

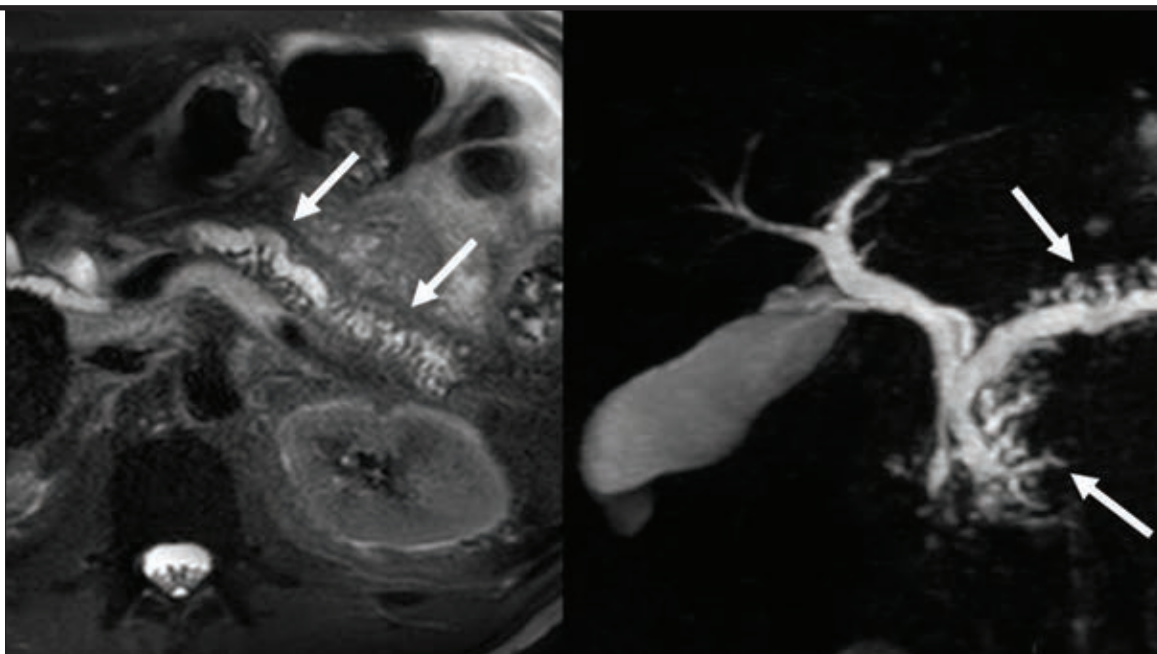
## PANCRÉATITE CHRONIQUE

Dossier élaboré  
selon les conseils du  
Pr Vinciane Rebours

Service de  
pancréatologie et  
oncologie digestive,  
hôpital Beaujon,  
Clichy, AP-HP,  
Université Paris Cité,  
Inserm-UMR 1149,  
Centre de référence  
national des maladies  
rares du pancréas,  
France

[vinciane.rebours  
@aphp.fr](mailto:vinciane.rebours@aphp.fr)

L'auteure déclare  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.



© D.R.

### Un continuum évolutif aux multiples causes intriquées

La pancréatite chronique se caractérise par des altérations morphologiques irréversibles du tissu exocrine et endocrine, associant inflammation et fibrose. C'est un continuum évoluant sur de nombreuses années. La pancréatite chronique est le fruit d'interactions multiples entre la consommation chronique d'alcool et de nicotine et des facteurs héréditaires, obstructifs, immunologiques et métaboliques. Quelle qu'en soit la cause prédominante, l'histoire naturelle et les complications restent similaires, seuls varient leur délai et leur fréquence d'apparition : insuffisance pancréatique exocrine et endocrine, douleurs chroniques, cancer du pancréas. Un bilan morphologique doit être réalisé, associant une scanographie et une pancréato-IRM. L'échoendoscopie permet le diagnostic des formes précoces et la recherche de diagnostics différentiels devant une forme focale pseudotumorale.

- P. 150 Définition, diagnostic et diagnostics différentiels ➤ P. 156 Bilan étiologique
- P. 160 Suivi et prise en charge ➤ P. 164 Prise en charge de la douleur
- P. 168 Cas particulier de la pancréatite chronique d'origine génétique ➤ P. 171 Les 10 messages clés

## Définition, diagnostic et diagnostics différentiels de la pancréatite chronique

# Le diagnostic repose sur l'imagerie

Frédérique Maire<sup>1</sup>,  
Marco Dioguardi  
Burgio<sup>2,3</sup>

Service de  
pancréatologie  
et oncologie digestive,  
hôpital Beaujon,  
AP-HP, Clichy, France

Université Paris Cité,  
Inserm, Centre  
de recherche  
sur l'inflammation,  
Paris, France

Service de radiologie,  
hôpital Beaujon,  
AP-HP, Clichy, France

frederique.maire  
@aphp.fr

marco.  
dioguardiburgio  
@aphp.fr

F. Maire déclare n'avoir  
aucun lien d'intérêts.

M. Dioguardi Burgio  
déclare avoir participé  
à des interventions  
ponctuelles pour  
General Electric et  
Guerbet, et avoir été pris  
en charge, à l'occasion  
de déplacements pour  
congrès, par Canon  
Medical, Guerbet  
et Advanz Pharma.

La pancréatite chronique se caractérise par des altérations morphologiques irréversibles du tissu exocrine et endocrine, associant inflammation et fibrose.<sup>1</sup> Mais cette définition se heurte à l'absence habituelle de preuve histologique. Les sociétés savantes (*International Association of Pancreatology, American Pancreatic Association, Japan Pancreas Society et European Pancreatic Club*) intègrent maintenant le continuum pancréatite aiguë, pancréatites aiguës récidivantes, pancréatite chronique débutante et pancréatite chronique avérée, sur la base de critères cliniques et morphologiques (fig.1).<sup>2,3</sup>

La définition d'une pancréatite chronique ne préjuge pas de sa cause.<sup>4</sup> L'alcool est identifié comme la cause la plus fréquente de pancréatite chronique dans les pays occidentaux, représentant 60 à 80 % des cas. Le tabac est également un facteur de risque indépendant et synergique, présent chez plus de 60 % des patients atteints de pancréatite chronique. La combinaison alcool-tabac a un effet multiplicatif sur le risque et la progression de la maladie.<sup>3</sup>

La découverte de mutations de gènes de prédisposition aux pancréatites chroniques (*PRSS1, CFTR, SPINK1, TRPV6...*) a néanmoins marqué un tournant dans la pancréatologie et a permis de sortir du schéma classique de la pancréatite chronique alcoolique. Enfin, dans

5 à 10 % des cas, aucune cause n'est mise en évidence et on parle alors de pancréatite chronique idiopathique.

Les objectifs d'une définition appropriée de la pancréatite chronique sont multiples :

- apporter aux patients une approche thérapeutique holistique adaptée ;
- établir un diagnostic à un stade précoce pour agir sur l'histoire naturelle de la pancréatite chronique ;
- définir un cadre nosologique pour les études scientifiques.

### Signes variés et peu caractéristiques

La présentation de la pancréatite chronique est variée : découverte fortuite, manifestations douloureuses aiguës ou chroniques, diarrhée par insuffisance pancréatique exocrine, diabète. Dans 30 à 65 % des cas, le diagnostic de pancréatite chronique est établi chez un patient n'ayant jamais eu d'épisode de pancréatite aiguë.<sup>2</sup> Parfois, c'est lors du diagnostic de cancer du pancréas que l'on découvre une pancréatite chronique sous-jacente.

La prévalence de la pancréatite chronique est de 25 à 98/100 000 et son incidence de 5 à 10/100 000 par an, mais ces chiffres sont probablement sous-évalués du fait de la difficulté diagnostique des formes précoces.<sup>3</sup>

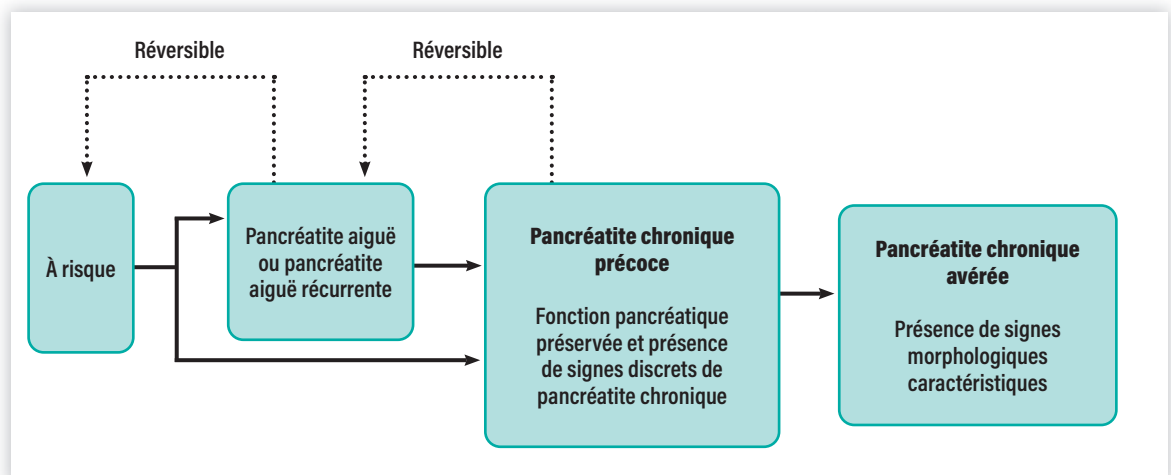
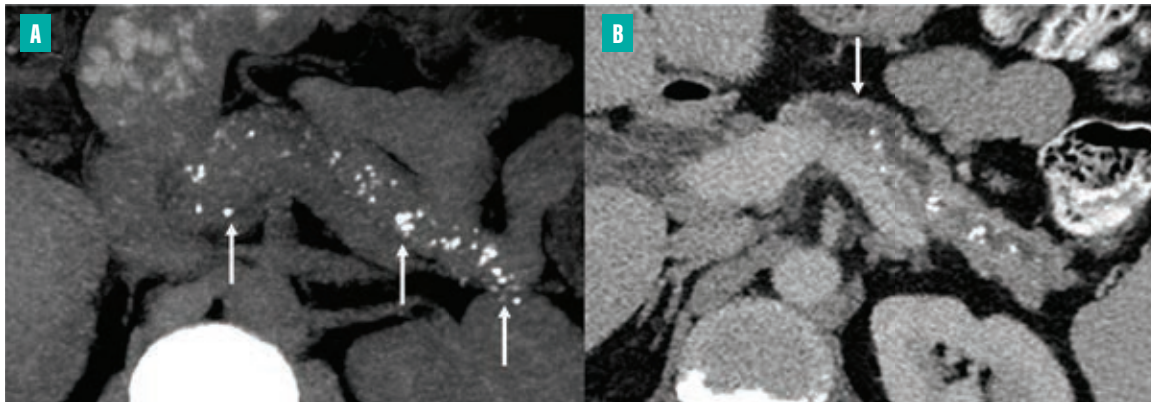


Figure 1. Progression de la pancréatite chronique. D'après Thierens *et al.*, réf. 3.

# PANCRÉATITE CHRONIQUE



**Figure 2. Aspect de la pancréatite chronique en tomодensitométrie (TDM).** L'acquisition sans injection (A) montre la présence de multiples calcifications pancréatiques (flèches), de taille variable et distribuées de façon diffuse dans le parenchyme pancréatique ainsi que dans le conduit pancréatique principal. La TDM après injection de produit de contraste au temps portal (B) montre la présence d'un conduit pancréatique principal dilaté et irrégulier, sans véritable sténose. Une atrophie de la glande pancréatique, plus marquée au niveau de la jonction isthme-corps, est visible (flèche).

## Le diagnostic de pancréatite chronique s'appuie sur la tomодensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique

Les signes histologiques de la pancréatite chronique sont une inflammation, une fibrose inter- puis intralobulaire, une perte de cellules acineuses et des îlots de Langerhans avec une atrophie glandulaire et des calcifications parenchymateuses ou intracanales. Ces lésions peuvent être focales ou diffuses, leur répartition dans le pancréas est hétérogène. À l'exception de la pancréatite auto-immune, ces signes n'ont pas de spécificité orientant vers la cause de la pancréatite chronique.

La mise en évidence de ces lésions et donc le diagnostic de la pancréatite chronique reposent sur l'imagerie.

### Tomодensitométrie pour identifier des lésions caractéristiques

La tomодensitométrie (TDM) est l'examen initial le plus approprié en cas de suspicion de pancréatite chronique, car elle permet d'identifier des lésions caractéristiques telles que les calcifications parenchymateuses ou des conduits pancréatiques, ainsi que l'atrophie du parenchyme pancréatique. Un protocole TDM optimal comprend des acquisitions sans injection de produit de contraste, une phase artérielle pancréatique (environ 35 à 40 secondes après l'injection) et une phase veineuse (70 à 80 secondes après l'injection). Les calcifications sont facilement détectées sous forme d'hyperdensités spontanées sur les acquisitions sans injection. Elles peuvent être de taille variable. Dans les formes avancées de pancréatite chronique, la TDM peut montrer une dilatation irrégulière du conduit pancréatique principal (fig. 2) et d'éventuelles complications, notamment les pseudokystes et les

atteintes vasculaires. La TDM est en revanche moins performante dans les formes précoces de pancréatite chronique, en particulier en l'absence de calcifications. La taille et le nombre des calcifications pancréatiques doivent être évalués, car le degré de calcification dans la pancréatite chronique peut refléter l'évolution et la gravité la maladie.<sup>5</sup> La présence de grosses calcifications constitue un signe très évocateur de pancréatite chronique. Cependant, certaines calcifications parenchymateuses pancréatiques liées au vieillissement, généralement ponctiformes (de 1 à 3 mm), ne traduisent pas nécessairement une pancréatite chronique.<sup>6</sup>

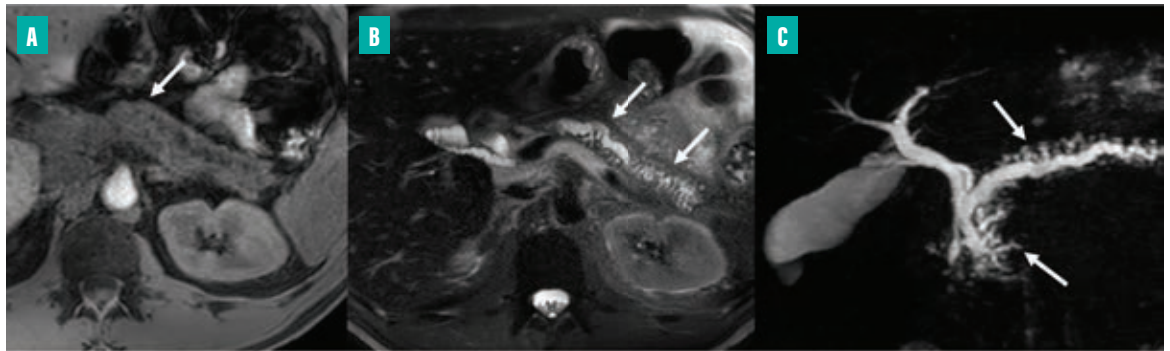
### Imagerie par résonance magnétique et cholangio-pancréatographie-IRM, examens de référence

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) en particulier lorsqu'elle est associée à la cholangio-pancréatographie-IRM (CP-IRM), est considérée comme l'examen d'imagerie diagnostique de référence pour la pancréatite chronique. Elle permet de détecter des calcifications, l'atrophie pancréatique, ainsi qu'une obstruction ou une dilatation des conduits.

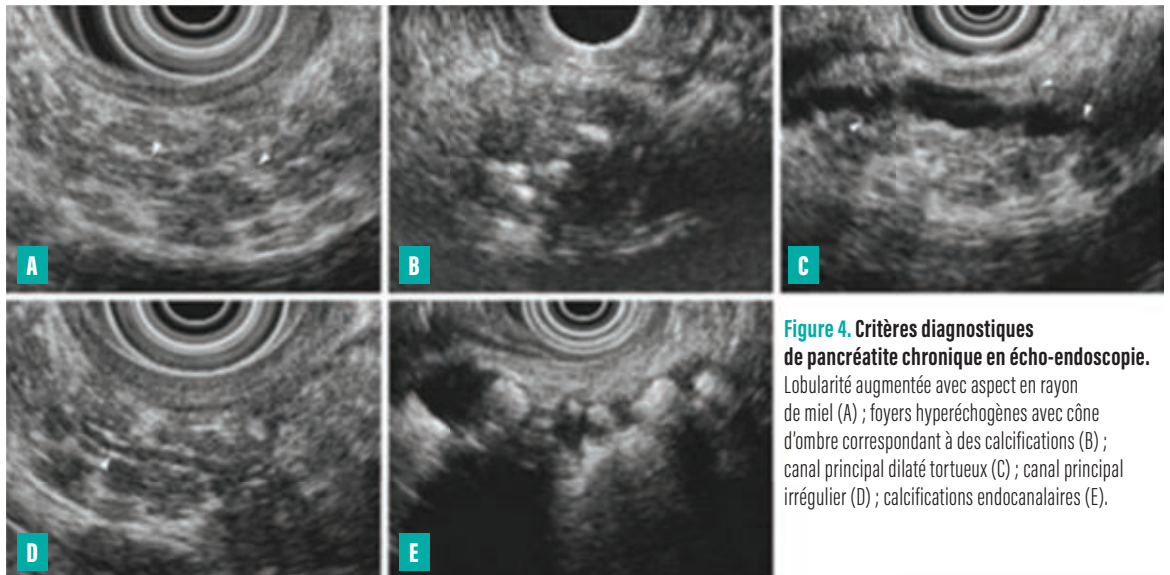
La CP-IRM, fondée sur des séquences fortement pondérées en T2, permet une visualisation dédiée et non invasive des conduits biliopancréatiques en deux et trois dimensions et elle est plus sensible que la TDM pour l'évaluation des anomalies canalaes.

Dans les formes précoces de pancréatite chronique, l'IRM peut révéler une hypo-intensité du signal pancréatique sur les séquences pondérées en T1 avec suppression du signal graisseux (perte de l'hypersignal T1 physiologique de la glande), un retard et un aspect hétérogène de rehaussement du parenchyme pancréatique (lié à la présence de fibrose) ainsi qu'une dilatation des conduits secondaires.

# PANCRÉATITE CHRONIQUE



**Figure 3. Aspect de la pancréatite chronique en IRM.** La séquence en pondération T1 avec suppression du signal graisseux (A) montre un hyposignal T1 diffus de la glande pancréatique. La séquence en pondération T2 avec suppression du signal graisseux (B) montre une dilatation irrégulière (flèches), sans sténose du conduit pancréatique principal. La séquence de cholangio-pancréatographie-IRM (C) confirme la présence d'une dilatation diffuse et irrégulière du conduit pancréatique principal, ainsi qu'une dilatation en « flammèche » des conduits pancréatiques secondaires. Une atrophie diffuse et modérée de la glande pancréatique est également observée.



**Figure 4. Critères diagnostiques de pancréatite chronique en écho-endoscopie.** Lobularité augmentée avec aspect en rayon de miel (A) ; foyers hyperéchogènes avec cône d'ombre correspondant à des calcifications (B) ; canal principal dilaté tortueux (C) ; canal principal irrégulier (D) ; calcifications endocanaliaires (E).

Dans les formes plus avancées, la CP-IRM met en évidence une atrophie plus marquée de la glande pancréatique, avec aspect en hyposignal T1, des dilatations irrégulières moniliformes du conduit pancréatique principal et des dilatations en « flammèches » des conduits secondaires (fig.3).

## Indications réduites pour l'endoscopie

Avant qu'elle ne soit définitivement supplantée par la CP-IRM pour le diagnostic de pancréatite chronique, la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE), avait démontré une excellente sensibilité et une spécificité proche de 100 % en décrivant les anomalies canalaire qui ont permis d'aboutir à la classification de Cambridge.<sup>7</sup>

L'écho-endoscopie, apparue dans les années 1990, s'est positionnée comme l'examen de choix pour le diagnostic des pancréatites chroniques débutantes pour

lesquelles la TDM et l'IRM manquent de sensibilité. La classification de Rosemont a défini des critères majeurs et mineurs concernant le parenchyme pancréatique et les canaux (fig.4).<sup>8</sup> Mais cet examen se heurte à deux limites : son manque de spécificité pour le diagnostic de pancréatite chronique et son caractère opérateur-dépendant.

Les nouvelles techniques (élastographie et écho-endoscopie de contraste) n'ont pas fait la preuve de leur intérêt pour le diagnostic de pancréatite chronique.

L'intérêt de l'écho-endoscopie est l'obtention d'une preuve histologique par la ponction (à l'aide d'une aiguille coupante) dans les formes focales (pseudomasses) pour le diagnostic de pancréatite auto-immune et le diagnostic différentiel de cancer pancréatique. En revanche, si l'imagerie est évocatrice d'une simple pancréatite chronique, il n'y a aucune indication à réaliser une ponction pour confirmation histologique de ce diagnostic.

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

**TABLEAU. CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE EN TDM ET IRM, ET ÉLÉMENTS DE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL**

| Signes caractéristiques de pancréatite chronique                                                                                                                                                                                                                                                 | Diagnostics différentiels                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Critères en faveur d'un adénocarcinome pancréatique                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Critères en faveur d'une TIPMP*                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>TDM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcifications pancréatiques (parenchymateuses ou du CPP)</li> <li>■ Atrophie pancréatique</li> <li>■ Dilatation irrégulière du CPP sans obstruction</li> </ul>                                                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Interruption nette du CPP</li> <li>■ Dilatation biliaire associée (signe du double conduit)</li> <li>■ Masse hypodense/hypo-intense après injection</li> <li>■ Infiltration de la graisse péripancréatique avec déformation et/ou occlusion vasculaire</li> <li>■ Déplacement ou disparition de calcifications préexistantes</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Calcifications rares et localisées</li> <li>■ Dilatation homogène et régulière du CPP</li> <li>■ Dilatations kystiques des conduits secondaires</li> <li>■ Moins souvent associée à une atrophie pancréatique</li> </ul> |
| <b>IRM/CP-IRM</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Hypo-intensité en T1 du parenchyme</li> <li>■ Rehaussement tardif et hétérogène</li> <li>■ Dilatation irrégulière du CPP</li> <li>■ Dilatation « en flammèches » des conduits secondaires</li> <li>■ Atrophie pancréatique</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Masse avec interruption du conduit (absence de <i>duct penetrating sign</i>)</li> <li>■ Hypersignal en diffusion avec restriction sur cartographie ADC**</li> <li>■ Infiltration de la graisse, déformation et occlusion vasculaire</li> </ul>                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                   |

ADC : *apparent diffusion coefficient* ; CR-IRM : cholangio-pancréatographie-IRM ; CPP : conduit pancréatique principal ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; TDM : tomodesitométrie ; TIPMP : tumeur intracanalair papillaire et mucineuse.

\* Pancréatite chronique et TIPMP peuvent coexister. \*\* Certaines formes de pancréatite chronique, notamment auto-immunes, peuvent montrer une restriction marquée de la diffusion.

## Analyses biologiques restreintes à la recherche de complications

Jusque dans les années 1990, la réalisation de tests fonctionnels était recommandée (mesure du débit sécrétoire et enzymatique après injection de sécrétine), mais cela a été complètement abandonné. En pratique, on utilise les dosages de l'élastase fécale sur échantillon de selles pour rechercher une insuffisance pancréatique exocrine et le dosage de l'HbA1c et de la glycémie à jeun pour rechercher un diabète, qui sont deux des principales complications de la pancréatite chronique.

Des études sont en cours pour rechercher des marqueurs diagnostiques de pancréatite chronique, mais aucun dosage biologique n'a actuellement fait la preuve de son intérêt.

## Diagnostics différentiels

L'imagerie joue un rôle crucial pour distinguer la pancréatite chronique d'autres affections, en particulier l'adénocarcinome pancréatique et les tumeurs intracanales papillaires et mucineuses (TIPMP), notamment dans leur forme diffuse (tableau).

## Pancréatite chronique versus adénocarcinome pancréatique

Le risque de développer un adénocarcinome pancréatique est augmenté chez les patients atteints de pancréatite chronique.<sup>9</sup> Le diagnostic différentiel dans une forme focale pseudotumorale peut être difficile en imagerie.<sup>10</sup> Les signes principaux en faveur d'un adénocarcinome pancréatique sont les suivants :

- interruption nette du conduit pancréatique principal, dilaté en amont de la masse, éventuellement associée à une dilatation biliaire en cas de lésion céphalique (« *double duct sign* ») ;
- infiltration des plans graisseux périvasculaires associée à la déformation ou à une occlusion des vaisseaux péripancréatiques ;
- apparition ou majoration d'une dilatation du conduit pancréatique principal en amont d'une masse ;
- modification de la morphologie et/ou du rehaussement de la glande avec déplacement ou disparition de calcifications préexistantes ;
- apparition et/ou présence d'un hypersignal focal dans les séquences de diffusion avec restriction sur la cartographie ADC (*apparent diffusion coefficient*).

## PANCRÉATITE CHRONIQUE : LE SAVEZ-VOUS ?

### Peut-on parler de pancréatite chronique si le conduit pancréatique est fin et régulier ?

Dans les formes débutantes, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) peut mettre en évidence de petits conduits secondaires en flammèches, permettant d'évoquer le diagnostic. L'écho-endoscopie peut également apporter des arguments en faveur du diagnostic de pancréatite chronique débutante.

### La présence de calcifications pancréatiques signe-t-elle le diagnostic de pancréatite chronique ?

Non, il y a d'autres causes possibles.

### À quoi penser devant des calcifications de la région pancréatique ?

À des calcifications vasculaires (notamment de l'artère splénique), des tumeurs pancréatiques calcifiées (tumeurs neuro-endocrines, cystadénomes séreux), du mucus calcifié d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse (TIPMP), une transformation kystique des acini (entité bénigne avec un ou plusieurs kystes pancréatiques contenant des calcifications). La tomodensitométrie (TDM) – sans puis avec injection de produit de contraste – est l'examen clé.

### Quels diagnostics évoquer devant une dilatation du conduit pancréatique principal ?

En dehors de la pancréatite chronique, il faut rechercher une TIPMP du conduit principal (dilatation sans obstacle) ou un obstacle (calcification obstructive, sténose canalaire fibreuse, tumeur bénigne, adénocarcinome pancréatique, tumeur neuroendocrine...) responsable d'une pancréatite chronique d'amont.

### La pancréatite chronique peut-elle être localisée exclusivement dans une partie du pancréas ?

Oui, dans le cas de la pancréatite chronique en amont d'un obstacle ou en cas de variante canalaire pancréatique (par exemple, pancréatite chronique du pancréas dorsal en cas de pancréas divisum complet). Le diagnostic de pancréatite auto-immune dans une forme focale pseudotumorale peut également être évoqué.

### La présence d'une masse pancréatique en imagerie élimine-t-elle le diagnostic de pancréatite chronique ?

Non, il peut s'agir d'un authentique cancer sur pancréatite chronique (qui en elle-même est un facteur de risque de cancer). Il faut également évoquer une poussée aiguë sur pancréatite chronique (rechercher des signes inflammatoires en TDM) et les formes focales pseudotumorales de pancréatite auto-immune.

### Une atrophie parenchymateuse signe-t-elle forcément une pancréatite chronique ?

Il peut s'agir de la sénescence du pancréas chez le sujet âgé. Le pancréas peut également être le siège d'une infiltration graisseuse, focale ou diffuse, sans lésion canalaire associée. Enfin, l'atrophie peut être la séquelle d'une pancréatite aiguë nécrosante quelle que soit sa cause, ou l'évolution d'une pancréatite auto-immune.

### Une insuffisance pancréatique exocrine signe-t-elle la présence d'une pancréatite chronique ?

Non, il y a d'autres causes (maladie cœliaque, montage chirurgical, diabète...).

Les signes principaux en faveur d'une pancréatite chronique (même dans une forme pseudotumorale) sont la présence d'une dilatation irrégulière mais sans obstruction du conduit pancréatique principal et l'absence d'interruption du conduit principal dans la masse (signe du canal pénétrant ou « *duct penetrating sign* »). Ce signe a montré une sensibilité de 85 % et une spécificité de 96 %.<sup>11</sup> En cas de doute, une biopsie guidée par EUS (écho-endoscopie) est utile pour établir un diagnostic définitif.

### Pancréatite chronique versus TIPMP

L'aspect de la dilatation du conduit pancréatique principal (régulier et homogène dans la TIPMP vs irrégulier avec des sténoses dans la pancréatite chronique), l'aspect de dilatation des conduits secondaires (kystique en boule dans les TIPMP vs en flammèches dans la pancréatite chronique) ainsi que la présence d'une atrophie parenchymateuse (typique de la pancréatite chronique) sont des éléments clés pour ce diagnostic différentiel. Bien que les calcifications soient typiques de la pancréatite chronique, surtout si elles sont diffuses, elles peuvent également être observées dans les TIPMP (10 % des cas) en rapport avec du mucus calcifié.<sup>10</sup>

## Diagnostic plus complexe dans les formes débutantes que dans les formes évoluées

Le diagnostic de pancréatite chronique, bien que facile dans les formes évoluées, peut s'avérer complexe dans les formes débutantes, notamment en raison de l'absence de preuve histologique et de l'hétérogénéité de la maladie.

Au cours de ces cinquante dernières années, les progrès de la génétique et de l'imagerie ont largement contribué à mieux comprendre et identifier la pancréatite chronique. La TDM et l'IRM sont les examens clés pour le diagnostic.

La principale difficulté diagnostique est de ne pas méconnaître une TIPMP (avec son risque de dégénérescence) et une tumeur obstructive (principalement un petit adénocarcinome pancréatique) responsable d'une pancréatite chronique d'amont.

Une fois le diagnostic posé, la prise en charge du patient comprend la recherche de la cause (alcool, tabac, génétique, auto-immune, radique, ischémique...) et l'évaluation des complications (douleurs, insuffisance pancréatique exocrine, diabète, cholestase, cancer). ●

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

## RÉSUMÉ DÉFINITION, DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTICS DIFFÉRENTIELS DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

La pancréatite chronique se caractérise par des altérations morphologiques irréversibles du tissu exocrine et endocrine, associant inflammation et fibrose. Mais cette définition se heurte à l'absence habituelle de preuve histologique. La présentation d'une pancréatite chronique est variée : découverte fortuite, manifestations douloureuses aiguës ou chroniques, diarrhée par insuffisance pancréatique exocrine, diabète. La tomomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique sont les examens clés pour établir le diagnostic de pancréatite chronique et éliminer les diagnostics différentiels

que sont l'adénocarcinome pancréatique et les tumeurs intracanalaires papillaires et mucineuses (TIPMP). L'écho-endoscopie est utile pour le diagnostic des formes précoces et pour le diagnostic différentiel devant une forme focale pseudotumorale. Une fois le diagnostic de pancréatite chronique posé, la prise en charge du patient comprend la recherche de la cause (alcool, tabac, génétique, auto-immune, radique, ischémique...) et l'évaluation des complications (douleurs, insuffisance pancréatique exocrine, diabète, cholestase, cancer).

## SUMMARY DEFINITION, DIAGNOSIS AND DIFFERENTIAL DIAGNOSTICS OF CHRONIC PANCREATITIS

Chronic pancreatitis is characterized by irreversible morphological alterations in exocrine and endocrine tissue, combining inflammation and fibrosis. But the usual lack of histological evidence is a problem with this definition. The presentation of chronic pancreatitis is varied: fortuitous discovery, acute or chronic painful manifestations, diarrhoea due to exocrine pancreatic insufficiency, diabetes. CT and MRI are the 2 key procedures for the CP diagnosis and the differential diagnosis of pancreatic adenocar-

cinoma and papillary and mucinous intraductal tumors. Endoscopic ultrasound is useful for the diagnosis of early forms and for the differential diagnosis of a pseudotumoral focal form. Once the diagnosis of chronic pancreatitis is confirmed, the patient's management includes an exhaustive work-up to search for the cause (alcohol, tobacco, genetics, autoimmune, radiation, ischemic, etc.) and the evaluation of complications (pain, exocrine pancreatic insufficiency, diabetes, cholestasis, cancer).

## RÉFÉRENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol* 2016;16(2):218-24.
- Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020;396 (10249):499-512.
- Thierens ND, Verdonk RC, Löhr JM, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2025;404 (10471):2605-18.
- Hegyi P, Párniczky A, Lerch MM, et al. International Consensus Guidelines for risk factors in chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatolgy, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatol* 2020;20(4):579-85.
- Sinha A, Singh VK, Cruise M, et al. Abdominal CT predictors of fibrosis in patients with chronic pancreatitis undergoing surgery. *Eur Radiol* 2015;25(5):1339-46.
- Tirkes T, Shah ZK, Takahashi N, et al. Reporting standards for chronic pancreatitis by using CT, MRI, and MR cholangiopancreatography: The consortium for the study of chronic pancreatitis, diabetes, and pancreatic cancer. *Radiology* 2019;290(1):207-15.
- Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25(7):756-9.
- Catalano MF, Sahai A, Levy M, et al. EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: The Rosemont classification. *Gastrointest Endosc* 2009;69(7):1251-61.
- Talamini G, Falconi M, Bassi C, et al. Incidence of cancer in the course of chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(5):1253-60.
- Schima W, Böhm G, Röscher CS, et al. Mass-forming pancreatitis versus pancreatic ductal adenocarcinoma: CT and MR imaging for differentiation. *Cancer Imaging* 2020;20:52.
- Ichikawa T, Sou H, Araki T, et al. Duct-penetrating sign at MRCP: Usefulness for differentiating inflammatory pancreatic mass from pancreatic carcinomas. *Radiology* 2001;221(1):107-16.

## HISTOIRE D'UNE SOLIDARITÉ NATIONALE NÉE EN 1945

Julien Damon est enseignant à l'École des Ponts et à Sciences Po et conseiller scientifique de l'École nationale supérieure de sécurité sociale.

Les 80 ans de la Sécurité sociale lui ont donné l'occasion de retracer l'histoire de sa création, en 1945, sur les ruines d'un pays dévasté : il s'agissait d'aménager « une vaste organisation nationale d'entraide obligatoire qui ne peut atteindre sa pleine efficacité que si elle présente un caractère de très grande généralité à la fois quant aux personnes qu'elle englobe et quant aux risques qu'elle couvre ». Le but était clair : « réaliser un plan qui couvre l'ensemble de la population du pays contre l'ensemble des facteurs d'insécurité ».

Mais l'auteur rappelle que le principe de solidarité nationale de la Sécurité sociale s'est heurté dès ses débuts à l'opposition libérale mais aussi libertarienne.

Enfin, la lecture de cet essai nous apprend que les États-Unis avaient précédé la France de dix ans pour la création de leur propre sécurité sociale, avec des dissemblances mais aussi – plus étonnant – de nombreux points communs avec notre système ! **K. D.**



**Petit éloge de la Sécu**  
Julien Damon. Presses de Sciences Po, 2025. 166 p.

## Bilan étiologique d'une pancréatite chronique

# Causes multifactorielles dans deux tiers des cas

Christelle d'Engremont<sup>1</sup>,  
Frédéric Moryoussef<sup>2</sup>

1. Service hépato-gastroentérologie et oncologie digestive du CHU Grenoble Alpes, Grenoble, France

2. Service hépato-gastroentérologie, CH de Poissy-Saint-Germain-en-Laye, Poissy, France

cdengremont  
@chu-grenoble.fr  
frederick.moryoussef  
@ght-yvelinesnord.fr

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts.

**E**n 2016, une nouvelle définition de la pancréatite chronique a été publiée, puis adoptée par les principales sociétés savantes. Elle définit la pancréatite chronique comme un syndrome fibro-inflammatoire chez des patients ayant des facteurs de risque génétiques, environnementaux (tabac et alcool principalement) et/ou autres, développant une réponse pathologique persistante à une lésion parenchymateuse ou à un stress.

Les caractéristiques de la pancréatite chronique avancée incluent, à des degrés divers, une atrophie parenchymateuse, de la fibrose, un syndrome douloureux, des dilatations et sténoses canalaïres, des calcifications, une dysfonction exocrine-endocrine et de la dysplasie. Cette définition est liée à un modèle progressif et évolutif. En cas de diagnostic de pancréatite chronique, il est primordial d'effectuer une recherche exhaustive de tous les facteurs de risque. Cette recherche permet de fournir des informations sur les mécanismes sous-jacents, d'identifier des facteurs de risque modifiables ou non, ainsi que les cibles thérapeutiques potentielles, et de donner des informations pronostiques.

Cet article reprend largement ces recommandations ainsi que la liste pratique TIGAR-O (*Toxic-metabolic, Idiopathic, Genetic, Autoimmune, Recurrent and severe acute pancreatitis, and Obstructive*) permettant d'aider à la recherche des facteurs de risque et des causes de pancréatite chronique.<sup>1-3</sup> Les causes et facteurs de risque à rechercher en cas de suspicion de pancréatite chronique coexistent dans plus de deux tiers des cas.

Il convient en préambule de noter que la pancréatite aiguë biliaire ne progresse pas vers une pancréatite chronique.<sup>4</sup>

### Alcool et tabac : facteurs environnementaux les plus fréquents

La cause dominante de pancréatite chronique reste la consommation excessive d'alcool (46 % des causes aux États-Unis, la même tendance est observée en France).<sup>5</sup> L'alcool a un effet toxique sur les cellules acineuses via ses métabolites oxydants et non oxydants. Cette toxicité est aggravée par l'éthanol qui induit des troubles de la microcirculation et une ischémie pancréatique

provoquant des lésions acinaires et l'activation de la cascade inflammatoire.<sup>6</sup> La relation entre l'apparition d'une pancréatite chronique et la consommation d'alcool est dose-dépendante, avec un risque relatif de 6,29 (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 3,04-13,02) pour une consommation supérieure à 100 g/j.<sup>7</sup> Classiquement, il est admis qu'un seuil supérieur à 50 ou 60 g/j est associé à un surrisque de développer une pancréatite chronique par rapport à la population générale. Cependant, moins de 5 % des personnes alcooliques développent une pancréatite chronique, ce qui suggère que d'autres facteurs interviennent dans le développement de la maladie.<sup>4,6,8</sup> Le tabagisme, fréquent chez les patients atteints de pancréatite chronique, facilite la progression d'une pancréatopathie indépendamment de la consommation d'alcool, en particulier à partir de 20 paquets-années.<sup>9</sup> Les effets sont potentialisés chez les patients avec une consommation mixte (risque absolu d'environ 18 % pour ceux qui boivent ou fument, contre 30 % pour ceux qui boivent et fument).<sup>10</sup> Chez les patients qui développent une pancréatite chronique après un premier épisode de pancréatite aiguë, la prévalence de l'alcool comme facteur de risque (indépendamment du statut tabagique) est de 65 % (IC 95 % : 48-80) contre 61 % (47-73) pour le tabac. Ainsi le tabagisme et l'alcool, de façon dose-dépendante, sont tous deux associés à des lésions du tissu pancréatique, à des épisodes récurrents de pancréatite aiguë et, *in fine*, à l'apparition de lésions de pancréatite chronique avec un effet synergique l'un sur l'autre.<sup>11</sup>

Le sevrage de l'alcool et du tabac réduit de façon significative la progression de la maladie.<sup>10-13</sup>

### Multiples facteurs métaboliques

Hypercalcémie, hypertriglycéridémie, iatrogénie, insuffisance rénale et stress oxydatif sont autant de facteurs associés à la survenue d'une pancréatite chronique.

#### Hypercalcémie

Le risque de pancréatite apparaît lorsque la calcémie dépasse 3 mmol/L. Environ 90 % des cas d'hypercalcémie sont causés par une hyperparathyroïdie primaire

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

ou une hypercalcémie maligne. Les maladies génétiques, la sarcoïdose, l'insuffisance rénale chronique (IRC) restent minoritaires. L'hyperparathyroïdie provoque une hypercalcémie, mais les crises de pancréatite surviennent chez moins de 7 % des personnes avec hyperparathyroïdie, le plus souvent dans le sous-groupe avec les taux de calcémie les plus élevés. En cas d'hypercalcémie, il faut documenter les antécédents familiaux d'hypercalcémie ainsi que de calculs rénaux, la consommation de lithium ou de vitamine D et doser l'hormone parathyroïdienne (PTH), la calcémie ionisée, la phosphorémie avec la calciurie (hypercalcémie hypocalciurie familiale). Un syndrome paranéoplasique est également à rechercher.<sup>2</sup>

## Hypertriglycéridémie

Dans l'étude de cohorte nord-américaine NAPS2 (*North American Prodromal Synucleinopathy Consortium Stage 2*), qui a analysé les mécanismes environnementaux, métaboliques et génétiques complexes qui sous-tendent la pancréatite aiguë récidivante et la pancréatite chronique (1 000 sujets interrogés et analysés entre août 2000 et septembre 2006), l'hyperlipidémie a été identifiée comme un facteur de risque chez 13 % des sujets atteints de pancréatite chronique. En pratique, il s'agit plutôt d'hypertriglycéridémies le plus fréquemment polygéniques (résultant de l'association entre prédisposition génétique et facteurs favorisants) ou plus exceptionnellement primaires monogéniques. La toxicité pancréatique des triglycérides est directe (acide gras libres) mais aussi secondaire ischémique (accumulation de chylomicrons).<sup>14</sup> La présentation classiquement sévère et nécrosante des pancréatites aiguës sur hypertriglycéridémie est, à elle seule, un facteur de risque de pancréatite chronique. En pratique, un seuil de triglycérides supérieur à 3 g/L à jeun ou à 5 g/L non à jeun représente un risque de pancréatite chronique, et un bilan lipidique complet doit être réalisé en cas de pancréatite chronique.<sup>2,5</sup>

## Causes médicamenteuses

Plus d'une centaine de médicaments seraient à l'origine de pancréatites aiguës et chroniques, par de multiples mécanismes. Les molécules les plus souvent citées sont l'azathioprine, l'antiviral didanosine, les traitements à base de L-asparaginase, la méthylprednisolone, le fénofibrate, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC), les statines, les œstrogènes et l'acide valproïque. Cependant, les relations de cause à effet directes et mécanistiques font généralement défaut et les cofacteurs sous-jacents, tels que les facteurs génétiques, n'ont pas été exclus dans la plupart des cas publiés.<sup>2</sup>

## Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale chronique (IRC) peut être cause de pancréatite chronique, secondairement en cas de déséquilibres électrolytiques tels que l'hypercalcémie.

Dans l'étude de cohorte NAPS2, l'IRC était identifiée comme un facteur de risque coexistant chez 5 % des patients avec pancréatite chronique idiopathique.<sup>2</sup>

## Facteurs de stress oxydatif

Les facteurs associés au stress oxydatif sont listés dans une catégorie distincte, car la prise d'antioxydants semble bénéfique dans certaines études.<sup>15</sup> On peut citer les effets délétères post-radiques, cytotoxiques et ischémiques (chroniques, comme les maladies vasculaires).<sup>2</sup>

## Causes génétiques

Certaines pancréatites chroniques sont liées à une mutation génétique.

La présence d'une mutation du gène *PRSSI* codant pour le trypsinogène cationique est à l'origine de la pancréatite dite héréditaire (PH). Il s'agit d'une maladie à transmission autosomique dominante. Sa pénétrance est élevée, de 80 à 90 % selon les études : la majorité des sujets porteurs de la mutation développent des symptômes.<sup>16,17</sup> Les premiers symptômes (douleur pancréatique et pancréatite aiguë) apparaissent avant l'âge de 10 ans. Les examens morphologiques objectivent des anomalies canalaire et des calcifications précoces (avant l'âge de 30 ans). Il existe un risque accru de cancer chez ces patients, justifiant une surveillance en centre expert.

D'autres gènes ont été identifiés soit comme facteur causal de pancréatite chronique comme *CFTR* et *CPAI* ou comme facteur de susceptibilité des pancréatites chroniques alcooliques ou idiopathiques comme *CTRC*, *CEL*, *CASR* et *SPINK1*.

Enfin, le développement du séquençage à haut débit a permis d'étudier la prévalence de variants de ces gènes dans de grandes populations de patients atteints de pancréatite chronique idiopathique et alcoolique. Dans le travail de Zou *et al.*, portant sur 1 061 patients atteints de pancréatite chronique alcoolique ou idiopathique, la moitié étaient porteurs d'au moins un variant pathogène d'un des gènes connus, contre 5,94 % des sujets témoins.<sup>18</sup> De nouvelles mutations impliquées dans les pancréatites chroniques sont régulièrement découvertes et implémentées dans le panel du séquençage, les dernières étant les mutations *TRPV6* et *SEC16A*.<sup>19,20</sup> Cela justifie de répéter le séquençage si la première recherche est ancienne.<sup>21</sup>

## Deux types de pancréatite auto-immune

La pancréatite auto-immune (PAI) représente moins de 5 % des pancréatites chroniques. Des critères diagnostiques internationaux ont été publiés en 2011.<sup>22</sup> Ils distinguent la PAI de type 1 et celle de type 2, qui sont deux entités physiopathologiques, anatomopathologiques et cliniques différentes. Ces critères sont fondés sur la clinique, la sérologie (immunoglobulines G4 [IgG4]),

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

**TABLEAU. BILAN ÉTIOLOGIQUE DEVANT UNE PANCRÉATITE CHRONIQUE**

|                             |                                                                                                                                                        |
|-----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Interrogatoire bien conduit | Consommation d'alcool, de tabac, antécédent de MICI, antécédents familiaux de pancréatite                                                              |
| Bilan biologique            | Triglycéridémie, calcémie, PTH, IgG4 (si imagerie évocatrice)                                                                                          |
| Imagerie en coupe           | Scanner et IRM +/- écho-endoscopie avec ponction                                                                                                       |
| Tests génétiques si :       | <ul style="list-style-type: none"><li>■ cause incertaine</li><li>■ antécédents familiaux de pancréatite</li><li>■ patient de moins de 35 ans</li></ul> |

Ig : immunoglobulines ; IRM : imagerie par résonance magnétique ; MICI : maladie inflammatoire chronique de l'intestin ; PTH : hormone parathyroïdienne.

l'imagerie (anomalies canalaire et parenchymateuses), la réponse au traitement par corticoïdes et l'histologie lorsqu'elle est disponible.

La PAI de type 1 s'intègre dans la maladie à IgG4. Elle atteint particulièrement les hommes de plus de 50 ans et débute souvent par un ictère ou des douleurs pancréatiques.<sup>23</sup> Le taux sérique d'IgG4 est significatif s'il est supérieur à deux fois la normale. Même si l'atteinte pancréatobiliaire est la plus fréquente, la maladie à IgG4 peut atteindre tous les organes. En histopathologie, il est observé une fibrose associée à un infiltrat lymphoplasmocytaire dense immunomarcé par les anticorps anti-IgG4.

La PAI de type 2 atteint des sujets jeunes autour de l'âge de 30 ans et se révèle le plus souvent par une pancréatite aiguë, bénigne dans la majorité des cas.<sup>24</sup> Elle est associée dans deux cas sur trois à une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). L'histologie montre des lésions granulocytaires épithéliales.

En imagerie (tomodensitométrie [TDM] ou IRM), la PAI peut se présenter sous une forme diffuse ou pseudotumorale. Le diagnostic différentiel avec l'adénocarcinome pancréatique peut être très difficile. En cas de doute diagnostique, une écho-endoscopie avec biopsie est recommandée.<sup>23,25</sup>

## Causes obstructives : tumeurs le plus souvent

L'origine obstructive est dominée par les tumeurs : adénocarcinome du pancréas, tumeurs neuro-endocrines, tumeur intracanaulaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP), les ampullomes étant plus rares. Par ailleurs, un traumatisme abdominal ou une pancréatite aiguë grave peuvent entraîner l'apparition d'une sténose séquellaire du canal pancréatique principal ou de calcifications responsables d'une dilatation canalaire et d'une atrophie pancréatique, réalisant un tableau de pancréatite chronique. Le pancréas divisum (absence de fusion entre les canaux pancréatiques ventral et dorsal) est une variation anatomique présente chez 7 % de la population générale ; 5 % des individus avec pancréas divisum dé-

veloppent des symptômes de pancréatite chronique. L'existence d'un pancréas divisum est plus fréquente chez les patients porteurs d'une mutation de *CFTR*.<sup>26</sup>

## Démarche pratique en cas de suspicion de pancréatite chronique

L'approche initiale devant tout patient suspect de pancréatite chronique doit comporter un interrogatoire détaillé, un premier bilan biologique ainsi qu'un examen d'imagerie en coupe (tableau).

L'interrogatoire recherche des épisodes antérieurs de pancréatite aiguë, un diabète, une maldigestion, la notion de perte de poids, une insuffisance rénale et des affections d'organes associées à la mucoviscidose (par exemple, maladie pulmonaire, sinusite ou infertilité masculine). Les antécédents familiaux pancréatiques sont aussi recherchés.

Un dosage de la calcémie, de la PTH et de la triglycéridémie doit être réalisé. Le dosage des IgG4 n'a d'intérêt qu'en cas de pancréatite auto-immune suspectée à l'imagerie.

L'imagerie en coupe (scanner et IRM) est indispensable pour chercher une tumeur pancréatique, toutes malformations anatomiques ou des signes de pancréatite auto-immune. La présence d'une dilatation du canal pancréatique doit inciter à une extrême vigilance et faire rechercher un cancer. En cas de doute diagnostique, il est utile de recourir à l'écho-endoscopie, qui permet de mettre en évidence des signes précoces de pancréatite chronique et de réaliser une biopsie *a fortiori* lorsqu'il existe un doute entre une pancréatite auto-immune de forme pseudotumorale et un adénocarcinome du pancréas.

Une recherche génétique par séquençage à haut débit n'est indiquée que si la cause reste incertaine, si le patient a des antécédents familiaux de maladies pancréatiques, en cas de pancréatite récidivante ou si le patient est jeune (moins de 35 ans). La recherche de mutation génétique doit être effectuée en centre expert, après avoir délivré une information claire et obtenu le consentement écrit du patient. ●

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

## RÉSUMÉ BILAN ÉTIOLOGIQUE D'UNE PANCRÉATITE CHRONIQUE

La cause dominante de pancréatite chronique est la consommation excessive d'alcool, qui représente 46 % des causes aux États-Unis. D'autres existent : une altération métabolique, un obstacle sur le canal pancréatique principal, la présence d'une mutation génétique ou un désordre auto-immun. Dans deux tiers des cas, plusieurs facteurs sont intriqués et il est indispensable de pousser le bilan étiologique pour interrompre, lorsque c'est possible, le cours naturel de la progression vers la pancréatite chronique. L'approche initiale étiologique devant tout patient suspect de pancréatite chronique doit comporter un interrogatoire détaillé, un examen physique, un bilan biologique ainsi que des examens d'imagerie en coupe, scanner et imagerie par résonance magnétique (IRM). Une recherche génétique n'est indiquée que si la cause reste incertaine, si le patient a des antécédents familiaux de maladies pancréatiques, en cas de pancréatite récidivante ou si le patient est jeune (moins de 35 ans).

## SUMMARY ETIOLOGICAL WORK-UP FOR CHRONIC PANCREATITIS

The first etiology of chronic pancreatitis is excessive alcohol consumption, which accounts for 46% of causes in the USA. Other include metabolic, genetic, obstructive or autoimmune mechanisms. In 2/3 of cases, several factors are interrelated, and it is essential to investigate the etiology to interrupt, if possible, the natural course of progression to chronic pancreatitis. The initial etiological approach should include detailed questioning, a physical examination, an initial laboratory work-up and cross-sectional imaging (CTscan and MRI). Genetic analysis is indicated if the cause remains uncertain, if the patient has a family history of pancreatic disease, in cases of recurrent pancreatitis or if the patient is young (under 35).

## RÉFÉRENCES

- Whitcomb DC, Frulloni L, Garg P, et al. Chronic pancreatitis: An international draft consensus proposal for a new mechanistic definition. *Pancreatol* 2016;16(2):218-24.
- Whitcomb DC, for the North American Pancreatitis Study Group. Pancreatitis: TIGAR-O version 2 risk/etiology checklist with topic reviews, updates, and use primers. *Clin Transl Gastroenterol* 2019;10:e00027.
- Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, et al. ACG clinical guideline: Chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2020;115:322-39.
- Hines OJ, Pandol SJ. Management of chronic pancreatitis. *BMJ* 2024;384:e070920.
- Conwell DL, Banks PA, Sandhu BS, et al. Validation of demographics, etiology, and risk factors for chronic pancreatitis in the USA: A report of the North American Pancreas Study (NAPS) Group. *Dig Dis Sci* 2017;62(8):2133-40.
- Yadav D, Whitcomb DC. The role of alcohol and smoking in pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;7(3):131-45.
- Samokhvalov AV, Rehm J, Roerecke M. Alcohol consumption as a risk factor for acute and chronic pancreatitis: A systematic review and a series of meta-analyses. *EBioMedicine* 2015; 2(12):1996-2002.
- Pandol SJ, Lugea A, Mareninova OA, et al. Investigating the pathobiology of alcoholic pancreatitis. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35(5):830-7.
- Rebours V, Vullierme MP, Hentic O, et al. Smoking and the course of recurrent acute and chronic alcoholic pancreatitis: A dose-dependent relationship. *Pancreas* 2012;41(8):1219-24.
- Ahmed Ali U, Issa Y, Hagenaars JC, et al. Risk of recurrent pancreatitis and progression to chronic pancreatitis after a first episode of acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14(5):738-46.
- Szentesi A, Farkas N, Sipos Z, et al. Alcohol consumption and smoking dose-dependently and synergistically worsen local pancreas damage. *Gut* 2022;71(12):2601-2.
- Beyer G, Habtezion A, Werner J, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2020;396(10249):499-512.
- Sankaran SJ, Xia AY, Wu LM, et al. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: A meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;149(6):1490-1500.e1.
- Rebours V, Levy P, Bruckert E. Pancréatite et hypertriglycéridémie : de la physiopathologie à la prise en charge. *Hépatogastro* 2018;25:1013-20.
- Shalimar, Midha S, Hasan A, et al. Long-term pain relief with optimized medical treatment including antioxidants and step-up interventional therapy in patients with chronic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017;32(1):270-7.
- Hu C, Wen L, Deng L, et al. The differential role of human cationic trypsinogen (PRSS1) p R122H mutation in hereditary and nonhereditary chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* 2017;2017:9505460.
- Rebours V, Levy P, Ruszniewski P. An overview of hereditary pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2012;44(1):8-15.
- Zou WB, Tang XY, Zhou DZ, et al. SPINK1, PRSS1, CTRC, and CFTR genotypes influence disease onset and clinical outcomes in chronic pancreatitis. *Clin Transl Gastroenterol* 2018; 9(11):204.
- Hamada S, Masson E, Chen JM, et al. Functionally deficient TRPV6 variants contribute to hereditary and familial chronic pancreatitis. *Hum Mutat* 2022;43(2):228-39.
- Wang MJ, Wang YC, Masson E, et al. SEC16A variants predispose to chronic pancreatitis by impairing ER-to-golgi transport and inducing ER stress. *Adv Sci (Weinh)* 2024;11(38):e2402550.
- Dermine S, Masson E, Girodon-Boulant E, et al. Diagnostic yield of repeat genetic testing in idiopathic chronic pancreatitis. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2024;48(6):102346.
- Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, et al. International consensus diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis: Guidelines of the International Association of Pancreatology. *Pancreas* 2011;40(3):352-8.
- Overbee KA, Poulsen JL, Lanzillotta M, et al. Type 1 autoimmune pancreatitis in Europe: Clinical profile and response to treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2024; 22(5):994-1004.e10.
- Soliman H, Vullierme MP, Maire F, et al. Risk factors and treatment of relapses in autoimmune pancreatitis: Rituximab is safe and effective. *United Eur Gastroenterol J* 2019;7(8):1073-83.
- Uchida K, Okazaki K. Current status of type 1 (IgG4-related) autoimmune pancreatitis. *J Gastroenterol* 2022;57(10):695-708.
- Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, 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(2):311-7.
- Guda NM, Trikanathan G, Freeman ML. Idiopathic recurrent acute pancreatitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018;3(10):720-8.

## Prise en charge et suivi du patient ayant une pancréatite chronique

# Maintenir la qualité de vie

Eve Gelsi<sup>1</sup>,  
Stéphane Schneider<sup>2</sup>

1. Service hépato-gastroentérologie, CHU de Nice, hôpital de L'Archet, Nice, France

2. Service de gastroentérologie et nutrition, CHU de Nice, hôpital de L'Archet, Nice, France

[gelsi.e@chu-nice.fr](mailto:gelsi.e@chu-nice.fr)

[schneider.s@chu-nice.fr](mailto:schneider.s@chu-nice.fr)

E. Gelsi déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Mayoly Spindler et avoir été prise en charge, à l'occasion de déplacements pour congrès, par Mayoly Spindler.

S. Schneider déclare avoir participé à des interventions ponctuelles pour Dr. Falk, Hanmi, Ironwood, Lilly, Nestlé Health Science, Sanofi, Takeda, Zealand, Axiom mTech, Baxter, Pfizer, Takeda, VectivBio, Amgen, Biocodex, Fresenius-Kabi, Laboratoires Grand Fontaine, Mayoly-Spindler, MSD, Nutricia, Viatrix.

**L'**évolution de la pancréatite chronique est principalement marquée par la douleur, les risques de dénutrition et l'altération de la qualité de vie.

### Prise en charge globale

La douleur est le premier symptôme à soulager, puis il faut traiter les comorbidités et complications. Un suivi nutritionnel et une prise en charge en addictologie (alcool, tabac) sont indispensables.

### Douleur à soulager

La douleur est l'un des principaux symptômes de la pancréatite chronique. Sa physiopathologie est complexe et met en jeu de nombreuses voies neurologiques. Ce point est détaillé dans l'article « *Prise en charge de la douleur de la pancréatite chronique* » [page 164](#).

### Le diabète est fréquent et difficile à contrôler

Le diabète dit pancréatoprive est une complication tardive au cours de l'histoire naturelle de la pancréatite chronique.<sup>1</sup> Touchant la moitié des malades après six ans d'évolution, il est associé à un contrôle difficile de la glycémie et à une fréquence plus importante de complications. Il est traité initialement par metformine puis rapidement par une insulinothérapie.

Un dosage semestriel de la glycémie à jeun doit être au minimum proposé. Un taux supérieur à 1,26 g/L ou 5 mmol/L doit faire évoquer ce diagnostic. Un taux d'hémoglobine glyquée supérieur à 6,5 % sur au moins deux dosages peut justifier une prise en charge spécialisée.

### Insuffisance pancréatique exocrine

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) se caractérise par une stéatorrhée, c'est-à-dire des selles abondantes, nauséabondes, collantes, qui peuvent être à l'origine d'une perte de poids et d'une dénutrition.

L'examen de référence diagnostique est le dosage de l'élastase fécale (EF). Celui-ci est effectué en routine en laboratoire sur un échantillon de selles de petite quantité sans régime spécifique préalable. Une EF inférieure à 200 µg/g de selles signe une IPE.

La recherche de stéatorrhée n'est quasiment plus réalisée, devant la difficulté à obtenir un repas riche en graisse adapté et la complexité de recueil des selles sur trois jours.

Une fois l'IPE diagnostiquée, le patient doit recevoir des extraits pancréatiques. Le dosage préalable de l'EF n'est pas obligatoire pour la prescription mais est fortement conseillé pour éviter des prescriptions inappropriées à la suite d'une mauvaise interprétation des symptômes.

La sécrétion physiologique d'enzymes pancréatiques est supérieure à 500 000 UI par repas, une prescription de 40 000 à 50 000 UI d'extraits pancréatiques par repas au minimum est recommandée, et cela à vie. Le dosage est à adapter selon l'apport calorique et les symptômes cliniques. Il est important de bien éduquer le patient sur le moment de prise adéquat : en milieu et fin de repas, sans oublier les collations. Il n'y a pas de réel risque de surdosage, il faut en revanche informer le patient de sa provenance animale (extraits pancréatiques issus du porc), notion importante en fonction des convictions religieuses, culturelles et idéologiques de chacun. La prise d'extraits pancréatiques ne modifie pas le résultat du dosage d'EF. Les extraits pancréatiques sont disponibles sous forme de microgranules gastroprotégés conditionnés sous forme libre ou en gélules. Ils contiennent de la lipase, de l'amylase et des protéases, mais la dose est exprimée en unités de lipase. L'enveloppe de la gélule se dissout en quelques minutes dans l'estomac, libérant les granules dont la taille – variable entre 1 et 2 mm – permet un mélange approprié avec le contenu du bol alimentaire et un passage optimisé au niveau du pylore, entre trente et soixante minutes après l'ingestion. La dissolution de l'enrobage des granules étant pH-dépendante, les enzymes sont protégées de la dégradation acide dans l'estomac et libérées au pH intraduodéal (supérieur à 5). En cas de persistance des symptômes malgré une prise adaptée, l'adjonction d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et/ou d'antiacides en même temps que les extraits pancréatiques permet d'améliorer l'efficacité en augmentant le pH duodéal, la

diminution de la sécrétion enzymatique s'accompagnant souvent d'une diminution de la production de bicarbonates.<sup>2</sup> En cas d'absence d'amélioration malgré l'ajout des IPP, des diagnostics différentiels doivent être évoqués comme une pullulation bactérienne du grêle, une malabsorption des sels biliaires ou une giardiose. De même, devant un amaigrissement inexplicable, une autre cause d'hypermétabolisme est recherchée : néoplasie, diabète décompensé ou surinfection bronchopulmonaire en cas de mucoviscidose.<sup>3</sup>

## Prise en charge nutritionnelle

La dénutrition est liée à l'IPE, aux douleurs abdominales, à l'alcoolisme et au tabagisme, ainsi qu'à la réduction des apports et au diabète. Elle touche 26 % (jusqu'à 50 %) des patients, et la sarcopénie 17 %. Elle est associée à des hospitalisations plus fréquentes et plus longues ainsi qu'à une augmentation de la mortalité.<sup>4</sup>

La surveillance de l'état nutritionnel (ingesta, anthropométrie, force musculaire, composition corporelle, biologie) doit être systématique.<sup>5</sup> Outre les extraits pancréatiques, une alimentation équilibrée (méditerranéenne) est prescrite, ainsi qu'une prise en charge diététique : cinq ou six repas et collations hyperprotéino-énergétiques par jour, avec éventuellement une complémentation nutritionnelle orale en cas de dénutrition. Une réduction des apports lipidiques (avec le possible recours à des triglycérides à chaîne moyenne) n'est envisagée qu'en cas de stéatorrhée persistante malgré une opothérapie optimale. Si cette prise en charge est insuffisante, la nutrition entérale (en site gastrique ou en site jéjunale en cas d'obstruction gastrique ou gastroparésie, par sonde nasale ou par stomie digestive pour le long terme), voire la nutrition parentérale centrale en cas d'échec, est préconisée.

Les vitamines liposolubles comme les vitamines A, D, E, ainsi que la préalbumine sont dosées deux fois par an. Un dosage d'autres vitamines et de micronutriments peut aussi être réalisé, comme celui des vitamines B<sub>9</sub>, B<sub>12</sub> et C, du magnésium, zinc et sélénium en fonction du contexte clinique.<sup>5</sup> Un déficit doit conduire à une supplémentation, surtout pour la vitamine D et le calcium dont le déficit est associé à une ostéopénie/ostéoporose (19 % des patients).<sup>6</sup> Un mélange de vitamines liposolubles est désormais remboursé dans cette indication. Une ostéodensitométrie est réalisée tous les deux ans.

## Proposer un sevrage alcoolique et tabagique

Sur un suivi de cinq ans après une première poussée de pancréatite aiguë alcoolique, aucune récurrence dans le groupe abstinent n'était constatée. On peut penser que l'abstinence pourrait donc diminuer le risque d'évolution vers la pancréatite chronique. Dans la série de Nikkola *et al.*, la moitié des patients ayant

une EF abaissée voyaient leur taux se normaliser en cas d'abstinence au bout d'un à deux ans et le taux de vitamines liposolubles (A et E) s'améliorait après sevrage. De façon logique, l'abstinence alcoolique prévenait aussi du risque de diabète.<sup>6</sup> Même une fois la pancréatite chronique constituée, il existe encore un bénéfice à l'abstinence : Miyake *et al.* constatent une diminution des douleurs de pancréatite chronique chez 60 % des patients ayant stoppé ou diminué l'alcool contre 26 % chez ceux qui continuent à consommer.<sup>8</sup> L'abstinence a aussi un impact sur la survie, qui est diminuée chez les patients continuant à consommer. La survie à vingt ans est de 80 % chez les patients sevrés d'alcool contre 35 % pour ceux continuant l'intoxication. Une prise en charge addictologique adaptée permettrait d'obtenir une abstinence alcoolique pour une partie des patients, l'existence de douleurs ou de poussées aiguës étant une motivation supplémentaire. Dans leur étude randomisée, Nordback *et al.* ont mis en évidence une diminution du nombre de récurrences dans le groupe suivi régulièrement en addictologie tous les six mois pendant deux ans comparativement aux patients n'ayant fait qu'une seule visite.

L'arrêt du tabac s'avère cependant souvent beaucoup plus difficile, surtout chez les patients ayant déjà arrêté la consommation d'alcool.<sup>9</sup>

## Sevrage alcoolique

Une prise en charge pluridisciplinaire, quand elle est possible, donne de meilleures chances d'abstinence sur le long terme. Le patient peut bien évidemment être orienté vers une équipe d'addictologie, mais l'hépatogastroentérologue peut mettre en place, dans un premier temps, les mesures classiques. L'intervention brève est un des premiers outils que le thérapeute peut utiliser. Il s'agit d'induire des changements de comportement au prix d'une activité de conseil plus ou moins étendue et répétée mais globalement simple, reproductible, économe en temps.

Dans le cas de la pancréatite chronique alcoolique, il est utile d'expliquer au patient l'implication de l'alcool dans sa maladie, et les bénéfices, en matière notamment de douleur et de qualité de vie, qu'il aurait à diminuer ou arrêter complètement la consommation.

En ce qui concerne l'aide médicamenteuse, il existe des médicaments de sevrage à proprement parler, qu'il est possible de prescrire pendant une courte durée, et des médicaments d'aide à l'abstinence, utilisés pendant une durée plus longue, avec une action de modulation et de régulation au niveau des récepteurs cérébraux impliqués dans la dépendance. Pour le sevrage, les benzodiazépines, de préférence à demi-vie longue ou intermédiaire, sont le traitement de référence. Les médicaments d'aide à l'abstinence sont indiqués pour aider le patient à ne pas reconsommer, ou tout au moins à essayer de contrôler sa consommation. Cinq ont une

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

autorisation de mise sur le marché (AMM) : trois pour l'abstinence alcoolique (acamprosate, naltrexone et disulfirame), un pour le contrôle (nalméfène), et le baclofène qui a l'AMM dans les deux indications. Une attention particulière doit être portée à la contre-indication du nalméfène en cas de traitement de substitution à l'héroïne (méthadone ou buprénorphine). La prescription de vitamine B<sub>1</sub> en association est indispensable. Les autres vitamines sont à adapter en fonction des carences.

## Sevrage tabagique

L'utilisation de l'entretien motivationnel est tout à fait indiquée pour le sevrage tabagique, il peut être pratiqué par l'hépto-gastroentérologue en première intention. La prescription de substituts nicotiniques est sans risque. Les patchs de nicotine, ainsi que les gommes à mâcher ou pastilles à sucer, sont les plus fréquemment prescrits. En ce qui concerne la cigarette électronique, ce n'est pas un produit de santé, elle n'est pas prise en charge par l'Assurance maladie.<sup>10</sup> Il semblerait cependant qu'elle puisse être utile comme aide au sevrage tabagique, et qu'elle soit moins délétère que le tabac, mais des études cliniques sont encore nécessaires. Il faut cependant garder en tête que dans la pancréatite chronique, c'est la nicotine qui est toxique, l'objectif final étant donc l'arrêt de tout produit à base de nicotine, y compris les patchs et la cigarette électronique. La prescription de traitements médicamenteux (bupropion, varénicline) est plus délicate et comporte des effets indésirables parfois sévères. Elle doit être discutée avec le médecin addictologue.

## Soutien psychologique indispensable

Que l'origine de la pancréatite chronique soit liée à un problème d'addiction ou à une cause génétique, entre autres, la dimension psychologique ne doit jamais être négligée, comme pour toute pathologie chronique. L'évaluation de la qualité de vie, conditionnée par la douleur mais aussi par la dénutrition, la présence de diarrhée et le risque d'hospitalisations multiples est primordiale. Une aide psychologique doit être proposée, l'accompagnement par les associations de patients pouvant être un complément de prise en charge médicale.

## Prise en charge des autres complications

En dehors du traitement de la douleur, l'endoscopie permet de traiter d'éventuels ulcères gastroduodénaux favorisés par la diminution de la sécrétion de bicarbonates, de drainer des pseudokystes symptomatiques, de traiter des ruptures canalaire par prothèse du canal de Wirsung ou des compressions d'organes de voisinage comme une compression biliaire compliquée d'ictère. La chirurgie est une alternative en cas d'échec de calibration de la voie biliaire par prothèse et, bien sûr, pour le traitement du cancer quand il est diagnostiqué de façon précoce.

## Suivi

Le suivi impose le dépistage précoce des complications.

### Dépistage des complications

Les complications directement liées à l'évolution de la pancréatite chronique comme les douleurs chroniques, le diabète et l'insuffisance pancréatique exocrine sont recherchées. Mais les complications liées au terrain alcool-tabagique, quand il est présent, doivent aussi être prises en compte, comme la dénutrition ou l'apparition de cancers d'autres organes.

### Adénocarcinome du pancréas

La pancréatite chronique est un facteur de risque bien connu de cancer du pancréas de type adénocarcinome. Au cours de la pancréatite chronique alcoolique, il existe un surrisque estimé à 20 fois le risque en population générale. Cependant, le risque brut de cancer n'est que de 4 % par an. Ainsi, il n'est pas recommandé de faire un dépistage systématique. Seule la pancréatite chronique génétique liée à des mutations du gène *PRSS1* fait l'objet d'un dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans et en milieu spécialisé (le risque de cancer est estimé à 80 fois celui de la population générale).<sup>11</sup>

Les experts ne se sont pas accordés quant aux modalités de surveillance (choix du meilleur examen). Cependant, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) et la tomodensitométrie (TDM) peuvent être proposées en alternance. L'écho-endoscopie joue un rôle important dans ce dépistage et peut notamment permettre de réaliser une biopsie si nécessaire.

Pour tout patient porteur de pancréatite chronique, il convient d'être extrêmement vigilant. En cas de réapparition de douleurs, d'amaigrissement non expliqué ou de diabète, une TDM pancréatique est recommandée pour éliminer une tumeur sous-jacente.

### Autres complications

Le dépistage des autres complications n'est pas systématisé mais est guidé par les symptômes cliniques et biologiques. Celles-ci peuvent être liées à la pancréatite chronique elle-même, comme l'existence d'ulcères gastroduodénaux, d'hypertension portale segmentaire, de pseudokystes (20 à 40 % des cas) avec compression des organes de voisinage (sténoses biliaires dans 8 à 30 % des cas), de rupture canalaire ou être la conséquence du terrain alcool-tabagique. Il faut notamment être vigilant à l'apparition de cirrhose avec hypertension portale, de cancer ORL, pulmonaire, etc.

### Mortalité

Après dix ans d'évolution, la survie globale est de 69 à 80 % chez les personnes atteintes de pancréatite chronique alcoolique. Après quinze ans d'évolution, la surmortalité est de 20 %. Celle-ci est directement

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

due à la pancréatite chronique dans 3 à 24 % des cas, par exemple dans un contexte postopératoire, mais c'est principalement le terrain alcool-tabagique qui est pourvoyeur de décès (cancer ORL...).<sup>12</sup>

## Intervention pluridisciplinaire précoce

La pancréatite chronique a une histoire naturelle sensiblement comparable quelles que soient ses causes, même si l'apparition des premiers symptômes

et la recherche d'autres pathologies intriquées peuvent différer en cas d'intoxication alcoolique. Sa prise en charge repose sur une intervention pluridisciplinaire, qu'elle soit addictologique, nutritionnelle ou endocrinologique. Le rôle du médecin généraliste est au premier plan pour initier cette prise en charge et orienter, si nécessaire, le patient. Du dépistage et de la prise en charge précoces de tous ces aspects dépend le pronostic de vie et de qualité de vie du patient. ●

## RÉSUMÉ PRISE EN CHARGE ET SUIVI DU PATIENT AYANT UNE PANCRÉATITE CHRONIQUE

L'évolution de la pancréatite chronique, en dehors de la douleur, est principalement marquée par le risque de dénutrition et l'altération de la qualité de vie. La prise en charge des causes connues doit être au premier plan quand elle est possible, comme en cas d'addiction à l'alcool et/ou au tabac. Le suivi, nutritionnel, anthropométrique, biologique et osseux, doit conduire, en sus d'une alimentation méditerranéenne équilibrée, à une prise en charge évolutive : conseils diététiques, compléments nutritionnels oraux, nutrition entérale puis parentérale. En dehors de la nutrition, la recherche d'insuffisance pancréatique exocrine comme endocrine et la prescription éventuelle d'extraits pancréatiques sont primordiales. Il faut aussi être vigilant à l'apparition d'autres complications, comme le diabète, les complications loco-régionales et l'apparition d'un cancer. La dimension psychologique et l'impact de la maladie sur le quotidien des patients ne doivent pas être oubliés, tant leurs conséquences peuvent être importantes.

## SUMMARY FOLLOW-UP AND CARE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

The natural history of chronic pancreatitis (CP), aside from pain, is primarily marked by the risk of malnutrition and a poor quality of life. Addressing identifiable causes should be a priority whenever feasible, for instance, in cases of alcohol and/or tobacco dependence. The surveillance—including nutritional, anthropometric, biochemical, and bone assessments—should support a stepwise management approach, beginning with a balanced Mediterranean diet and extending to dietary counseling, oral nutritional supplements, and, if necessary, enteral and then parenteral nutrition.

Beyond nutritional support, it is essential to evaluate for both exocrine and endocrine pancreatic insufficiency, with pancreatic enzyme replacement therapy considered when appropriate. Close monitoring is also needed for screening of other complications, such as diabetes, local or regional complications, and pancreatic cancer. Lastly, the psychological impact of the disease on the overall well-being must not be underestimated.

## RÉFÉRENCES

1. Thierens N, Verdonk RC, Lohr JM, et al. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2025;404(10471):2605-18.
2. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, et al. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55(7):1056-7.
3. Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol* 2021;8(1):e000643.
4. Olesen SS, Büyüksulu A, Köhler M, et al. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2019;19(2):245-51.
5. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN practical guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr* 2024;43(2):395-412.
6. Koh A, Oyende O, Humes DJ, et al. Risk of osteopaenia, osteoporosis and osteoporotic fractures in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2023;42(7):1086-94.
7. Nikkila J, Rätty S, Laukkarinen J et al. Abstinence after first acute alcohol-associated pancreatitis protects against recurrent pancreatitis and minimizes the risk of pancreatic dysfunction. *Alcohol Alcohol* 2013;48(4):483-6.
8. Miyake H, Harada H, Kunichika K, et al. Clinical course and prognosis of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2(4):378-85.
9. Nordback I, Pelli H, Lappalainen-Lehto R, et al. The recurrence of acute alcohol-associated pancreatitis can be reduced: A randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2009;136:848-55.
10. Tuisku A, Rahkola M, Nieminen P, et al. Electronic cigarettes vs varenicline for smoking cessation in adults: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2024;174:e241822.
11. Scherübl H. Tobacco smoking and gastrointestinal cancer risk. *Visc Med* 2021;37:261-6.
12. Miyake H, Harada H, Ochi K, et al. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:449-55.

## Prise en charge de la douleur de la pancréatite chronique

# Approche multimodale

Laurent Bucchini,  
Vinciane Rebours

Service de  
pancréatologie et  
oncologie digestive

Hôpital Beaujon,  
APHP, Clichy,  
Université Paris Cité,  
France

[laurent.bucchini@aphp.fr](mailto:laurent.bucchini@aphp.fr)

[vinciane.rebours@aphp.fr](mailto:vinciane.rebours@aphp.fr)

Les auteurs déclarent  
n'avoir aucun  
lien d'intérêts.

**L**a douleur, classiquement épigastrique, est le symptôme le plus fréquent (90 % des patients) et le plus invalidant au cours de la pancréatite chronique. Elle peut être aiguë et récurrente, secondaire à des épisodes de pancréatite aiguë à répétition, ou permanente.<sup>1</sup>

Elle peut être responsable :<sup>1,2</sup>

- d'un amaigrissement majeur dû à une anorexie et à une phobie alimentaire ;
- d'un syndrome dépressif ;
- d'une addiction aux antalgiques morphiniques ;
- d'une altération de la qualité de vie ;
- d'une désocialisation, d'une perte d'emploi et de troubles relationnels familiaux.

Une étude a mis en évidence que, dans la pancréatite chronique, le caractère permanent de la douleur avait un impact plus délétère sur la qualité de vie que l'intensité même de la crise douloureuse.<sup>2</sup> Si l'imagerie est un outil indispensable pour le diagnostic de la pancréatite chronique et de ses complications, la nature et l'intensité de la douleur ne sont pas corrélées aux anomalies morphologiques, en l'absence de complication.<sup>1,2</sup>

### Pathogénie de la douleur au cours de la pancréatite chronique

La douleur chronique au cours de la pancréatite chronique a longtemps été réduite à une théorie purement mécanistique, en rapport avec l'hyperpression engendrée par l'obstruction canalaire pancréatique. On sait aujourd'hui que la douleur est en réalité multimodale, ce qui explique certains échecs thérapeutiques lorsque le choix du traitement est uniquement fondé sur des anomalies morphologiques.

Les principales composantes de cette douleur chronique multifactorielle sont l'atteinte viscérale pancréatique et extrapancréatique, l'atteinte neurologique périphérique et centrale, et l'existence de complications péripancréatiques.<sup>3</sup>

La théorie mécanistique ou compartimentale permet d'appréhender, de façon non exclusive, la composante viscérale de la douleur par le biais d'une augmentation de la pression canalaire et/ou parenchymateuse. L'atteinte neurologique périphérique, désignée par certains auteurs comme une « neuropathie pancréatique ou *pancreatic neuritis* », est caractérisée par la présence d'un infiltrat cellulaire inflammatoire polymorphe à l'intérieur même des nerfs.<sup>4,5</sup>

Outre l'atteinte neurologique périphérique, la douleur au cours de la pancréatite chronique résulte également d'une sensibilisation neurologique centrale à la fois médullaire et corticale par transmission des influx nociceptifs périphériques respectivement aux neurones de deuxième et troisième ordres.<sup>4,5</sup> Cette sensibilisation centrale pourrait d'ailleurs expliquer le phénomène d'allodynie viscérale, dans lequel un stimulus physiologique comme la prise alimentaire peut provoquer une douleur pancréatique post-prandiale, même en l'absence d'inflammation.<sup>4,5</sup> Avec l'installation prolongée de la douleur chronique, il se produit une réorganisation fonctionnelle des aires corticales impliquées dans la nociception et un dysfonctionnement des systèmes de modulation de la douleur qui peut, dès lors, s'autonomiser.<sup>4,5</sup>

Enfin, la douleur au cours de la pancréatite chronique peut également être en rapport avec la survenue de complications telles que les pseudokystes pancréatiques, une sténose de la voie biliaire principale (ou plus rarement du duodénum), un cancer du pancréas.

### Démarche de prise en charge

Une prise en charge correcte de la pancréatite chronique implique une démarche systématique, avec une succession d'étapes indispensables :<sup>6-8</sup>

- confirmer le diagnostic ; cette confirmation peut être difficile aux stades précoces.<sup>5</sup> Dans les cas douteux, un avis spécialisé peut être demandé ;
- évaluer, caractériser et quantifier la douleur. Afin d'opter pour la meilleure stratégie thérapeutique, cette étape est essentielle. Il faut ainsi distinguer les douleurs viscérales (essentiellement dues à l'augmentation de la pression intracanalair, l'inflammation pancréatique, la neuropathie inflammatoire et des complications de type pseudokystes ou compression par exemple), les douleurs non viscérales ou extrapancréatiques pouvant être liées à la sensibilisation centrale, une atteinte pariétale, une cause iatrogène ou une cause psychogène. L'aide d'un algologue peut être importante quand il est difficile de comprendre l'origine de la douleur. De façon objective, il existe des échelles pour quantifier l'intensité de la douleur, comme l'échelle visuelle analogique (EVA) ou des scores de douleurs spécifiques de la pancréatite chronique comme le score d'Izbicki ([tableau](#)) ;
- chercher une cause extrapancréatique aux douleurs ; toute douleur ne doit pas être imputée à la pancréatite

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

chronique. Une douleur épigastrique peut être liée à un ulcère gastro-duodéal, par exemple ;

- chercher la cause de la pancréatite chronique ; certaines causes peuvent avoir un traitement spécifique permettant la résolution de l'inflammation (exemple de la pancréatite chronique auto-immune traitée par corticothérapie) ;
- chercher des complications (pseudokyste, cancer...) qui peuvent générer des douleurs.

La prise en charge doit être multidisciplinaire. La douleur de la pancréatite chronique a un retentissement dans différents domaines, notamment socio-économiques. Elle est parfois intriquée à des troubles addictifs et/ou à des troubles de la personnalité. La prise en charge est donc réalisée au mieux par une équipe multidisciplinaire : gastroentérologues, chirurgiens, algologues, psychiatres, diététiciens, diabétologues, psychologues...

L'anamnèse est importante pour établir les mécanismes nociceptifs sous-jacents. Il faut agir sur les facteurs de risque modifiables : le sevrage en tabac et alcool est indispensable car ce sont des facteurs de risque indépendants et dose-dépendants de progression de la pancréatite chronique.<sup>6-8</sup>

## Stratégie antalgique

### Approche médicale

La stratégie thérapeutique couramment appliquée aujourd'hui est celle dite « en *step-up* », qui débute par des recommandations hygiénodietétiques, principalement axées sur l'arrêt de l'exposition aux facteurs de risque (alcool et tabac), associées à un traitement médical antalgique progressivement optimisé.

Le traitement médical peut associer les antalgiques des trois paliers de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) [paracétamol, opioïdes faibles type tramadol] à des traitements adjuvants. En cas de douleurs de forte intensité, des antalgiques de palier 3 (opioïdes forts) peuvent être proposés sur une courte période pour passer le cap aigu, mais toute prise prolongée d'opioïdes doit être proscrite afin de limiter le risque d'addiction.<sup>9,10</sup> En effet, chez les patients alcooliques chroniques, il existe un terrain déjà propice aux addictions, et chez eux spécifiquement, le risque d'addiction aux opioïdes est probablement plus fort. S'il semble impossible de s'en passer, un avis spécialisé est nécessaire.

Parmi les traitements adjuvants qui peuvent être proposés, la prégabaline est un médicament clé en raison de son action sur l'atteinte neurologique centrale et périphérique. Deux études randomisées ont montré une diminution des scores d'évaluation de la douleur (échelle visuelle analogique et score d'Izbicki spécifique de l'évaluation de la douleur dans la pancréatite chronique) et une épargne morphinique en rapport avec son utilisation.<sup>9,10</sup> Après seulement trois semaines d'utilisation (*versus* placebo), les patients traités par préga-

**TABLEAU. SCORE D'IZBICKI POUR L'ÉVALUATION DE LA DOULEUR DANS LA PANCRÉATITE CHRONIQUE**

|                                                             | Nombre de points |
|-------------------------------------------------------------|------------------|
| <b>Fréquence des crises de douleur</b>                      |                  |
| Journalière                                                 | 100              |
| Plusieurs fois par semaine                                  | 75               |
| Plusieurs fois par mois                                     | 50               |
| Plusieurs fois par an                                       | 25               |
| Aucune                                                      | 0                |
| <b>Échelle visuelle analogique (EVA)</b>                    |                  |
| Pas de douleur                                              | 0                |
| Douleur maximale                                            | 100              |
| <b>Analgésiques</b>                                         |                  |
| Morphine                                                    | 100              |
| Buprénorphine                                               | 80               |
| Péthidine (non disponible en France)                        | 20               |
| Tramadol                                                    | 15               |
| Métamizole (non disponible en France)                       | 3                |
| Acide acétylsalicylique                                     | 1                |
| <b>Durée de l'incapacité de travail liée à la maladie</b>   |                  |
| Permanente                                                  | 100              |
| > un an                                                     | 75               |
| > un mois                                                   | 50               |
| > une semaine                                               | 25               |
| Pas d'incapacité à travailler au cours de la dernière année | 0                |

D'après la réf. 19.

baline avaient un seuil de perception de la douleur de type neuropathique diminué. En dépit de l'absence d'étude dans la pancréatite chronique, la gabapentine, les antidépresseurs tricycliques et les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRS-NA) type duloxétine, sont souvent préconisés à la place de la prégabaline, notamment en cas d'intolérance.

Parmi les autres traitements adjuvants de la douleur, deux méta-analyses ont montré l'intérêt de l'utilisation des antioxydants par apport journalier de sélénium, bêta-carotène, vitamine C, vitamine E, méthionine. Dans les cas favorables, on observe une diminution en nombre et en intensité des accès douloureux aigus chez les patients présentant une pancréatite chronique liée à l'alcool (PCOH) ou non recevant un traitement antioxydant (risque relatif [RR] : 0,73 ; intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 0,58-0,91).<sup>2,8</sup> Le stress oxydatif engendré par les phénomènes inflammatoires chroniques pancréatiques est à l'origine de lésions acinaires via la synthèse de radicaux libres. Ces radicaux sont métabolisés par des systèmes enzymatiques nécessitant pour leur bon fonctionnement de multiples

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

nutriments : sélénium (sélénium glutathion peroxydase), vitamine C (*glutathion peroxydase-glutathion reductase shuttle*), vitamine E (protection des lipides membranaires), méthionine (requis pour la synthèse de glutathion).<sup>11-13</sup> Il a été montré que les patients ayant une pancréatite chronique sont carencés en vitamines liposolubles et en oligoéléments.

## Approche non pharmacologique

Parallèlement, une stratégie non pharmacologique associant par exemple une psychothérapie, l'hypnose et des techniques de relaxation peut être instaurée, notamment dans la PCOH, compte tenu du terrain à risque d'addiction et de syndrome dépressif.

L'application de chaleur (bouillotte, gels chauffés au micro-ondes) peut soulager partiellement certaines douleurs.

L'innocuité de ces méthodes est essentielle dans cette prise en charge au long cours où la première préoccupation est de ne pas aggraver le statut fonctionnel du patient.<sup>8-10</sup>

## Traitements instrumentaux à visée antineuropathique

Deux types d'intervention sont possibles : le bloc du plexus coeliaque et la splanchnicectomie.

### Bloc du plexus coeliaque

Le bloc du plexus coeliaque consiste à injecter au niveau du plexus coeliaque un anesthésique local d'action prolongée souvent associé à des corticoïdes. Le bénéfice antalgique dans la pancréatite chronique reste modeste : environ la moitié des patients sont améliorés et les effets disparaissent au-delà de vingt-quatre semaines.

### Splanchnicectomie

La splanchnicectomie, approche invasive, se fait par thoracoscopie. Elle soulage la douleur et améliore la qualité de vie mais ne peut être recommandée comme un traitement standard.<sup>14</sup>

## Intervention endoscopique

Dans un deuxième temps et en fonction des données radiologiques, il peut être proposé un traitement endoscopique par mise en place de prothèse(s) pancréatique(s) et/ou lithotripsie extracorporelle. Les gestes endoscopiques sont indiqués en cas d'obstruction canalaire par des sténoses séquellaires du canal de Wirsung ou des calcifications intracanales. Le but est d'agir sur la composante obstructive de la douleur chronique et de limiter des crises répétées de pancréatite aiguë.

La lithotripsie permet, grâce à l'application d'ultrasons, de fragmenter les calcifications canales et/ou parenchymateuses, pour diminuer l'hyperalgie viscérale engendrée par ces dernières. Une méta-analyse a

d'ailleurs confirmé le bénéfice antalgique de ce traitement dans cette indication. Ce traitement peut ou non être associé à un geste endoscopique sans pour autant en augmenter l'efficacité sur le contrôle de la douleur, qui semble dépendre davantage de la fragmentation des calculs que d'une clairance complète.<sup>15</sup>

Les principales indications du traitement endoscopique par cholangio-pancréatographie pancréatique rétrograde sont au nombre de trois :<sup>1,2,8</sup>

- obstruction canalaire par une calcification ou une sténose du canal pancréatique principal franchissable pour permettre une dilatation ;
- fistule pancréatique compliquant une poussée de pancréatite aiguë sur pancréatite chronique ;
- existence d'un pseudokyste si sa localisation est compatible avec un drainage endoscopique.

## Chirurgie en dernier recours

La place de la chirurgie pancréatique apparaît comme le dernier recours de la stratégie thérapeutique. Elle est préconisée en cas d'échec de toutes les mesures prises initialement. Elle peut consister en une intervention de résection parenchymateuse ou de dérivation canalaire. Des essais prospectifs randomisés ont montré une supériorité de la chirurgie comparativement à l'endoscopie dans le contrôle de la douleur chronique, au prix d'une augmentation de l'insuffisance pancréatique exocrine à moyen (moins de cinq ans) et long termes (après cinq ans) [RR : 1,62 ; IC 95 % : 1,22-2,15 et RR : 1,56 ; IC 95 % : 1,18-2,05 respectivement].<sup>16-18</sup>

Aux États-Unis, certains auteurs proposent une prise en charge plus radicale, avec le recours à une pancréatectomie totale associée ou non à la transplantation d'îlots de Langerhans (TPIAT). L'ensemble des publications rapportant les résultats de la TPIAT montre que le pourcentage des patients sevrés en morphiniques en postopératoire varie de 23 à 80 %. Les raisons d'une telle variabilité sont multiples : sensibilisation centrale préopératoire, hyperalgie paradoxale secondaire à la prise d'opioïdes forts, troubles de la motilité intestinale, *narcotic bowel syndrome*, douleurs chroniques dues à la chirurgie. Les travaux publiés sont très controversés, et cette intervention n'est pas recommandée en Europe pour la prise en charge de la douleur chronique.

En pratique courante, le bénéfice attendu d'une prise en charge chirurgicale (lourde par la morbidité secondaire) est parfois décevant. Au cours de la pancréatite chronique, on ne dispose pas de marqueur prédictif de l'évolution de la douleur chronique ou de la réponse aux différents traitements. Des études ont déterminé trois facteurs de risque d'échec thérapeutique de la chirurgie : la prise d'opioïdes forts au long cours, l'évolution prolongée de la douleur chronique et un antécédent de plus de cinq gestes endoscopiques.

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

## Adresser rapidement à des équipes spécialisées en cas de douleurs réfractaires

Les options de traitement s'enrichissent et les connaissances sur la pathogénie de la douleur progressent.

Dans l'attente de nouveaux travaux, le traitement doit être guidé prioritairement par la préoccupation de

ne pas aggraver l'état du patient. L'évaluation répétée de la balance bénéfice/risque et l'importance de la sélection des patients doivent être un souci constant.

Au regard du coût humain et économique de la douleur de la pancréatite chronique, il est licite d'adresser les patients ayant des douleurs réfractaires vers des équipes spécialisées avant de laisser la douleur se pérenniser. ●

## RÉSUMÉ PRISE EN CHARGE DE LA DOULEUR DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

La douleur est le symptôme principal au cours de la pancréatite chronique. Elle est difficile à traiter en raison d'un manque de compréhension du processus nociceptif sous-jacent. Par conséquent, les traitements sont souvent fondés sur des modifications anatomiques bien que les changements morphologiques ne soient pas corrélés à l'intensité de la douleur. Il est établi que la cause de la douleur dans la pancréatite chronique implique des mécanismes multiples. Les théories traditionnelles uniquement centrées sur le rôle des anomalies morphologiques du pancréas sont erronées, de nombreuses preuves existent montrant que la douleur ressemble à des douleurs neuropathiques. C'est pourquoi les médicaments antineuropathiques sont fréquemment utilisés. En outre, d'autres causes d'altération de la nociception peuvent contribuer à des douleurs telles que l'inflammation et l'augmentation de la pression intracanalalaire. La douleur de la pancréatite chronique est probablement le résultat d'une interaction complexe entre plusieurs mécanismes qui pourraient expliquer le succès ou l'échec partiel des approches thérapeutiques n'utilisant qu'une seule modalité. Il n'existe pas d'approche unique qui soit efficace pour tous les individus, une prise en charge individualisée est à privilégier.

## SUMMARY MANAGEMENT OF PAIN IN CHRONIC PANCREATITIS

Pain in chronic pancreatitis remains difficult to treat, due to a lack of understanding of the underlying nociceptive process. Therefore, treatments are often based on anatomical changes, although morphological features are not correlated with pain intensity and severity. It is well established that the cause of pain in chronic pancreatitis involves multiple mechanisms. Traditional theories focused solely on the role of morphological abnormalities of the pancreas in pain are flawed; there is now clear evidence showing that the resulting pain resembles that observed in neuropathic pain. Therefore, antineuropathic drugs are frequently used to treat pain. Furthermore, other etiologies of nociception, such as inflammation and increased intraductal pressure, may contribute to abdominal pain. Chronic pancreatitis pain is likely the result of a complex interaction between multiple mechanisms, which could explain the success or partial failure of single-modality treatment approaches. There is no single approach that is effective for all individuals; a personalized care is preferred.

## RÉFÉRENCES

1. Kleeff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2017;3:17060.
2. Lohr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, et al.; HaPanEU/UEG Working Group. United European gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5(2):153-99.
3. Bucchini L, Rebours V, Levy P. Pathogénie des douleurs de la pancréatite chronique. *Hepato-Gastro Oncol dig* 2014;1:20-8.
4. Bucchini L, Rebours V, Levy P. Pancréatite chronique : nouveaux concepts dans la prise en charge de la douleur (partie 1). *Hepato-Gastro Oncol Dig* 2014;21:9:748-57.
5. Bucchini L, Rebours V, Levy P. Nouveaux concepts dans la prise en charge de la douleur. *Hepato-Gastro Oncol Dig (seconde partie)* 2014;21:10:853-61.
6. D'Haese JG, Ceyhan GÖ, Demir IE, et al. Treatment options in painful chronic pancreatitis: A systematic review. *HPB (Oxford)* 2014;16(6):512-21.
7. Olesen SS, Juel J, Graversen C, et al. Pharmacological pain management in chronic pancreatitis. *World J Gastroenterol* 2013;19(42):7292-301.
8. Drewes AM, Bouwense SAW, Campbell CM, et al. Consensus guidelines for chronic pancreatitis. Guidelines for the understanding and management of pain in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2017;17(5):720-31.
9. Mullady DK, Yadav D, Amann ST, et al. Type of pain, pain-associated complications, quality of life, disability and resource utilization in chronic pancreatitis: A prospective cohort study. *Gut* 2011;60(1):77-84.
10. Drewes AM, Krarup AL, Dettelsen S, et al. Pain in chronic pancreatitis: The role of neuropathic pain mechanisms. *Gut* 2008;57(11):1616-27.
11. Talukdar R, Lakhtakia S, Reddy DN, et al. Ameliorating effect of antioxidants and pregabalin combination in pain recurrence after ductal clearance in chronic pancreatitis: Results of a randomized, double blind, placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2016;31(9):1654-62.
12. Rustagi T, Njei B. Antioxidant therapy for pain reduction in patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis. *Pancreas* 2015;44(5):812-8.
13. Bhardwaj P, Garg PK, Maulik SK, et al. A randomized controlled trial of antioxidant supplementation for pain relief in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2009;136(1):149-59.e2.
14. Talukdar R, Olesen SS, Unnisa M, et al. Extracorporeal shock-wave lithotripsy and endoscopy for the treatment of pain in chronic pancreatitis: A sham-controlled, randomized trial. *Ann Intern Med* 2024;177(6):749-58.
15. Issa Y, Ahmed Ali U, Bouwense SA, et al. Preoperative opioid use and the outcome of thoracoscopic splanchicectomy in chronic pancreatitis: A systematic review. *Surg Endosc* 2014;28(2):405-12.
16. Dite P, Ruzicka M, Zboril V, et al. A prospective, randomized trial comparing endoscopic and surgical therapy for chronic pancreatitis. *Endoscopy* 2003;35(7):553-8.
17. Cahen D, Gouma DJ, Nio Y, et al. Endoscopic versus surgical drainage of the pancreatic duct in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 2007;356(7):676-84.
18. Issa Y, Kempeneers M, Bruno M, et al. Effect of early surgery vs endoscopy-first approach on pain in patients with chronic pancreatitis: The ESCAPE randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323(3):237-47.
19. Delhaye M. Diagnosis and management of pancreatitis. *Rev Med Brux* 2016;37:294-301.

## Cas particulier de la pancréatite chronique d'origine génétique

# Risque majoré d'adénocarcinome pancréatique

Guillaume Cléry

Service de  
pancréatologie et  
oncologie digestive,  
hôpital Beaujon,  
AP-HP, Clichy,  
Université Paris Cité,  
France

guillaume.clery  
@aphp.fr

L'auteur déclare n'avoir  
aucun lien d'intérêts.

**L**es pancréatites dites génétiques sont une cause rare de pancréatite chronique (1 %). La notion de pancréatite « héréditaire » date de 1952, quand, pour la première fois, Comfort et Steinberg rapportaient des cas de pancréatites familiales sans autre facteur de risque trouvé.<sup>1</sup> En 1996, le rôle du gène de prédisposition *PRSS1* (et de ses mutations) codant pour le trypsinogène cationique était mis en évidence.<sup>2</sup> Parmi les pancréatites génétiques, on distingue la pancréatite héréditaire dont le diagnostic repose sur un critère génétique, la mise en évidence d'une mutation du gène *PRSS1* ou sur un critère généalogique, avec la présence d'une pancréatite chronique chez au moins deux apparentés au premier degré ou au moins trois apparentés au deuxième degré, en l'absence d'autres facteurs de prédisposition identifiés. Aujourd'hui, le concept de susceptibilité génétique est supposé chez certains patients qui développent une pancréatite chronique à la suite de l'exposition à des facteurs tels que l'alcool ou le tabac. En effet, moins de 5 % des personnes alcooliques chroniques développent une pancréatopathie chronique au cours de leur vie.

### Principales atteintes génétiques et caractéristiques

#### Gène *PRSS1*: gène du trypsinogène cationique

Premier gène identifié, le gène *PRSS1* localisé sur le chromosome 7q35 code pour le trypsinogène cationique. Sa mutation entraîne une activation inappropriée de la trypsine au niveau pancréatique (gain de fonction) plutôt que duodénal. Celle-ci est responsable d'une activation de la cascade enzymatique au niveau acinaire et d'une inflammation secondaire. Aujourd'hui, plus de 100 variants de *PRSS1* sont identifiés. Parmi eux, 26 sont considérés comme « pathogènes », 51 comme « bénins », les autres sont de répercussion indéterminée.<sup>3</sup> La transmission est autosomique dominante. La pénétrance estimée du gène *PRSS1* est estimée à plus de 80 %. La prévalence des mutations de la pancréatite héréditaire liée à *PRSS1* est de 1/300 000 ; elle reste donc une maladie très rare.

#### Gène *SPINK1*: gène de l'inhibiteur du trypsinogène cationique

Le gène *SPINK1*, situé sur le chromosome 5q33, code pour une protéine de 56 acides aminés qui inhibe l'ac-

tion du trypsinogène au niveau acinaire en bloquant son site actif en intracellulaire. La prévalence d'une mutation hétérozygote de *SPINK1* est de 1 à 2 % dans la population générale. Moins de 1 % des sujets ayant une mutation hétérozygote développent une pancréatite chronique.<sup>4</sup> En effet, l'altération de *SPINK1* n'est pas responsable à elle seule de la pancréatite, mais est un facteur favorisant en présence de cofacteurs environnementaux (alcool, tabac, cannabis...) et/ou génétiques (notamment *CFTR*, *CTRC*, *PRSS1*, *TRPV6*...).

#### Gène *CFTR*: gène codant pour les canaux chlore des cellules canalaire

Les mutations du gène *CFTR*, situé sur le chromosome 7, sont impliquées dans la survenue de la mucoviscidose (porteurs de deux mutations sévères), mais également dans des formes atténuées (porteurs d'une ou deux mutations peu sévères). Ce gène code pour un canal chlore du pôle apical des cellules canalaire ; les mutations provoquent une dysfonction (partielle ou totale) et donc un défaut de sécrétion ductulaire en eau et en ions bicarbonates aboutissant à une précipitation protéique et à une obstruction canalaire, à l'origine de pancréatite. Près de 1900 mutations du gène *CFTR* sont connues. La prévalence dans la population générale est de 4 %, c'est-à-dire que 1 personne sur 25 en population générale est porteuse hétérozygote. Seules les mutations les plus sévères exposent à un surrisque de pancréatite en présence de cofacteurs environnementaux.

#### Autres systèmes géniques impliqués

D'autres systèmes géniques complexes font partie du panel testé actuellement pour explorer une pancréatopathie chronique dite de cause indéterminée. Il s'agit des mutations des gènes *CTRC*, *CaSR*, *CPAI*, *TRPV6*, *PNLIP* et *CEL-HYB*.<sup>5</sup>

### Indications des tests génétiques

Une origine génétique de la pancréatite doit être évoquée dans les cas suivants (figure) :<sup>6</sup>

- pancréatite sans cause trouvée malgré un bilan complet exhaustif chez des patients jeunes (moins de 35 ans) ;
- découverte d'une pancréatite chronique quel que soit l'âge en cas d'antécédent familial de pancréatite aiguë ou chronique idiopathique ;

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

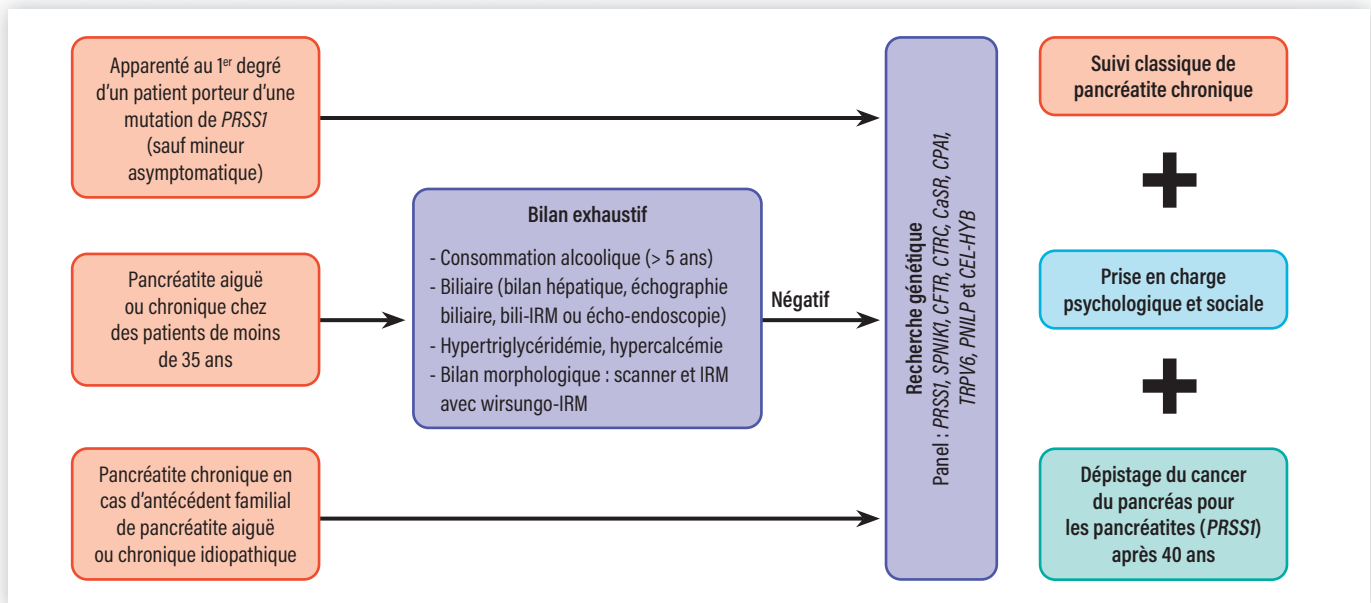


Figure. Quand penser à une pancréatite génétique et comment la prendre en charge ? IRM : imagerie par résonance magnétique.

– facteurs de risque identifiés de pancréatite dont l'imputabilité reste discutable, pour expliquer à eux seuls la pancréatite : consommation d'alcool importante mais récente (depuis moins de 5 ans), variation anatomique (*ansa pancreatica*, *pancreas divisum*), consommation tabagique modérée, consommation de cannabis, consommation d'alcool chronique modérée ;

– conseil génétique à la suite de l'identification chez un apparenté au premier degré d'une mutation de PRSS1 chez les patients symptomatiques et asymptomatiques en raison du surrisque de cancer. Un dépistage chez les apparentés asymptomatiques mineurs n'est pas recommandé ; l'apparenté décide de faire le test à sa majorité s'il le souhaite. Pour les autres mutations, il n'est pas recommandé de dépistage familial si le patient est asymptomatique du fait de l'absence de risque majoré de cancer.

Après une information claire et l'obtention d'un consentement libre écrit (obligation légale), la recherche d'une cause génétique peut être entreprise. L'analyse est réalisée sur prélèvement sanguin, analyse moléculaire et séquençage de nouvelle génération (NGS), ce qui permet d'analyser rapidement plusieurs gènes en simultané. Plusieurs centres, répertoriés sur le site Orphanet, pratiquent ces tests génétiques en France. Le résultat doit être communiqué au cours d'une consultation dédiée par un praticien formé au conseil génétique ou un conseiller génétique.

Dans les formes pédiatriques de pancréatite aiguë, des causes plus spécifiques sont à évoquer (malformations, traumatismes, virus). Les pancréatites virales (oreillons, paramyxovirus) ne sont, en effet, pas rares chez les enfants, elles sont souvent modérées et ne

récidivent généralement pas. Ainsi, il peut être recommandé de faire des tests génétiques après avoir éliminé une malformation et un épisode viral imputable.

## Dépistage anténatal

En France, un diagnostic préimplantatoire peut être envisagé en cas de pancréatite héréditaire en lien avec une mutation identifiée de PRSS1. L'indication est validée après concertation au sein d'un centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal. L'ensemble des informations sur le parcours de soins est disponible sur le Protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) rédigé par le Centre de référence des maladies rares du pancréas PaRaDis.<sup>7</sup>

En cas de dépistage de mutation sévère du gène CFTR, un dépistage du partenaire avant conception est recommandé afin de s'assurer de l'absence de mutation sévère chez le conjoint qui ferait courir le risque de mucoviscidose dans la descendance (risque de 25 %).

## Prise en charge

La prise en charge des poussées aiguës est similaire à celle des autres formes de pancréatite aiguë. L'hospitalisation est indiquée uniquement en cas de douleurs non contrôlées ou de forme sévère. Il faut savoir limiter les scanners pour réduire l'irradiation tout en s'appliquant à rechercher une cause additionnelle (alcool, biliaire). Une échographie de la vésicule est recommandée en cas de doute quant à une cause biliaire.

De même, le suivi des pancréatites génétiques ne diffère pas de celui des autres formes de pancréatites

# PANCRÉATITE CHRONIQUE

chroniques, mais les complications apparaissent plus tôt (figure). Ces complications peuvent être des douleurs chroniques, une insuffisance pancréatique exocrine, un diabète et parfois un adénocarcinome pancréatique.

Il est primordial d'insister sur le sevrage en alcool et surtout en tabac, deux facteurs qui favorisent l'aggravation des symptômes liés à la pancréatite génétique.

Les spécificités de la prise en charge d'une pancréatite génétique sont doubles.

## Accompagnement psychologique et social

Les répercussions psychologiques du caractère transmissible de la maladie à sa descendance, du surrisque de cancer du pancréas, des douleurs chroniques, de l'errance diagnostique ne doivent pas être sous-estimées. Une prise en charge psychologique doit être systématiquement proposée. De même, un accompagnement social est essentiel du fait d'un absentéisme scolaire et professionnel.

## Dépistage de l'adénocarcinome pancréatique

Le risque d'adénocarcinome pancréatique au cours de la pancréatite héréditaire est largement supérieur à celui des pancréatites chroniques d'autres causes, en raison de phénomènes inflammatoires précoces depuis l'enfance.<sup>8-10</sup>

Dans la cohorte nationale française de patients porteurs d'une mutation de *PRSS1*, les risques cumulés de cancer du pancréas à 50, 60 et 75 ans étaient respectivement de 10 % (intervalle de confiance à 95 % [IC 95 %] : 1-18 %), 18,7 % (IC 95 % : 3-32 %) et 53,5 % (IC 95 % : 7-76 %).<sup>11</sup> Dans le cadre spécifique de la pancréatite liée à *PRSS1*, un dépistage annuel à partir de l'âge de 40 ans est recommandé par la réalisation d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) pancréatique avec wirsung-IRM.

Il n'y a pas de recommandations de dépistage du cancer du pancréas pour les autres mutations, car le risque de cancer n'est pas autant majoré. ●

## RÉSUMÉ CAS PARTICULIER DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE D'ORIGINE GÉNÉTIQUE

Les pancréatites génétiques sont une cause rare de pancréatite chronique (1 % des cas). Une origine génétique a été suspectée dès 1952 et confirmée en 1996 avec l'identification du gène *PRSS1*, prédisposant à une forme héréditaire. Depuis, de nouveaux gènes ont été identifiés comme pouvant favoriser la survenue d'une pancréatite chronique, souvent en interaction avec des facteurs environnementaux (alcool, tabac). Le diagnostic repose sur l'analyse génétique, notamment en cas de pancréatite inexpliquée chez des patients jeunes ou avec des antécédents familiaux. L'histoire naturelle des pancréatites génétiques se caractérise par la survenue de symptômes et de complications précoces nécessitant souvent un accompagnement psychologique. Les porteurs de mutations de *PRSS1* ont un risque accru de cancer du pancréas, justifiant un dépistage dès l'âge de 40 ans.

## SUMMARY A SPECIFIC SITUATION: THE GENETIC PANCREATITIS

Genetic pancreatitis is a rare cause of chronic pancreatitis (1% of the cases). A genetic origin was suspected as early as 1952 and confirmed in 1996 with the identification of the *PRSS1* gene, which predisposes individuals to the disease. Since then, new genes have been identified as potential contributors to chronic pancreatitis, usually interacting with environmental factors (alcohol, tobacco consumption). Diagnosis relies on genetic analysis, particularly in cases of unexplained pancreatitis in young patients or those with a family history of pancreatitis. The management of genetic pancreatitis relies on monitoring for early complications and providing psychological support. Carriers of *PRSS1* mutations have an increased risk of pancreatic cancer, warranting screening from the age of 40.

## RÉFÉRENCES

1. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
2. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14(2):141-5.
3. Masson E, Zou WB, Pu N, et al. Classification of *PRSS1* variants responsible for chronic pancreatitis: An expert perspective from the Franco-Chinese GREPAN study group. *Pancreatology* 2023;23(5):49-506.
4. Ferec C, Ragues O, Salomon R, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999;36(3):228-32.
5. Laurent L, Rebours V. Génétique de la pancréatite. *Hepato-Gastro Oncol Dig* 2021;28:853-63.
6. Védie AL, Laurent L, Rebours V. Pancréatite d'origine génétique. EMC-Hépatologie. 2023.
7. Centre de référence pour les maladies rares du pancréas. Protocole national de diagnostic et de soins : pancréatite héréditaire. Décembre 2020. <https://urls.fr/etlaOnw>
8. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2(3):252-61.
9. Lowenfels AB, Maisonneuve P, DiMagno EP, et al. Hereditary pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1997;89(6):442-6.
10. Shelton CA, Umapathy C, Stello K, et al. Hereditary pancreatitis in the United States: Survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol* 2018;113(9):1376.
11. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: A national series. *Gut* 2009;58(1):97-103.

## Pancréatite chronique : les 10 messages clés

**1** Le diagnostic de pancréatite chronique repose sur la réalisation d'un scanner **et** d'une imagerie par résonance magnétique (IRM) pancréatique afin d'éliminer les diagnostics différentiels.

**2** Les tumeurs intracanalaires et mucineuses du pancréas constituent un diagnostic différentiel de la pancréatite chronique.

**3** La douleur est une complication fréquente (90 %), dont la prise en charge est complexe. Toutes les alternatives thérapeutiques doivent être considérées, pour éviter la prescription d'opiacés au long cours.

**4** La prise en charge des patients avec une pancréatite chronique doit être holistique sans omettre la composante sociale et psychologique.

**5** Différentes causes et facteurs de risque de pancréatite chronique coexistent dans plus de deux tiers des cas.

**6** L'alcoolisme chronique est impliqué dans près de 80 % des cas en France. Le tabagisme est un facteur de risque indépendant de pancréatite chronique.

**7** L'insuffisance pancréatique exocrine nécessite une supplémentation enzymatique à vie et un suivi biologique semestriel pour limiter les carences en vitamines et oligoéléments.

**8** L'ostéopénie et l'ostéoporose sont des complications fréquentes (pour deux tiers des patients), notamment en cas d'insuffisance pancréatique exocrine.

**9** La dénutrition, fréquente, doit être systématiquement recherchée et prise en charge au cours de la pancréatite chronique.

**10** La pancréatite chronique est un facteur de risque d'adénocarcinome du pancréas. Cependant, les indications de dépistage systématique restent limitées aux formes génétiques.

**Vinciane Rebours**

Service de pancréatologie et oncologie digestive, hôpital Beaujon, Clichy, AP-HP, Université Paris Cité, INSERM - UMR 1149, Centre de référence national des maladies rares du pancréas, France

[vinciane.rebours@aphp.fr](mailto:vinciane.rebours@aphp.fr)

L'auteure déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.