée chez 10 à 15 % des sujets examinés par CPRM, chiffre proche de celui des séries autopsiques. Il provient du défaut de fusion embryonnaire des canaux pancréatiques dorsal (Santorini) et ventral (Wirsung). La majeure partie du pancréas est alors drainée par le canal dorsal vers la papille accessoire. La responsabilité du pancréas divisum dans la genèse de PA récidivantes reste controversée. Certaines équipes ont évoqué le fait que la PA surviendrait à la faveur d'une sténose de la papille accessoire ou du canal dorsal dans sa partie proximale (détection à la CPRM d'un santorinocèle). Cela fait proposer comme traitement la réalisation d'une sphinctérotomie de papille accessoire associée ou non à la mise en place temporaire d'une prothèse dans le canal dorsal. Avant d'incriminer le pancréas divisum comme cause de PA, il est tout de même important d'éliminer des causes plus fréquentes ou de chercher des co-facteurs (nutritionnels, génétiques, toxiques).

Le pancréas annulaire peut être responsable de PA en particulier chez l'enfant. Le diagnostic repose essentiellement sur la CPRM montrant le canal pancréatique encerclant le deuxième duodénum qui est sténosé. Les autres causes d'obstruction sont : les autres tumeurs pancréatiques (tumeurs neuroendocrines, lymphomes, tumeurs pseudo-papillaires et solides...) les tumeurs ampullaires, anomalies de la jonction bilio-pancréatique (cholécocèle, dilatation congénitale du cholédoque), un volumineux diverticule pré-ampillaire, une duplication duodénale, une sténose cicatricielle du canal principal. Enfin, le dysfonctionnement du sphincter d'Oddi après cholécystectomie ou non reste très controversé à l'heure actuelle quant à son diagnostic, son imputabilité dans la genèse des PA et son traitement [10]. Il faut ne pas oublier aussi que tous ces obstacles peuvent induire des lésions de véritable pancréatite chroniques dites « d'amont » ou « obstructives ». Ces lésions pourront masquer l'obstacle d'aval qui est toujours à chercher.

Pancréatites aiguës métaboliques

L'hyperlipidémie concerne en fait une hypertriglycéridémie (1,3 à 3,5 %), rentrant le plus souvent dans le cadre d'une hyperlipoprotéïnémie de type I, IV ou V. Il s'agit d'un PA sur « pancréas sain » qui apparaît à la faveur d'un écart de régime ou d'un arrêt d'un médicament hypolipémiant. Plus rarement, il s'agit d'un patient diabétique ou alcoolique chronique avec une hypertriglycéridémie non contrôlée. Certains cas ont été décrits au cours de la grossesse. Il s'agit souvent d'une hypertriglycéridémie majeure (> 10 à 11 mmol/L) qui peut poser des problèmes d'ordre thérapeutique si une alimentation artificielle est nécessaire. La récurrence peut être prévenue en normalisant l'hypertriglycéridémie [11].

L'hypercalcémie observée au cours de l'hyperparathyroïdie est responsable de poussées de PA et de tableau de pancréatite chronique. Des PA ont été décrites dans le cadre d'une hypercalcémie provoquée par : la prise de vitamine D, un cancer ostéophile, un syndrome paranéoplasique ou une insuffisance rénale terminale.

Pancréatites aiguës infectieuses

De nombreux virus sont responsables de PA dont le mécanisme est inconnu. Il s'agit par exemple du virus herpésien, des virus de l'hépatite virale A, B ou E, du cytomégalovirus, des entérovirus coxsackie B et échovirus, de l'adénovirus, virus Epstein-Bar, virus de la varicelle, virus contenus dans les vaccins vivants. Les parasites incriminés sont les helminthiases. Il s'agit le plus souvent d'un mécanisme obstructif au niveau du canal de Wirsung par migration de l'ascaris lumbricoïdes. Plus rarement, il s'agira d'une cestodose, d'un strongiloïdose ou d'un taenia. Enfin, des PA ont été décrites au cours d'infections bactériennes à *Mycoplasma pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*, *Légionella*, *Leptospira*, *Salmonella*, *Yersinia* et *Brucella*. Dans le cas particulier du syndrome d'immunodéficience acquise ou de patients très immunodéprimés, l'atteinte pancréatique peut être secondaire à une infection par le cytomégalovirus, par *Cryptococcus*, par *Toxoplasma gondii*, *Cryptosporidium*, *Mycobactérium avium intracellulare* ou *Tuberculosis*.

Pancréatites aiguës iatrogènes

• Post-CPRE

Il faut définir la PA post-CPRE comme un syndrome clinique douloureux abdominal survenant dans les suites immédiates de la CPRE, s'accompagnant d'une élévation significative des chiffres de la lipasémie (> 3 à 5N), nécessitant une hospitalisation de plus de 24 heures et requérant la prise d'antalgiques. Ceci s'oppose à la simple élévation de la lipasémie sans douleur qui est très fréquente après CPRE (40 à 70 % des cas après opacification des voies biliaires ou

des voies pancréatiques) et qui n'a aucune valeur pathologique. La PA survient dans les suites d'un geste diagnostique (opacification simple – 0,9 et 7,6 %) ou thérapeutique (sphinctérotomie, précoupe – entre 1,7 et 10,8 %). Certains sous-groupes de patients à risque élevé ont été définis tels que : dyskinésie oddienne, réalisation d'une ampullectomie, voies biliaires fines, femmes jeunes, opacification multiple. La prévention fait appel à l'administration d'indométacine par voie rectale et/ou mise en place d'une prothèse pancréatique (5F, 3 cm de long).

• Pancréatites aiguës médicamenteuses

Elles sont souvent bénignes et leur fréquence ne dépasse pas 1 % des PA. Les mécanismes sont divers (allergie, dose dépendance, idiosyncrasie). Le diagnostic est évoqué en l'absence d'autre cause classique de pancréatite devant une poussée survenant peu après l'introduction du médicament ou après augmentation des doses, la pancréatite étant résolutive et sans récurrence après arrêt définitif du médicament incriminé. Le test de réintroduction n'est bien sûr pas recommandé. La vérification de l'imputabilité, du nombre de cas publiés peuvent être cherchés sur le site BiourTox-Pancréatix colligeant tous les cas publiés¹. Une déclaration à la pharmacovigilance est bien sûr recommandée en cas de PA médicamenteuse.

• Pancréatites aiguës post-opératoires

Elles surviennent classiquement après chirurgie sus-mésocolique : chirurgie biliaire (3 % – cholécystectomie sous coelioscopie 0,2 %), chirurgie pancréatique (4 %), gastrectomie (1,2 %).

Affections auto-immunes et maladies systémiques :

La pancréatite auto-immune (PAI) est divisée en deux entités anatomo-cliniques. La PAI de type 1 associe une atteinte pancréatique, une élévation sérique des IgG4 ($\geq 2N$) et des atteintes extra-pancréatiques (près de 50 % des cas) en particulier voies biliaires, glandes salivaires, rétropéritoine, rein, poumons. La PAI de type 2 est une maladie uniquement pancréatique mais une maladie inflammatoire chronique intestinale est associée dans 30 % des cas. Les signes cliniques classiques des PAI sont un ictère en rapport avec une forme pseudo-tumorale céphalique pancréatique et/ou une cholangite, des douleurs pancréatiques chroniques. Néanmoins, les PAI sont révélatrices de la PAI de type 1 dans 20 % des cas et de la PAI de type 2 dans 50 % des cas [12]. Les éléments du diagnostic reposent sur l'imagerie par scanner et IRM avec un aspect hypodense/hypo-intense diffus ou localisé avec

¹ <http://www.mediquick.net/Mediquick7>

halo inflammatoire péri-pancréatique, une quasi disparition du canal principal ou des sténoses longues ou étagées sans dilatation d'amont. En échocodoscopie l'atteinte inflammatoire est localisée ou diffuse avec des contours hyperéchogènes et un canal de Wirsung sténosé avec des parois épaissies hypo- ou hyperéchogènes. Une cytoponction dirigée peut résoudre parfois les problèmes de diagnostic positif et différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique. Ce diagnostic est souvent fait à distance de la PA initiale. Le test thérapeutique par prednisolone (0,6 mg/kg), durant 12 semaines fait partie du diagnostic avec une régression rapide (2 semaines) et significative des signes cliniques et radiologiques. En parallèle de cette entité des PA peuvent être associées aux gastro-entérites à éosinophiles, à un lupus érythémateux disséminé, au cours des vascularites systémiques (en particulier de la péri-artérite noueuse) ou du syndrome de Gougerot-Sjögren.

“ **Les grandes causes de pancréatites non A non B sont : une obstruction des canaux pancréatiques par une tumeur bénigne ou maligne, un désordre métabolique de type hypertriglycéridémie ou hypercalcémie, infectieuses surtout virales, iatrogènes (CPRE et médicaments), la pancréatite auto-immune en particulier de type 2 et certaines maladies de système, génétiques, traumatiques, ischémiques...** ”

Les affections génétiques

La pancréatite chronique héréditaire est une affection autosomique dominante à pénétrance variable. Les manifestations cliniques sont peu différentes de la pancréatite chronique calcifiante d'origine alcoolique mais les symptômes sont plus précoces avec poussées de PA dans l'enfance ou l'adolescence et des calcifications dès la 2^e ou la 3^e décennie. Des mutations ponctuelles du trypsinogène cationique (gène *PRSS1* – exons 1 à 3) sont identifiées au cours de cette maladie (R117H, K23R, N29I). On distingue d'autre part les PA dites « génétiques », secondaires à des mutations et anomalies de gènes de susceptibilité : on y trouve le gène *SPINK1* avec en particulier son variant p.Asn34Ser, le gène du chymotrypsinogène C (*CTRC*) et le gène de la mucoviscidose. Au cours de la mucoviscidose, la PA est un événement rare. Elle concerne les formes frustes de la maladie (dits « suffisants pancréatiques ») et touche surtout les adolescents et l'adulte jeune. Il s'agit le plus souvent de l'association d'une mutation $\Delta F508$ du gène *CFTR* et d'une anomalie ou mutation dite « mineure », en particulier génotype 5T de l'intron 8 ou association de deux mutations mineures [13, 14]. Il convient dans tous les cas de chercher des signes ORL et pulmonaires et d'adresser les patients dans un

centre de ressource et de compétence pour la mucoviscidose. Les PA génétiques sont surtout rencontrées chez l'adulte jeune et d'autres facteurs de risques associés sont tout de même à chercher comme l'alcool ou le pancréas divisum. D'autres gènes ont été impliqués dans la genèse de pancréatites comme celui de la *Claudin-2* et de la *Carboxypeptidase A1 (CPA1)*.

Les autres causes de pancréatites aiguës non A non B

• Autres toxiques que l'alcool

De nombreuses drogues ont été incriminées dans la genèse des PA. On ne retiendra que le cannabis et la cocaïne à l'origine de « nouvelles causes » de PA du fait de l'accroissement de la toxicomanie en particulier dans la tranche d'âge 16-35 ans. Le cannabis est à l'origine de PA volontiers récurrentes. Elles sont observées chez des consommateurs anciens (> 5 ans), importants (> 1,5 g/jour) et journaliers [6, 15]. Le sevrage fait disparaître les poussées de PA. La cocaïne est pourvoyeuse de PA souvent dans un contexte de prise concomitante d'amphétamines et/ou des agonistes de la N-méthyl-D-aspartate (NMDA). Ces PA sont surtout rencontrées chez l'adulte jeune.

• Les pancréatites aiguës traumatiques

Elles surviennent après un traumatisme abdominal violent (accident de la voie publique, sports violents) ou par plaie par arme à feu ou arme blanche. Elles peuvent s'accompagner d'une rupture du canal de Wirsung parfois responsable de fistule. Le scanner et la CPRM sont les examens les plus contributifs pour le diagnostic. Outre la mise au repos du pancréas et l'administration d'un analogue stable de la somatostatine, il est aussi proposé la mise en place d'une prothèse pancréatique pour fermer la fistule. Parfois la lésion du canal de Wirsung passe inaperçue et ne se révèle que plus tard par les poussées récidivantes de PA. La CPRM sera importante pour détecter ou non une petite sténose du canal principal.

• Les pancréatites chroniques non alcooliques et non héréditaires

Il existe aussi des pancréatites chroniques idiopathiques. Elles représentent entre 5 et 10 % des pancréatites chroniques calcifiantes.

• Les pancréatites aiguës d'origine vasculaire

Elles ont été décrites au cours d'états d'hypotension ou d'ischémie (notamment au cours de la chirurgie cardiaque, embolies et embolisation, anévrisme de l'aorte, ischémie mésentérique) ou au cours d'une atteinte inflammatoire de type vasculaire.

Tableau 1. Causes des pancréatites aiguës incluant les formes non A non B.

| Causes | Fréquences et remarques |
|--|---|
| Biliaire | 35 à 45 % 5 à 10 % de minilithiase Prédominance chez l'adulte > 35 ans |
| Alcool | 30 à 35 % Phase de début d'une pancréatite chronique calcifiante alcoolique Adulte > 35 ans |
| Non A non B : – Obstructives (<i>tumeurs, malformations</i>) – Métaboliques (<i>hypertriglycéridémie, hypercalcémie</i>) – Infectieuses (<i>virales, bactériennes, helminthes</i>) – Iatrogènes (<i>CPRE, médicaments, post-opératoires</i>) – Auto-immunes et maladies de système – Génétiques – Pancréatites chroniques non-alcooliques – Traumatiques – Ischémiques – Toxiques (<i>cannabis, cocaïne</i>) – Allergiques | 15 à 25 % Plus grande fréquence des pancréatites auto-immunes de type 2, des médicaments et des formes génétiques chez l'adulte de moins de 35 ans |
| Idiopathique | 10 à 15 % |

Enfin, de façon anecdotique, des cas de PA ont été décrits au cours du choc anaphylactique, après piqûre de scorpion ou morsure de vipère. La dialyse périodique non seulement péritonéale mais aussi systémique est reconnue comme causes de PA.

Les principales causes des PA chez l'adulte sont colligées dans le *tableau 1*.

• Les pancréatites aiguës de l'enfant

Chez l'enfant, les médicaments sont incriminés dans 25 % des cas de PA, un traumatisme dans 20 à 40 % des cas, une cause biliaire dans 10 à 30 % des cas, les autres causes étant virales, secondaires à des anomalies congénitales (pancréas divisum, kyste du cholédoque, kyste pancréatique, pancréas annulaire), maladies systémiques, mucoviscidose, pancréatite chronique héréditaire [16].

“ Les causes rares des pancréatites aiguës sont traumatiques, ischémiques, allergiques et toxiques comme la consommation chronique de cannabis ”

Conduite du bilan étiologique en pratique

Il doit être organisé en trois phases successives. Le passage d'une phase à l'autre dépendra des résultats de l'enquête étiologique à chaque étape et de la certitude du clinicien quant à la fiabilité du résultat. En d'autres termes, si aucune

cause n'est trouvée ou si les « pistes » ne sont pas sérieuses, le bilan étiologique doit être poussé et réitéré au cours de la phase suivante. Il n'est donc pas médicalement licite de se contenter « à priori » d'une PA dite idiopathique. Ce diagnostic ne sera porté qu'à posteriori quand l'enquête bien menée (parfois sur plusieurs mois) se révélera négative. Pour résumer, la première phase du bilan étiologique se déroule lors de la poussée de PA. Si l'enquête est négative, un deuxième bilan sera organisé à distance, après résolution des signes cliniques, biologiques et morphologiques de la PA afin d'affiner surtout l'imagerie des voies biliaires et du pancréas. La troisième phase sera, quant à elle, organisée pour le suivi des PA dites idiopathiques ou des PA en récurrence malgré une cause identifiée et traitée. C'est le cas notamment des PA initialement étiquetées « biliaires » mais qui vont récidiver après cholécystectomie et en l'absence de lithiase résiduelle de la voie biliaire principale.

Premier bilan à la période aiguë

À ce stade il conviendra de conduire un interrogatoire rigoureux. Ce dernier aura pour but de préciser (s'il y a lieu) le nombre, l'ancienneté, l'intensité des poussées de PA antérieures. Il s'attachera également à préciser le contexte : prise récente de boissons alcoolisées, prise de toxiques et toxicomanie éventuelle, état infectieux précédent la poussée, antécédents de colique hépatique ou d'ictère fébrile, prise médicamenteuse en cours, affections connues (maladie de Crohn, RCH, maladie générale ou mucoviscidose, syndrome d'immunodéficience acquise ou séropositivité pour le VIH, etc.). Enfin, l'interrogatoire

s'attachera à chercher des antécédents familiaux de PA, l'existence d'une hypertriglycéridémie connue, d'un traumatisme (même ancien), d'une chirurgie récente, un contexte auto-immun.

Les examens paracliniques sont représentés à cette phase par la biologie dite « classique », l'échographie abdominale à l'admission et le scanner avec produit de contraste (72 à 96 heures après l'admission). L'interprétation de ces derniers sont parfois pris en défaut de par les conséquences « humorales et anatomiques » de l'inflammation et de la nécrose pancréatique. En effet, le bilan phosphocalcique et lipidique peut être difficile à interpréter dans un contexte de PA grave, la présence de nécrose et inflammation gêne considérablement la vision fine d'une tumeur pancréatique, de signes de pancréatites chroniques ou d'anomalies canalaire pancréatiques. À signaler que, selon notre expérience, la réalisation systématique à ce stade d'un bilan infectieux ou immunologique ne présente aucun avantage cliniquement relevant [5]. Ce type de bilan n'est indiqué que si le contexte clinique et le terrain sont évocateurs. Ceci suggère bien sûr d'avoir connaissance de toutes les causes de PA non A non B contenues dans le présent chapitre. Enfin, la réalisation d'une CPRM ou d'une EE contemporaine d'une PA n'est pas validée. Elle est toutefois faite par certaines équipes, disposant d'opérateurs et d'une accessibilité rapide à ce type d'examen, afin de confirmer ou non la présence d'une lithiasie biliaire avant de proposer son traitement chirurgical au cours de la même hospitalisation.

À cette phase, seront diagnostiqués : une PA biliaire (30 % des cas), un PA possiblement alcoolique (30 % des cas) et une PA non A non B (10 % des cas) devant l'évidence d'une cause iatrogène, traumatique, infectieuse. Néanmoins, 30 % des cas restent de type idiopathique ou de causes incertaines, c'est-à-dire avec des arguments « cliniques et paracliniques » dits « fragiles ». Ceci nécessite donc un deuxième bilan, pratiqué à distance de l'épisode aiguë [1, 3, 5, 6].

“ **Le bilan étiologique d'une pancréatite aiguë à la phase initiale comporte un interrogatoire poussé (incluant recensement des prises médicamenteuses et de toxiques), un bilan biologique classique, une échographie hépatobiliaire et un scanner abdominal avec injection de produit de contraste** ”

“ **À l'issue du bilan étiologique, les causes des pancréatites sont biliaires et alcooliques dans 60 % des cas, de type non A non B dans 10 % des cas et idiopathiques ou de cause encore incertaine dans 30 %** ”

Le bilan à distance de la pancréatite aiguë

Le délai à observer pour ce deuxième bilan n'est ni consensuel ni figé. Il dépend surtout des lésions inflammatoires et nécrotiques initiales qui doivent avoir disparues lors des examens morphologiques ultérieurs. En effet, des séquelles nécrotiques peuvent par exemple en imposer pour des lésions tumorales pancréatiques. Le délai peut donc aller de un à deux mois selon la gravité initiale de la PA. Ce bilan comprend à nouveau un interrogatoire sur des éléments qui ont pu passer inaperçu lors de la PA comme les prises médicamenteuses, la consommation réelle d'alcool, une toxicomanie en particulier au cannabis, un contexte familial ou d'auto-immunité. L'enquête biologique comprendra au minimum un bilan phosphocalcique, lipidique mais aussi à visée immunologique (électrophorèse des protéines, anticorps anti-nucléaires, dosage pondéral des IgG4 sériques). Les examens complémentaires « morphologiques » comprennent essentiellement une CPRM et une EE. Plusieurs études, y compris notre expérience, ont validé cette indication en sachant que la CPRM détecte aisément des anomalies des canaux pancréatiques et des lésions kystiques type TIPMP alors que l'EE est plus performante pour le diagnostic de minilithiasie biliaire (vésiculaire et/ou cholédocienne associée parfois à un sédiment biliaire) et de lésion parenchymateuses pancréatiques (pancréatite chronique débutante, pancréatite auto-immune, cancer) ou ampullaires (*figure 1*) [5, 6, 17-20]. Bien que l'EE soit plus performante que le CPRM dans cette indication, les deux examens peuvent être complémentaires [21]. Ces explorations visent aussi à éliminer ou à confirmer encore une fois une pathologie lithiasique ou une pancréatite chronique éthylique en cas de négativité du bilan initial avec un contexte volontiers évocateur. Nous avons évalué de façon prospective dans notre centre la valeur de l'échoendoscopie couplée à la CP-IRM dans cette indication et ceci permet, en association avec le bilan biologique, de réduire de 50 % le taux de PA dites « *a priori idiopathiques* » ou de causes incertaines après le premier bilan étiologique de la phase aiguë [5]. On y trouve des cas de minilithiasie biliaire et des PA non A non B comme TIPMP, pancréatite auto-immune, atteintes canalaire pancréatiques, imputabilité d'un médicament ou d'une drogue comme le cannabis. Ceci est illustré dans la *figure 2* où l'on distingue bien qu'entre le bilan initial et à distance, le taux de PA biliaires et non A non B augmente au dépend des PA idiopathiques [5, 6, 19].

Nous avons aussi mis en évidence une différence de la fréquence des causes en fonction de l'âge des patients. En effet, la cause biliaire, alcoolique et tumorale est plus fréquente chez les patients de plus de 35 ans alors que chez l'adulte jeune sont significativement rencontrées : les PA médicamenteuses, génétiques et toxiques comme le cannabis. En ce qui concerne les PA génétiques des

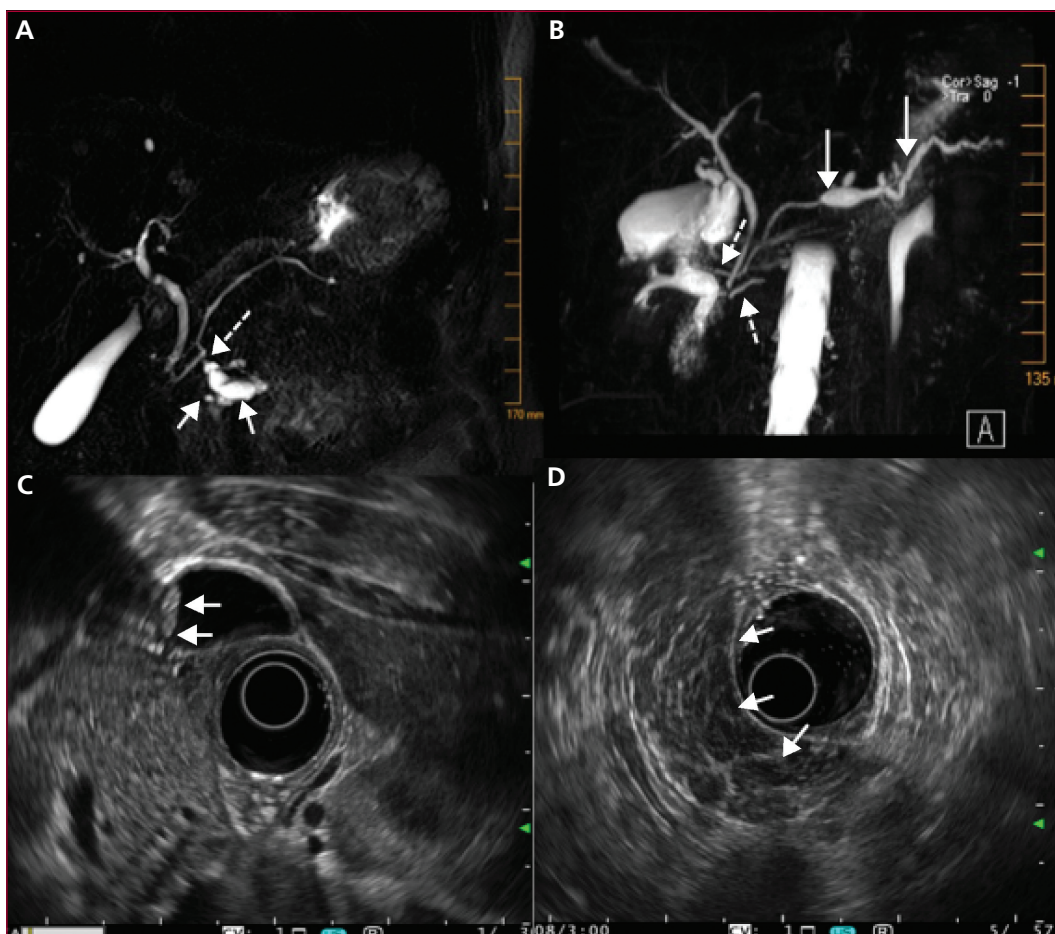


Figure 1. Exemples de l'apport des examens complémentaires dans le diagnostic des pancréatites aiguës non A non B. A) Cholangiopancréatographie IRM révélant une TIPMP des canaux secondaire du petit pancréas (flèches blanches) communiquant par un petit canal accessoire (flèche blanche pointillée) avec le canal de Wirsung qui est normal (les voies biliaires sont normales). B) Cholangiopancréatographie IRM révélant une TIPMP mixte corporeo-caudale atteignant le canal principal et les canaux secondaires (flèches blanches) associée à un pancréas divisum (le canal ventral est de petite taille et le canal dorsal s'abouche au-dessus dans la papille mineure – flèches blanches pointillées). C) Échoendoscopie révélant une minilithiase vésiculaire sous forme de deux calculs de 3 mm de diamètre (deux flèches blanches). D) Échoendoscopie révélant une pancréatite chronique non calcifiée avec un pancréas céphalique hétérogène avec des plages hypoéchogènes diffuses délimitées par des travées hyperéchogènes (flèches blanches).

mutations des gènes de susceptibilité, comme *SPINK1*, *CTRC* et *CFTR*, sont surtout rencontrées. Il faut certes chercher des cofacteurs comme l'alcool, le tabac ou le pancréas divisum mais la cause génétique est à chercher à notre avis dès la première poussée de PA chez l'adulte de moins de 35 ans [6, 14]. Ceci permet de mettre en place des conseils préventifs en termes de sevrage de toute boisson alcoolisée, du tabac et d'organiser une surveillance car ce type de pancréatite génétique, même due à une mutation hétérozygote, peut évoluer vers des lésions de pancréatite chronique avec aussi insuffisance endocrine et exocrine. Cette attitude diffère du consensus international où le bilan génétique n'est préconisé qu'après récurrence d'un PA idiopathique [3].

“ Le bilan étiologique à distance d'une pancréatite aiguë s'adresse aux cas de pancréatites de causes incertaines ou idiopathiques après le bilan pratiqué à la phase initiale ”

“ Le bilan étiologique à distance comporte un nouvel interrogatoire poussé, un bilan biologique incluant bilan auto-immun, une CPRM et une échoendoscopie ”

“ Le bilan à distance permet de réduire de 50 % le taux de pancréatites aiguës initialement sans cause évidente ”

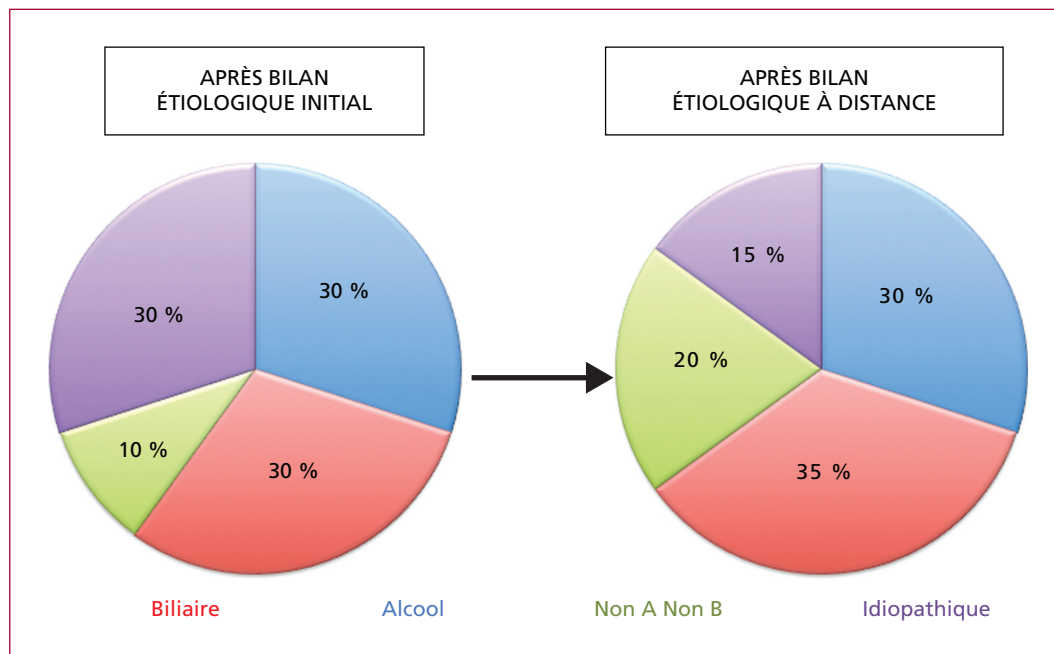


Figure 2. Évolution du pourcentage des différentes étiologies des pancréatites aiguës « biliaires, alcooliques, non A non B et idiopathiques » en fonction du bilan étiologique, clinique, biologique et paraclinique qui est conduit à la phase aiguë (diagramme de gauche) puis à distance (diagramme de droite) (d'après les références [5] et [6]).

Le suivi des pancréatites idiopathiques

Il s'agit donc des PA sans cause au terme des deux phases de notre diagnostic étiologique bien conduit. Il s'agira parfois et malheureusement de PA « récurrentes ». Là encore il faudra reprendre l'interrogatoire, bien analyser le bilan hépatique le jour de l'admission d'une PA récidivante qui pourra orienter vers une origine biliaire passée inaperçue, refaire les examens complémentaires si nécessaire comme le bilan génétique et auto-immun s'ils n'ont pas été préalablement réalisés, le scanner abdominal avec coupes fine pancréatiques, CP-IRM et EE, revoir le dossier clinique et radiologique comme cela est actuellement fait dans les centres de compétences de maladies rares du pancréas (en France, un réseau de centre de compétence est activé, le réseau PARADIS « *PAncreatic Rare DISeases*). En effet, la pancréatite récurrente fait partie des affections rares du pancréas exocrine. En l'absence de cause il est parfois utile d'assurer un suivi des patient(e)s par une échographie externe hépatobiliaire pendant un à deux ans (un examen tous les 6 mois) qui permet parfois de détecter soit un sludge, soit une minilithiase vésiculaire faisant porter le diagnostic rétrospectivement de PA biliaire. Enfin, ce suivi clinique et paraclinique permettra aussi de faire par exemple le diagnostic de tumeur pancréatique de petite taille volontiers passée inaperçu, d'une pancréatite auto-

immune devant l'apparition de symptômes de MICI ou de poussées d'hypertriglycéridémies sporadiques. Malheureusement, chez l'adulte, 10 à 15 % des PA restent à ce jour, idiopathiques. La conduite du bilan étiologique des PA est schématisée dans la *figure 3*.

“ En cas de pancréatite aiguë idiopathique au terme du bilan étiologique, un suivi doit être organisé avec au minimum une échographie vésiculaire tous les 6 mois mais aussi en réitérant « *biologie, scanner, CPRM et échoendoscopie* » en cas de récurrence ”

“ Chez l'adulte, 10 à 15 % des pancréatites aiguës restent idiopathiques malgré ce bilan ”

Conclusion

Les PA non A non B représentent *in fine* plus d'un tiers des causes de PA même si une partie est occupée par les formes idiopathiques jusqu'à preuve du contraire. Parmi elles, on distingue des causes curables comme les PA métaboliques, iatrogènes, auto-immunes et

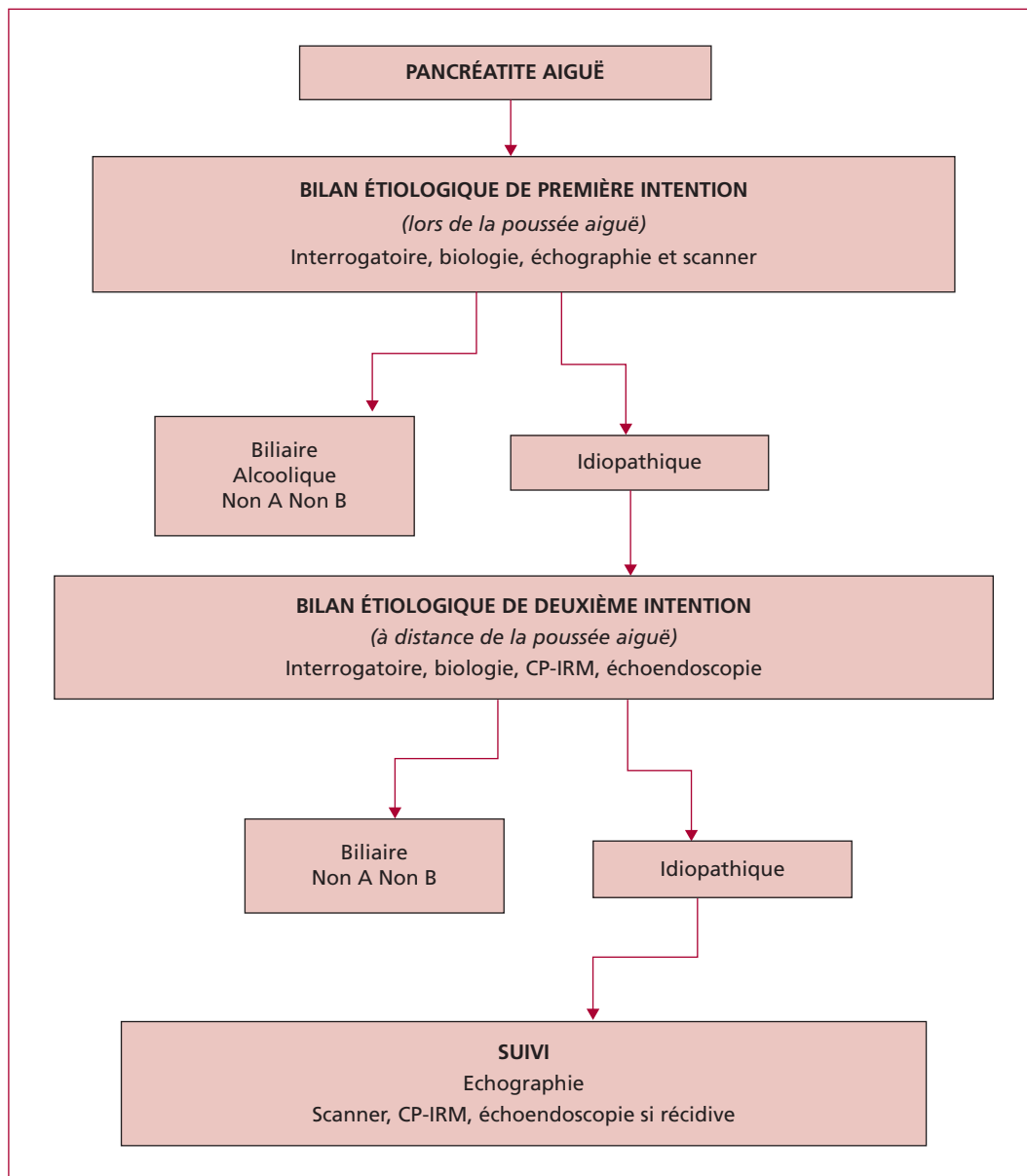


Figure 3. Algorithme pour le diagnostic étiologique des pancréatites aiguës non A non B. *Bilan génétique à ce stade pour les adultes jeunes de moins de 35 ans.

beaucoup de causes obstructives. Leur diagnostic n'est pas toujours évident dès la première poussée de PA et n'est parfois confirmé qu'après récidive. Ceci passe par l'organisation d'un bilan étiologique en plusieurs étapes que chaque clinicien doit connaître et respecter dans le temps et dans ses composantes. En effet la PA perturbe beaucoup de paramètres cliniques, biologiques et radiologiques qui peuvent masquer certaines évidences. Cela va d'un interrogatoire incomplet dans un contexte d'urgence jusqu'à la diffusion des lésions inflammatoires et

nécrotiques qui entravent la bonne analyse du pancréas et du carrefour bilio-pancréatique. Une fois les causes en tête, le clinicien mène une enquête presque « policière » et il doit reprendre sans négliger l'interrogatoire, les examens biologiques simples et plus poussés comme bilan auto-immun et génétique sans oublier d'exiger la qualité de l'imagerie (scanner, CPRM) et de l'échoendoscopie. La reprise des dossiers et la relecture des images font aussi partie de cette enquête. C'est à ce prix que la cause de neuf PA sur dix doit être élucidée.

Take home messages

- Les pancréatites aiguës non A non B représentent 25 à 40 % des causes incluant 10 à 15 % de formes idiopathiques.
- Avant d'évoquer une pancréatite aiguë non A non B, il faut d'abord avoir éliminé une origine alcoolique mais aussi biliaire et en particulier une minilithiase.
- Les grandes causes de pancréatites non A non B sont : obstruction des canaux pancréatiques par une tumeur bénigne ou maligne, désordre métabolique de type hypertriglycéridémie ou hypercalcémie, infection surtout virales, iatrogènes avec CPRE et médicaments, pancréatite auto-immune en particulier de type 2, maladies de système, génétiques, traumatismes, ischémie, allergie, consommation chronique de cannabis.
- Le bilan étiologique d'une pancréatite aiguë à la phase initiale comporte un interrogatoire poussé, un bilan biologique, une échographie hépato-vésiculaire et un scanner abdominal. Seront reconnues des causes biliaires et alcooliques dans 60 % des cas, 10 % des causes seront identifiées de type non A non B mais dans 30 % aucune cause ne sera clairement reconnue imposant un bilan étiologique à distance.
- Ce bilan, réalisé un à deux mois après la phase aiguë, comportera un nouvel interrogatoire, un bilan biologique incluant bilan auto-immun et un bilan génétique chez l'adulte jeune, une CPRM et une échoendoscopie.
- Ce bilan à distance permet de réduire de 50 % le taux de pancréatites aiguës initialement sans cause avec diagnostic par exemple d'une minilithiase biliaire, d'une pancréatite chronique débutante non calcifiée, d'une TIPMP, d'un petit cancer, d'une forme génétique, d'une pancréatite auto-immune.
- L'âge des patient(e)s est également à considérer car chez l'adulte de plus de 35 ans sont diagnostiquées les pancréatites biliaires, alcooliques et tumorales alors que chez l'adulte jeune il faudra plutôt chercher des causes génétiques, médicamenteuses ainsi qu'une pancréatite auto-immune.
- Un suivi doit être organisé en cas de pancréatite aiguë idiopathique avec au minimum une échographie vésiculaire tous les 6 mois mais aussi en réitérant « biologie, scanner, CPRM et échoendoscopie » en cas de récurrence.
- Malheureusement, chez l'adulte 10 à 15 % des PA restent idiopathiques malgré ce bilan étiologique en trois phases.

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

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

1. Société Nationale Française de Gastroentérologie. Conférence de Consensus : pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 177-92.
2. Cappell MS. Acute pancreatitis : etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008 ; 92 : 889-923.
3. Working Group IAP/APA Acute Pancreatitis Guidelines. IAP/APA evidence-based guidelines for the management of acute pancreatitis. *Pancreatology* 2013 ; 13 (4 Suppl. 2) : e1-15.
4. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis -2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013 ; 62 : 102-11.
5. Thevenot A, Bournet B, Otal P, et al. Endoscopic ultrasound and magnetic resonance cholangiopancreatography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2013; 58 :2361-8.
6. Culetto A, Bournet B, Haennig A, et al. Prospective evaluation of the aetiological profile of acute pancreatitis in young adult patients. *Dig Liver Dis* 2015 ; 47 : 584-9.
7. Lévy P, Boruchowicz A, Hastier P, et al. Diagnostic criteria in predicting a biliary origin of acute pancreatitis in the era of endoscopic ultrasound : multicentre prospective evaluation of 213 patients. *Pancreatology* 2005 ; 5 : 450-6.
8. da Costa DW, Bouwense SA, Schepers NJ, et al. Same-admission versus interval cholecystectomy for mild gallstone pancreatitis (PONCHO) : a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2015 ; 386 (10000) : 1261-8.
9. Tanaka M, Fernández-Del Castillo C, et al. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatology* 2017 ; 17 (5) : 738-53.
10. Cotton PB, Elta GH, Carter CR, et al. Rome IV. Gallbladder and Sphincter of Oddi Disorders. *Gastroenterology* 2016 ; S0016-5085 : 00224-9.
11. Tsuang W, Navaneethan U, et al. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Presentation and management. *Am J Gastroenterol* 2009 ; 104 : 984-91.
12. Buscaïl L, Bournet B. La pancréatite auto-immune. *Hepato Gastro* 2017 ; 24 : 846-56.
13. Masson E, Chen JM, Scotet V, et al. Association of rare chymotrypsinogen C (CTRC) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis. *Hum Genet* 2008 ; 123 : 83-91.
14. Jalaly NY, Moran RA, Fargahi F, et al. An evaluation of factors associated with pathogenic PRSS1, SPINK1, CTRF, and/or CTRC genetic variants in patients with idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2017 ; 112 : 1320-1329.
15. Culetto A, Bournet B, Buscaïl L. Clinical profile of cannabis-associated acute pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2017 ; 49 : 1284-5.
16. Bai HX, Lowe ME, Husain SZ. What have we learned about acute pancreatitis in children? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011 ; 52 : 262-70.
17. Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with "idiopathic" acute pancreatitis. *Am J Med* 2000 ; 109 : 196-200.
18. Mariani A, Arcidiacono PG, Curioni S, et al. Diagnostic yield of ERCP and secretin-enhanced MRCP and EUS in patients with acute recurrent pancreatitis of unknown aetiology. *Dig Liver Dis* 2009 ; 41 : 753-8.
19. Papachristou GI, Tapazian M. Idiopathic recurrent pancreatitis : an EUS-based management approach. *Gastrointest Endosc* 2011 ; 73 : 1155-57.
20. Wilcox CM, Seay T, Kim H, et al. Prospective endoscopic ultrasound-based approach to the evaluation of idiopathic pancreatitis: Causes, response to therapy, and long-term outcome. *Am J Gastroenterol* 2016 ; 111 : 1339-48.
21. Wan J, Ouyang Y, Yu C, et al. Comparison of EUS with magnetic resonance cholangiopancreatography in idiopathic acute pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2017. pii : S0016-5107(17)32534-8.