

CAHIER DE

Formation

Biologie médicale

N°43

2009

Le pancréas



BIOFORMA

FORMATION CONTINUE DES BIOLOGISTES



Chère Consœur, Cher Confrère,

Les pathologies pancréatiques, la mucoviscidose, les dérèglements des voies biliaires représentent une part importante des physiopathologies nécessitant une collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste.

D'autres acteurs interviennent également dans les techniques d'imagerie et/ou la chirurgie interventionnelle.

Le Professeur François TRIVIN a réuni autour de lui une équipe très compétente sur ces sujets pour rédiger ce nouveau cahier de formation en biologie médicale.

C'est un document de travail qui s'appuie sur les plus récentes avancées dans les domaines cités plus haut. Ce cahier numéro 43 est une aide, dans la pratique quotidienne pour le dialogue indispensable entre le biologiste, le clinicien et d'autres professionnels de santé, à la meilleure approche possible dans la recherche d'un diagnostic précis et de la mise en œuvre d'une thérapie efficace.

La formation professionnelle permanente que Bioforma propose depuis 17 ans à tous les biologistes, ou biopathologistes, par l'intermédiaire des cahiers de formation, reçoit ici une application particulièrement utile.

Nous vous souhaitons une bonne réception de ce Cahier de Formation n°43 et vous prions d'agréer, Chère Consœur, Cher Confrère, nos confraternelles et cordiales salutations.

230, boulevard Raspail
75014 Paris

Tél. 01.56.54.39.39
Fax : 01.56.54.39.30

site internet : www.bioforma.net
E-mail : bioforma@wanadoo.fr

Association régie par la loi de 1901
siret : 391 155 744 00025
code APE : 8040

Adrien BEDOSSA
Président

Le pancréas

Ouvrage réalisé sous la direction
du Professeur François Trivin

PRÉFACE

Le pancréas est l'organe du tube digestif dont l'intérêt physiopathologique fut longtemps ignoré en médecine humaine. Il n'est apparu qu'au XIX^{ème} siècle dans les annales de l'Histoire de la Médecine. Sa situation anatomique n'avait pas permis plus tôt d'en percevoir l'implication tant dans la digestion intestinale du bol alimentaire que dans les régulations métaboliques alors que le diabète sucré était déjà décrit, notamment par les Egyptiens dans le Papyrus d'Ebers.

Ignoré, semble-t-il des écrits de médecine des Egyptiens, à peine évoqué dans la médecine indienne notamment dans cet exceptionnel traité de Médecine de Shushruta médecin indoue du VI^{ème} siècle avant JC, nos connaissances sur le pancréas émergent au XVIII^{ème} siècle après les observations de Claude Bernard. Il implique alors cet organe dans la régulation de l'homéostasie de la glycémie dès les années 1850, puis dans la digestion du bolus alimentaire.

Longtemps considérée comme « une glande salivaire annexe » (Claude Bernard), cet organe est dorénavant impliqué dans l'étiologie de nombreuses pathologies tant pour la pathogénie du tissu responsable de ses sécrétions endocrines (diabète sucré type 1, insulinome) que de celui assurant ses fonctions exocrines (depuis l'insuffisance pancréatique jusqu'à la pancréatite aiguë). Les anomalies anatomiques comme le pancréas divisum ont aussi contribué à affiner nos connaissances.

Nos acquis sur le pancréas ont bénéficié de la rigueur de l'observation des physiologistes et des pathologistes dans leurs descriptions factuelles des morbidités tant humaines que des investigations expérimentales chez l'animal, associées aux progrès des outils technologiques. En bioclinique praticienne, il faut admettre, au terme de cette mise au point, qu'en pathologie du pancréas exocrine, les outils biologiques sont à la fois peu sensibles, à défaut d'être peu spécifiques...

Les voies biliaires, second thème de ce volume, sont en revanche mieux connues en biopathologie. Certes leur anatomie est plus simple et leurs fonctions sont, en qualité d'organe

de liaison entre le foie et le duodénum, plus facilement perceptibles tant elles sont essentielles à l'excrétion de nombreux déchets métaboliques, mais aussi parce qu'elles contribuent à l'homéostasie de la sécrétion hépatique du flux biliaire grâce notamment à la vésicule biliaire. Enfin nous savons qu'elles génèrent des pathologies (atrésie des voies biliaires, cancers des voies biliaires...) à haute morbidité souvent méconnues, échappant au diagnostic précoce et encore plus au dépistage et ne bénéficiant pas encore d'un arsenal thérapeutique efficace.

Nous escomptons, de cette mise au point multidisciplinaire, une optimisation de l'efficience du biologiste médical dans la prise en charge du patient concerné par une pathologie de l'un ou l'autre de ces tissus. Nous souhaitons que ce confrère professionnel de santé trouve dans cet ouvrage les éléments pour maintenir en éveil sa curiosité et sa rigueur, tout en lui permettant d'approfondir le dialogue bioclinique, source d'efficacité et de succès pour l'amélioration de la santé de son patient.

Pr François Trivin

Liste des auteurs

- **BARBOT Laurence**
*PhD, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux ; CHU Pitié-Salpêtrière, Paris ;
laurence.barbot@psl.aphp.fr*
- **CONTE Aurélie**
*Interne DES Biologie médicale. Service de Biochimie - CHU Trousseau, Paris ;
remy.couderc@trs.aphp.fr*
- **COUDERC Rémi**
*PhD, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux - CHU Trousseau, Paris ;
remy.couderc@trs.aphp.fr*
- **COURILLON Florence**
*PharmD, PhD, Praticien hospitalier-Biologiste des Hôpitaux - CH St Joseph, Paris ;
fcourillon@hpsj.fr*
- **DUPAS Benoît**
*MD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier-Radiologue des Hôpitaux
CHU Hôpital mère-enfant, Nantes ; benoitdupas@gmail.com*
- **DUPONT-BIERRE Eric**
*MD, Praticien Hospitalier, Chirurgien - Chp-St Grégoire, Rennes ;
edupontbierre@cpa-sante.com*
- **FELDMANN Delphine**
*PhD, Praticien Hospitalier-Biologiste des hôpitaux ; CHU Trousseau - Paris ;
remy.couderc@trs.aphp.fr*
- **GOBERT Jean-Gérard**
*PhD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux ;
jean-Gerard.Gobert@univ-paris5.fr*
- **KAPEL Nathalie**
*PhD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux
CHU Pitié Salpêtrière - Paris ; nathalie.kapel@psl.aphp.fr*
- **MYARA Anne**
*PhD, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux; CH St Joseph - Paris ;
vamyara@hsjp.fr*
- **TRIVIN François**
*PhD, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier-Biologiste des Hôpitaux ;
francois.trivin@univ-tours.fr*

SOMMAIRE

CHAPITRE I	
<i>Le pancréas : anatomie et diversité cellulaire</i>	09
CHAPITRE II	
<i>Les sécrétions du pancréas exocrine</i>	27
CHAPITRE III	
<i>Régulations des sécrétions du pancréas exocrine</i>	39
CHAPITRE IV	
<i>Pancréatites aiguës / Place de la biologie dans le diagnostic positif</i>	51
CHAPITRE V	
<i>Les pancréatites chroniques</i>	75
CHAPITRE VI	
<i>Apport des examens de coprologie fonctionnelle au diagnostic des insuffisances pancréatiques exocrines</i>	103
CHAPITRE VII	
<i>Imagerie médicale pancréatique</i>	113
CHAPITRE VIII	
<i>La mucoviscidose</i>	139
CHAPITRE IX	
<i>Physiopathologie des voies biliaires</i>	157
CHAPITRE X	
<i>Cholestases intra et extra-hépatiques</i>	171

**Le pancréas :
anatomie
et diversité cellulaire**

**Eric Dupont Bierre
François Trivin**

CHAPITRE I

Le pancréas est une glande amphicrine de l'appareil digestif dont le tissu endocrine sécrète dans la circulation systémique des hormones nécessaires aux métabolismes cellulaires des glucides notamment, tandis que son tissu exocrine libère dans le duodénum le suc pancréatique riche en pro-enzymes qui seront indispensables à l'hydrolyse des nutriments du bolus alimentaire.

Le pancréas assure, de ce fait, une fonction primordiale pour achever la digestion, en molécules élémentaires, des macromolécules lipidiques, glucidiques, protidiques et nucléotidiques ingérées dans l'alimentation, après leur clivage partiel par les sucs salivaires et gastriques. Le suc pancréatique sécrété est en effet associé dans le canal cholédoque aux sécrétions hépatiques et transforme dans le duodénum des macromolécules du bolus alimentaire en un soluté d'acides aminés, d'acides gras non estérifiés et d'oses notamment. Ces constituants élémentaires des macromolécules sont ensuite absorbés spécifiquement et sélectivement par la muqueuse intestinale.

En physiopathologie, une déficience des sécrétions du pancréas exocrine contribue à un retard staturo-pondéral lorsqu'elle s'installe au cours de l'enfance ou de l'adolescence, à une dénutrition si elle survient chez l'adulte.

Le pancréas sain est, chez l'adulte, un organe de couleur jaunâtre-blanchâtre, d'aspect irrégulier et grumeleux pesant de 75 à 100g de morphologie aplatie et oblongue, long d'environ 15 centimètres et d'une largeur variant d'environ 6 cm au niveau de la tête à 4 cm au niveau de la queue. Son épaisseur est approximativement de 2 cm. Il se positionne au niveau des vertèbres lombaires L1 et L2 et s'étend de la base du foie vers la rate en travers de l'abdomen au sein duquel il est profondément ancré en arrière plan de l'estomac, dans l'espace sous et sus-mésocolique. Il s'insère le long du sillon qui marque le duodénum dans son sens longitudinal, ce qui le stabilise au sein de la cavité abdominale. Il est maintenu dans l'espace abdominal par le fascia de Treitz. Il forme avec le duodénum un bloc duodéno-pancréatique ([SCHEMA I](#) et [SCHEMA II](#)).

Schéma I : Anatomie des organes de l'abdomen.

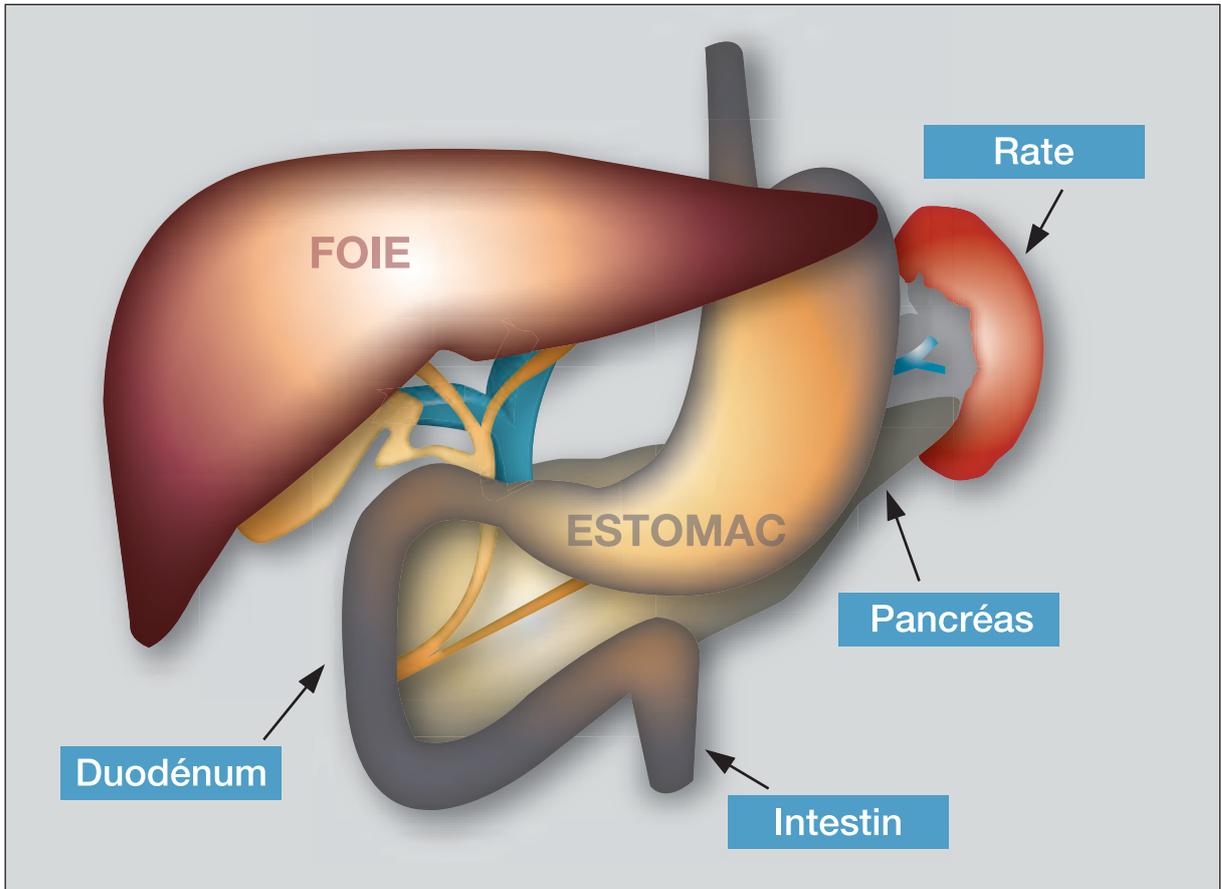
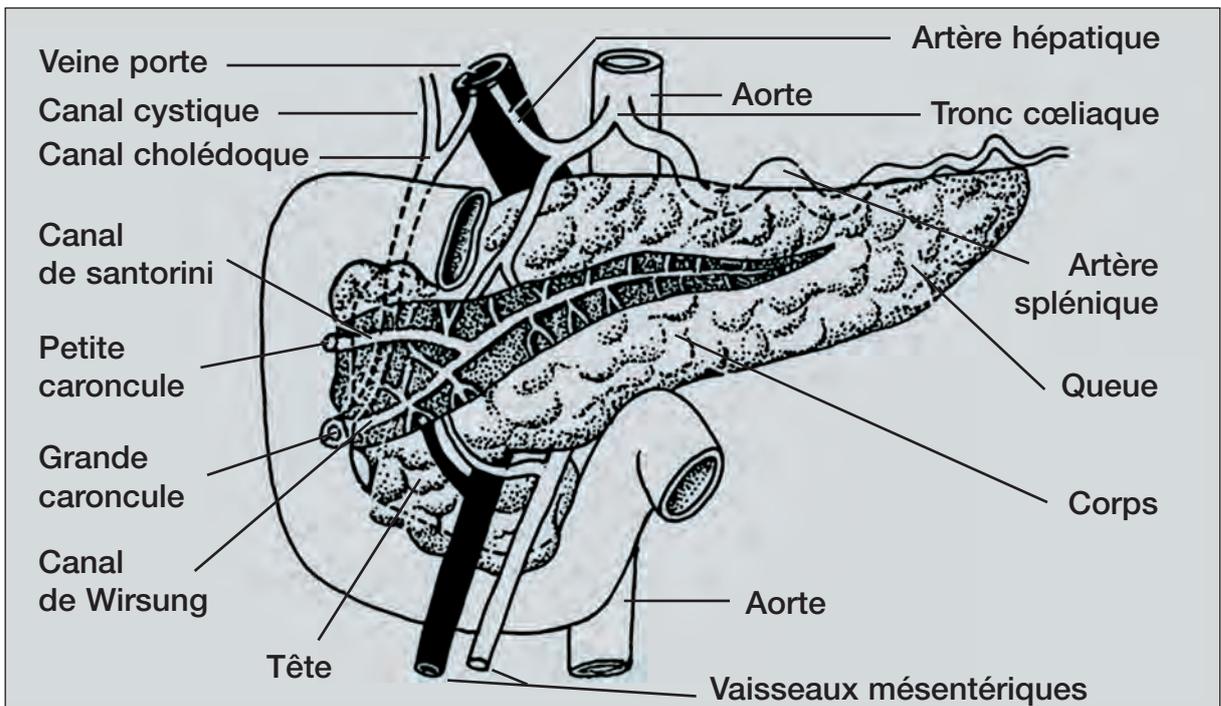


Schéma II : Anatomie du pancréas sain de l'adulte.

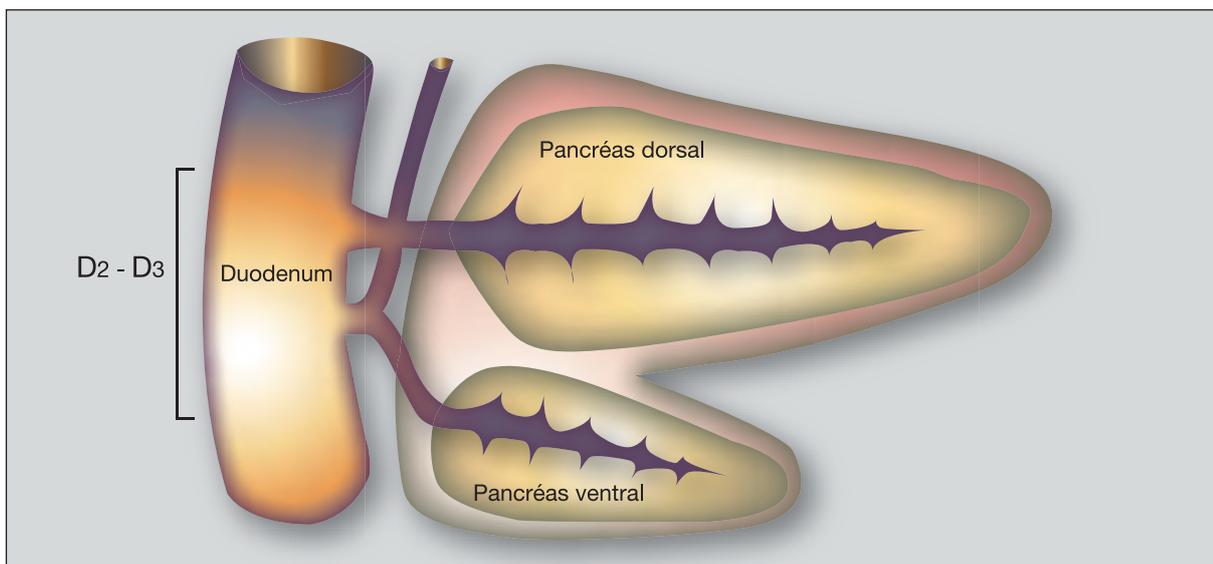


La description anatomique du pancréas permet de distinguer classiquement la tête, le corps et la queue. Quelques auteurs subdivisent le corps en deux segments : l'isthme et le corps proprement dit. Un petit pancréas dit pancréas de « Winslow » ou l'uncus pancréatique est lui aussi très souvent individualisé : il se distingue en se prolongeant au niveau de la tête du pancréas, en s'orientant vers le bas de l'abdomen.

Embryologiquement le pancréas est, tout comme le foie, issu de l'endoblaste par bourgeonnement de deux diverticules l'un ventral l'autre dorsal qui se développent sur l'ébauche du tube digestif qui deviendra la zone D2-D3 du duodénum. Ils se développent très tôt au cours de la gestation. Le bourgeon ventral migre et, après une rotation de 270°, fusionne avec le bourgeon dorsal vers la 5^{ème} semaine de gestation. Ce dernier bourgeon contient les îlots α , β , δ de Langerhans, responsables des sécrétions endocrines du pancréas (glucagon, insuline et somatostatine respectivement), et quelques cellules acineuses, qui sont responsables de la sécrétion exocrine du pancréas. Le bourgeon ventral contient exclusivement des cellules acineuses. À terme, les îlots du pancréas endocrine seront dispersés au sein de la masse du pancréas exocrine. Cette origine embryologique distincte explique le caractère amphicrine du pancréas. Cette étroite intrication entre le pancréas et le duodénum fait qu'il n'y a pas de délimitation anatomique nette entre la tête du pancréas et le duodénum. Elle explique la délicatesse de toute exérèse chirurgicale de tissu tumoral du pancréas et la pratique souvent nécessaire d'une duodéno-pancréatectomie céphalique (DPC).

Des anomalies dans la fusion ou la jonction de ces deux bourgeons est cause de « *pancreas divisum* » ou de pancréas annulaire (SCHEMA III).

Schéma III : Anatomie du *pancreas divisum*.



Ces anomalies anatomiques de la fusion embryonnaire des bourgeons de l'endoblaste, cliniquement et biologiquement asymptomatiques, affectent de 3 à 10 % de la population.

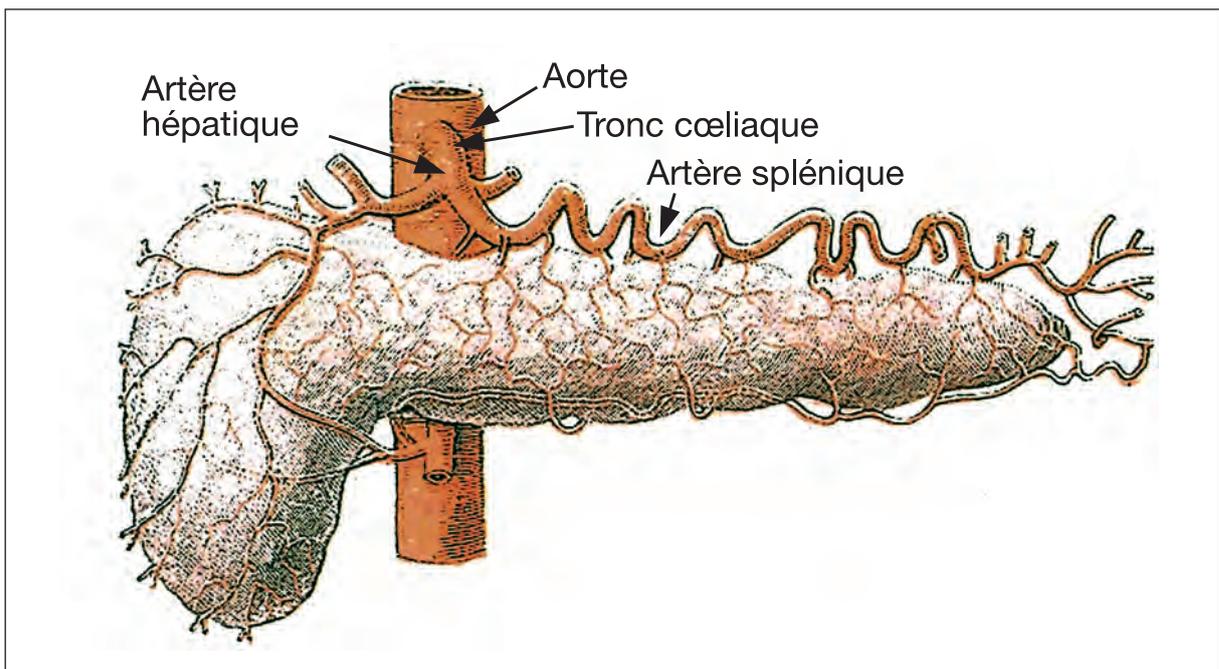
Le *pancreas divisum* (Schéma III) traduit une fusion incomplète des deux bourgeons au stade embryonnaire et affecte notamment la fusion des canaux intra-pancréatiques. Le conduit pancréatique de la partie dorsale ou canal de Santorini écoule séparément son flux de sécrétions exocrines dans le duodénum par une ouverture qui lui est spécifique, indépendante de l'ampoule de Vater, nommée la petite papille. Le canal ventral s'abouche normalement dans le canal de Wirsung.

Le pancréas annulaire est une anomalie du déplacement du bourgeon ventral qui s'enroule autour de certaines parties du duodénum créant un rétrécissement, quelques fois une sténose, du duodénum.

Vascularisation

Le pancréas est un tissu ferme, d'aspect irrégulier et grumeleux, de couleur plutôt blanchâtre-jaunâtre (SCHEMA IV) richement vascularisé par un plexus artériel pour être nourri en nutriments énergétiques et fourni en oxygène utile à ses intenses fonctions métaboliques.

Schéma IV : Vascularisation artérielle du pancréas.



Il est très sensible à une hypovascularisation, notamment celle qui complique une hémorragie. Le pancréas produit une isoforme de l'enzyme de conversion de l'angiotensinogène spécifique pour ajuster sa propre volémie (1). De plus, la sécrétine (SCT), hormone régulant sa sécrétion exocrine, agit accessoirement pour l'épargne rénale de l'eau par un mécanisme indépendant des aquaporines.

Dix pour cent de la masse sanguine vascularisent le pancréas en passant par les îlots de Langerhans endocrines puis ensuite les cellules acineuses en les rendant sensibles aux sécrétions endocrines.

L'afflux sanguin du pancréas est d'origine multiple. À partir de l'aorte, il se dérive le tronc coéliqua, lequel se subdivise en artère hépatique et artère splénique. L'une des artères pancréatiques est issue d'un rameau de l'artère hépatique, l'autre de l'artère gastro-intestinale et pylorique, avec des arcades artérielles pancréatico-duodénales. L'artère hépatique cheminera ultérieurement sur le bord de la tête du pancréas en se prolongeant par des nombreuses artéoles dans le tissu pancréatique, tandis que l'artère splénique serpentera sur le bord supérieur du corps et de la queue du pancréas en l'irrigant selon le même processus. Il y a de ce fait étroite intrication anatomique entre le tissu pancréatique, l'aorte et les artères rénales.

L'efflux sanguin est assuré par les arcades veineuses pancréatico-duodénales. La veine mésentérique supérieure s'abouche en aval à la veine porte et au tronc spléno-mésentérique. Les veines spléniques et mésentériques sont en contact étroit avec le corps et la queue du pancréas, ce qui peut quelquefois rendre délicate la lecture de l'imagerie du pancréas lors de l'exploration de tumeurs.

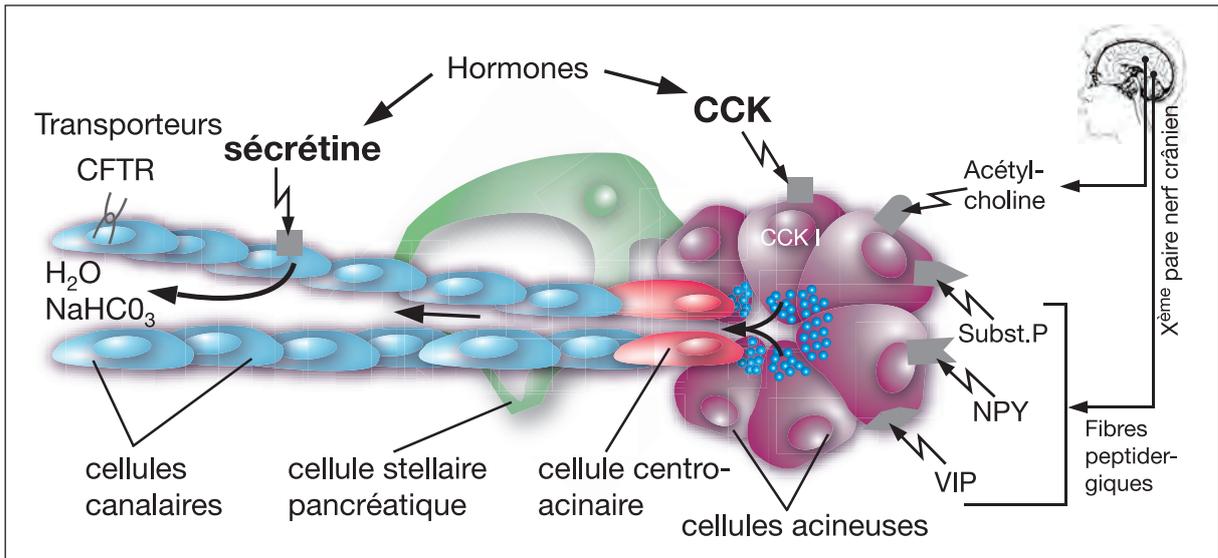
Innervation

Le pancréas est innervé selon un schéma très voisin de celui des intestins. Cette innervation participe activement à la régulation de la sécrétion du pancréas exocrine.

Le pancréas est très largement innervé par la X^{ème} paire de nerf crânien. Ce nerf pneumogastrique ou nerf vague, assure une importante modulation végétative de l'organisme et régule les sécrétions d'organes dont celles du pancréas. Il est aussi innervé par le nerf splanchnique. Les ganglions intra-pancréatiques émanant du plexus solaire sont des quasi-neurones dont les axones délivrent majoritairement des neurotransmetteurs au

niveau des terminaisons synaptiques. Ces axones délivreront dans le pancréas les neuro-médiateurs qui réguleront ses fonctions métaboliques qui gouvernent la sécrétion du pancréas exocrine. Des fibres intra-pancréatiques s'insèrent également dans le tissu pancréatique. Il n'y a pas de jonctions spécialisées entre les fibres nerveuses et les cellules acineuses et/ou canalaire du pancréas exocrine, les neuro-médiateurs sont sécrétés sur le site de leur tissu cible.

Schéma V : Innervation de l'acinus pancréatique. Médiateurs hormonaux et neuro-médiateurs.



Ces neurones sont majoritairement cholinergiques. Ce tissu est aussi innervé par des fibres peptidergiques qui sécrètent elles aussi de nombreux neuro-peptides et médiateurs que nous détaillerons par ailleurs. Ces fibres peptidergiques sécrètent des neuro-médiateurs comme le VIP, le neuro-peptide Y et la substance P (schéma V).

Voies excrétrices

Les voies excrétrices du pancréas exocrine sont formées de canalicules qui s'abouchent en canaux puis au canal de Wirsung. Ils sont délimités par les cellules canalaire ou cellules ductulaires pancréatiques qui tapissent les pôles apicaux des canalicules d'un acinus. Ils drainent *in fine* la production exocrine de grains de zymogènes des cellules acineuses vers l'espace duodénal.

Les cellules de l'acinus du pancréas exocrine

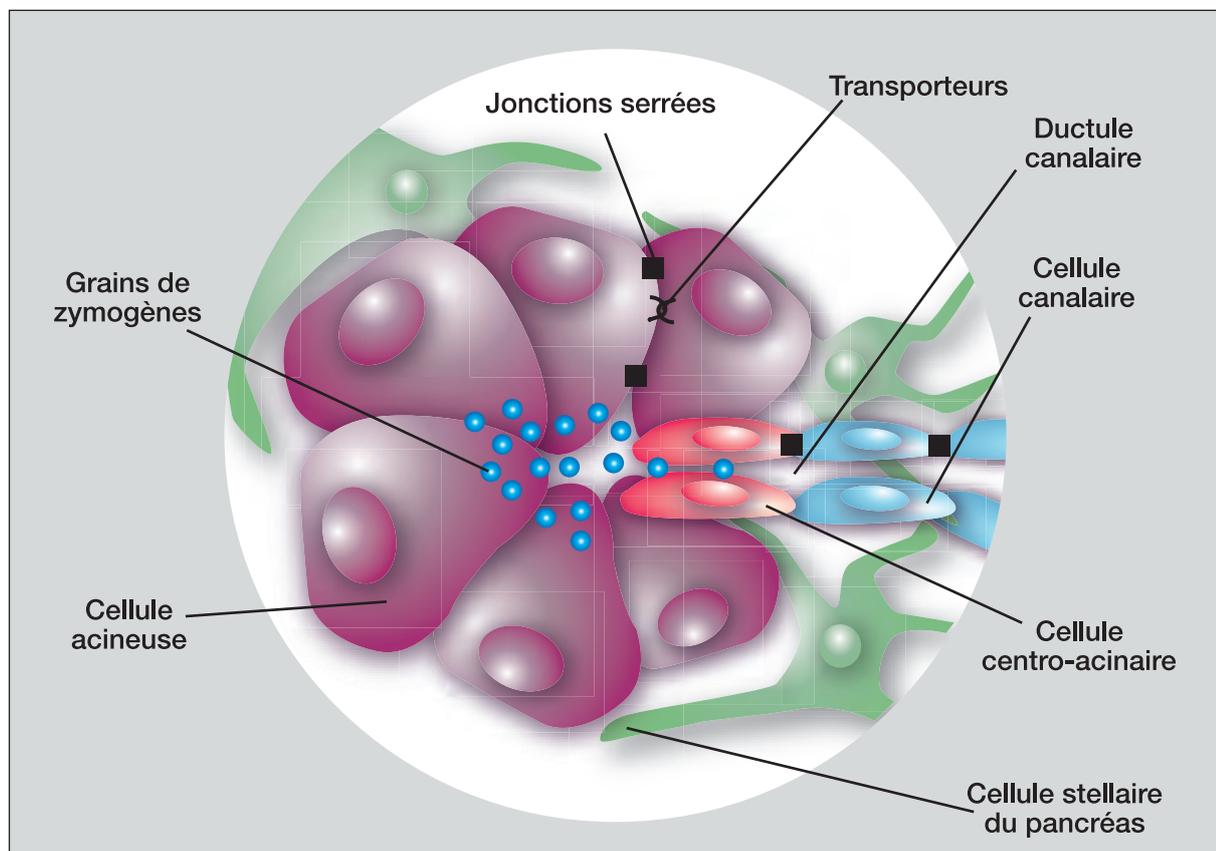
Les cellules du tissu pancréatique sont incluses dans un parenchyme pancréatique. Le tissu endocrine qui produit les hormones pancréatiques rassemble, pour mémoire,

les cellules α qui produisent le glucagon, les cellules δ qui produisent la somatostatine tandis que les cellules β produisent l'insuline. Ces cellules sont incluses dans des îlots de Langerhans.

L'acinus, unité fonctionnelle du pancréas exocrine, est constituée par des cellules acineuses, des cellules centro-acinaires, des cellules canalaire et des cellules stellaires (SCHEMA VI). Il regroupe ces cellules en « grappe de raisin », centrée autour de son canalicule qui draine leur sécrétion de grains zymogènes. Il forme un lobule ellipsoïde, séparé de l'acinus voisin par un tissu conjonctif lâche. Les cellules acineuses des acini sont organisées entre elles d'une part grâce à des jonctions serrées, étanches, qui participent à la formation des ductules pour l'écoulement des sécrétions exocrines, d'autre part avec des transporteurs qui permettent une communication interactive entre cellules voisines.

Les cellules canalaire produisent un volumineux soluté hydro-bicarbonaté qui solubilisera ces grains de zymogènes pour les véhiculer jusqu'au duodénum dans lequel il est déversé grâce au sphincter d'ODDI.

Schéma VI : L'acinus, unité fonctionnelle du pancréas exocrine (d'après 6).

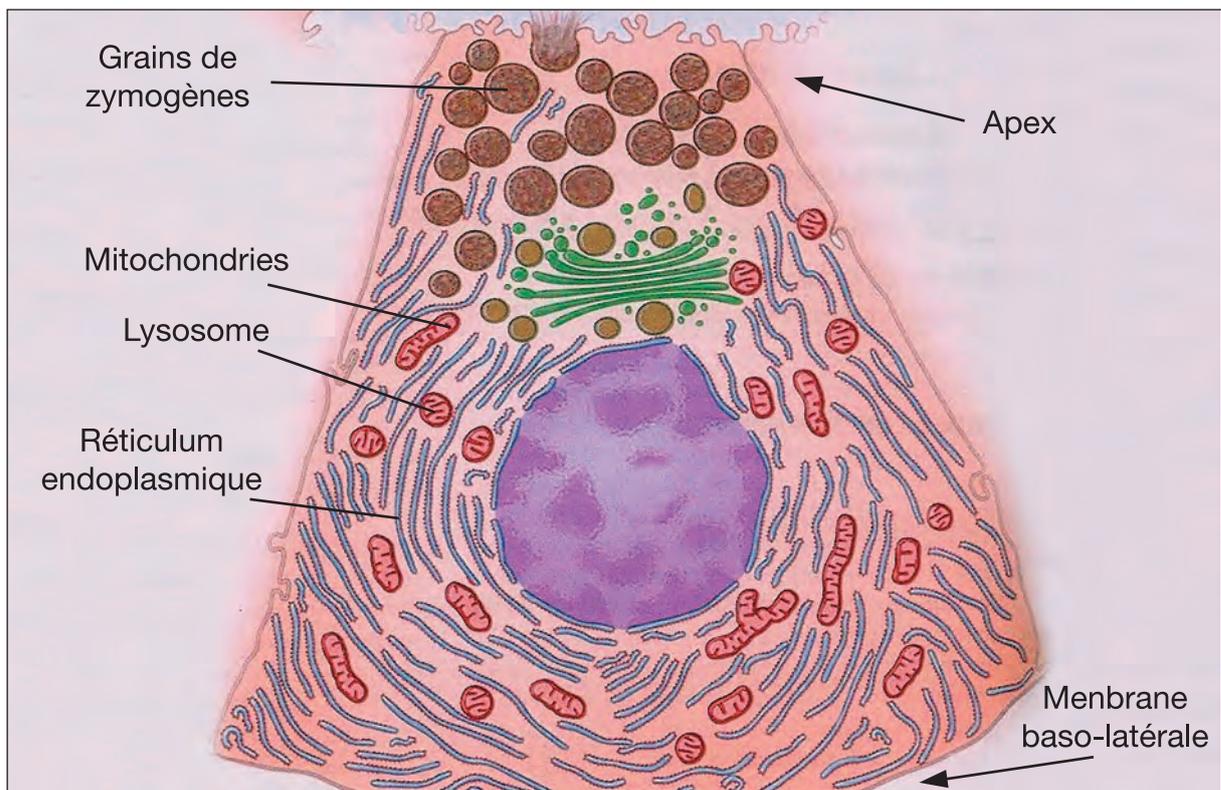


Les cellules acineuses

Les cellules acineuses sécrètent des protéines (proenzymes) qui s'accumulent dans des vacuoles de condensation sous forme d'un cocktail de zymogènes (synonyme de proenzymes) lesquelles se fusionnent en grains de zymogènes. Ces grains sont stockés dans les cellules acineuses puis seront expulsés, au terme d'un processus actif d'exocytose, en réponse à un stimulus signalé par des médiateurs hormonaux et neuro-hormonaux.

Les cellules acineuses sont de morphologie quasi pyramidale (SCHEMA VII). Elles représentent 98% des cellules fonctionnelles du pancréas et leur masse 80% de son poids. Elles sont riches en mitochondries et leur réticulum endoplasmique, avec ses nombreux sacs aplatis, est abondant. Les cellules acineuses sont polarisées grâce aux complexes de jonctions les unissant entre elles, avec une membrane baso-latérale (MBL) aussi dénommée luminale en contact avec le « milieu intérieur » de l'organisme tel que défini par Claude Bernard et un pôle apical (apex) qui débouche sur les canalicules pancréatiques et par lesquels seront sécrétés, après exocytose, les grains de zymogènes. La cellule acineuse a servi de modèle princeps de cellule épithéliale pour l'étude de la ségrégation des protéines exportables. Le temps de biosynthèse des zymogènes pour s'accumuler dans leurs grains est estimé à 120 minutes.

Schéma VII : la cellule acineuse et ses organites subcellulaires.



Ces cellules sont spécialisées dans la biosynthèse des familles des proprotéases, des lipases, bref de zymogènes qui s'accumuleront, après leur ségrégation au cours de la maturation dictyosomique de la protéine, dans les grains de zymogènes intracellulaires au terme d'un cheminement approprié. Ceux-ci seront ultérieurement sécrétés selon le processus d'exocytose sous contrôle de stimulus hormonaux et/ou neuronaux.

La cinétique du déplacement intracellulaire des grains de zymogène et leurs mécanismes de sécrétion impliquent le cytosquelette de la cellule acineuse. Leur mobilité intracellulaire jusqu'à la membrane de l'apex est énergie-protéine G-dépendante. Ces grains de zymogènes contiennent la protéine GP2, qui les fixe à la membrane de la cellule acineuse par une liaison phosphatidylinositol-glycane. Notons que cette protéine est, associée à un déficit de lithostatine, mise en cause dans le mécanisme obstructif de la pancréatite chronique.

Leur lysosome est riche en hydrolases ; ces organites subcellulaires sont impliqués dans la dégradation physiologique des protéines cellulaires. Afin de différencier celles-ci des proenzymes, qu'il faut impérativement protéger d'une activation inappropriée dans l'espace pancréatique, la cellule opère sur les protéines destinées à une dégradation lysosomiale, la greffe post-traductionnelle d'un résidu mannose-6P (M-6P). La reconnaissance de cet adduit-signal dirigera le moment venu ces protéines cellulaires, au terme d'un cheminement signalé par des récepteurs appropriés, vers le lysosome de la cellule. Cette ségrégation moléculaire positive se met en place dès la biosynthèse des zymogènes dans l'appareil de Golgi (REG).

L'absence de cet adduit-signal post-traductionnel permet aux zymogènes d'être libérés dans le cytoplasme au sein duquel ils sont passivement écartés d'une éventuelle activation lysosomiale. Il apparaît donc, en l'état de nos connaissances, que le cheminement des protéines exportables vers les grains de zymogènes se fait par défaut, ce qui est surprenant compte tenu de leurs propriétés enzymatiques puissantes lorsqu'elles sont activées par erreur dans un environnement inapproprié.

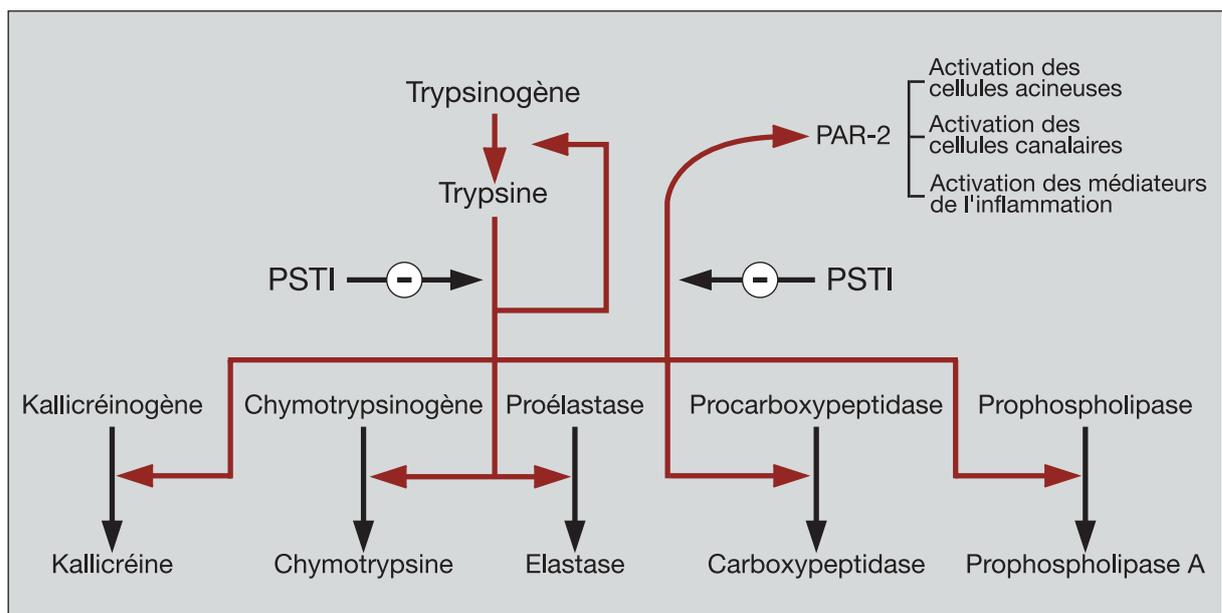
Le grain de zymogène fait l'objet d'un contrôle moléculaire strict afin de maîtriser l'éventuelle activation de proenzymes qui seraient produites en excès ou qui auraient été produites depuis trop longtemps. C'est pourquoi, les cellules acineuses sont dotées d'un pouvoir d'autophagosome c'est-à-dire de crinophagie, lequel dégrade physiologiquement le grain de zymogène accumulé depuis un laps de temps trop long. Les marqueurs de ce

vieillessement du contenu du grain de zymogène ne sont pas connus avec précision. Il faut aussi ne pas méconnaître le risque « d'erreur d'aiguillage » qui verrait des zymogènes, non dotés de résidus mannose-6P, être accidentellement déviés de leur incorporation au sein des vacuoles de condensation. Ils sont alors activés par le lysosome de la cellule dans l'espace intracellulaire ou l'espace ductulaire pancréatique en créant un facteur causal de pancréatite aiguë.

Les aspects complémentaires à la spécificité des cellules acineuses dans la gestion de leur stock de grains de zymogènes sont :

- D'une part leur migration vers la membrane apicale grâce au cytosquelette de la cellule et à l'action de molécules chaperonnes (HSP 70)
- D'autre part un contrôle de l'exocytose lors de la fusion entre la membrane de l'apex cellulaire et celle du grain, mais aussi du phénomène de réparation endocytaire de la membrane apicale, pour le maintien de l'intégrité de la cellule. Toutes ces fonctions sont strictement régulées. Elles sont néanmoins susceptibles d'erreurs à l'origine d'autophagie de la cellule et de son environnement, son aspect cataclysmique provoquant une pancréatite aiguë
- Enfin, il faut reconnaître l'importance de la voie du PSTI (SCHEMA VIII) pour contrôler, à la source, une activation inappropriée du trypsinogène.

Schéma VIII : Autoactivation du trypsinogène dans l'acinus et son contrôle par l'inhibiteur PSTI.

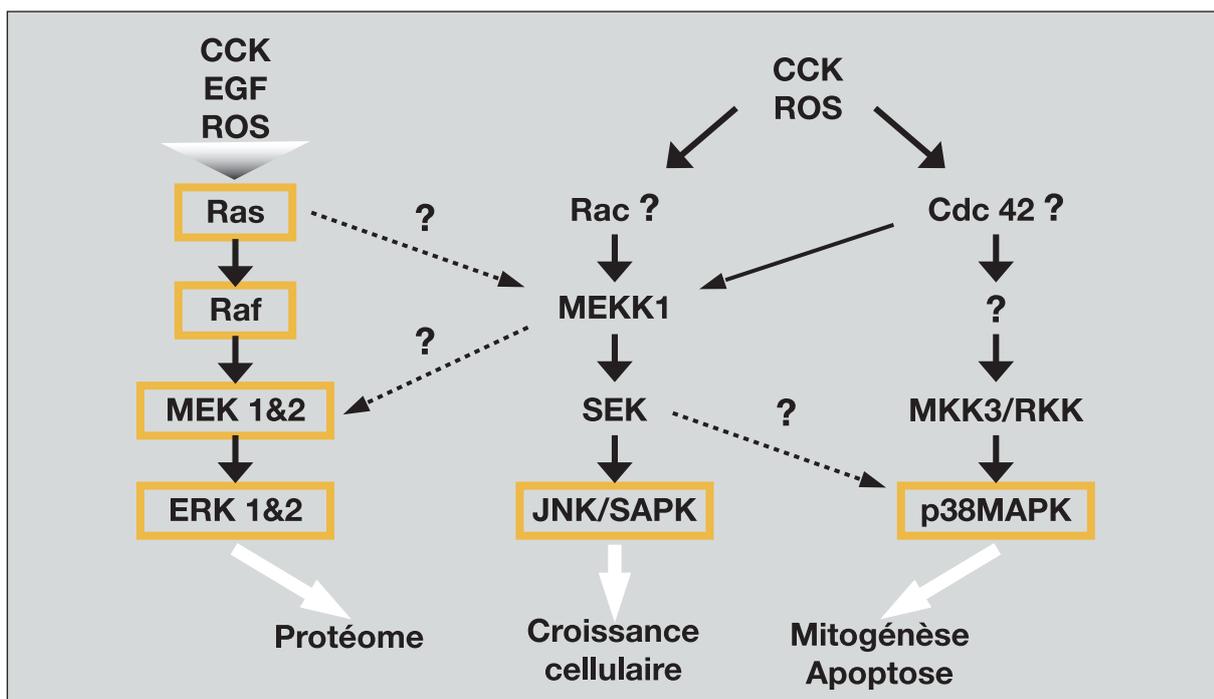


Une activation accidentelle par les lysosomes est en effet susceptible de survenir et de déclencher une lyse cellulaire en cascade entraînant une pancréatite aiguë (3).

La signalisation intracellulaire des cellules acineuses implique les messagers classiques que sont le Ca_2^+ , le diacylglycérol (DAG) ou l'AMPc. Cette cascade de signaux métaboliques implique des kinases, et plus particulièrement la Mitogen-Activated Protein Kinase (MAPK) aussi appelée Extracellular-signal Regulated Kinase (ERK).

Un signal extracellulaire active initialement le récepteur membranaire RAS, lequel active la composante intracellulaire RAF, puis le facteur MEK et enfin le ERK. Ce dernier facteur ERK active alors des cibles tant de la surface membranaire, que du cytoplasme et du noyau de la cellule acineuse (SCHEMA VIII). Ces voies intermédiaires, sans les détailler, activent ainsi l'expression de gènes et notamment ceux qui régulent :1) la bioproduction des zymogènes et autres enzymes exportables de la cellule acineuse, 2) la croissance cellulaire, 3) la mitogénèse ou 4) l'apoptose, bref la vie métabolique de la cellule. Elles impliquent de nombreux facteurs : RAS-ERK1 et ERK2 ; RAS-JNK/SAPK ; RAS-p38, MAPV. Elles concentrent notre attention pour l'identification des mécanismes de l'activation inappropriée des zymogènes impliqués dans les pancréatites aiguës ou chroniques et pour ceux de la cancérogenèse en pancréatologie (SCHEMA IX).

Schéma IX : Signalisation intracellulaire des cellules acineuses. Ligands activateurs.



Les signaux extracellulaires, activateurs de cette cascade, sont la cholécystokinine (CCK), le facteur de croissance épithélial (EGF) et les espèces radicalaires de l'oxygène (ROS), radicaux libres très réactifs vis-à-vis de leur environnement.

Ces voies d'activation sont médiées par des récepteurs sur la membrane baso-latérale. Elles sont soit PKC-dépendantes soit PKC-indépendantes : les premières voies sont activées par la CCK, les secondes par EGF et par les ROS.

Le rôle des ROS doit être mieux précisé car différentes expériences montrent d'une part leur rôle dénaturant des constituants cellulaires, dont le cytosquelette, ce qui affecte la genèse des grains de zymogènes, d'autre part qu'ils activent la voie ERK/MAPK laquelle régule positivement la formation de ce même cytosquelette. Ces résultats contradictoires pourraient être expliqués par les conditions expérimentales différentes, tant par les doses de ROS utilisées que par leur milieu d'émission. Un fait est, de toute manière, notoire : le tissu pancréatique est extrêmement fragile, vulnérable et très sensible aux attaques radicalaires de ROS.

Ces cellules sont équipées de récepteurs qui réguleront leurs activités métaboliques, tant pour leurs fonctions de sécrétions exportables dites sécrétagogues que pour leurs fonctions dites non-sécrétagogues. Ils seront répartis sur les différentes cellules de l'acinus pancréatique.

Ces données de biologie cellulaire récentes devraient aboutir à une meilleure compréhension du fonctionnement de la cellule acineuse et permettre une meilleure approche des pathologies du pancréas, avec des conséquences sur les biomarqueurs pour leurs diagnostics et leurs prises en charge thérapeutiques.

- Récepteurs sécrétagogues des cellules acineuses :
 - Ceux à la cholécystokinine (CCK).
 - Ceux aux muscariniques. Ces récepteurs métabolotrophiques postganglionnaires du système parasympathique sont activés par des médiateurs de type acétylcholine. La cellule acineuse est plutôt équipée en récepteurs CHRM3. Ils activent un signal protéine G-dépendant. Leur stimulation a été décrite dans la pathogénie des pancréatites alcoolodépendantes.

- Récepteurs sécrétagogues des cellules canalaire :
 - Ceux au Vasoactive Intestinal Peptide (VIP) Deux types de récepteurs VIP (VIPR-1 et VIPR-2) ont été identifiés. Ils conditionnent l'action de ce polypeptide neuromodulateur de 28 aminoacides qui est rattaché à la famille sécrétine-glucagon, de production ubiquitaire dans l'organisme. Il stimule la sécrétion des cellules ductulaires du pancréas exocrine. Le VIP est impliqué dans une tumeur pancréatique, le vipôme ou syndrome de Verner-Morrison, à l'origine de la découverte de ce peptide dans les années 1970 (4).
 - À la sécrétine. Cette famille de récepteurs, couplée aux récepteurs protéine G-dépendant regroupe trois sous-familles. L'une d'elles, la sous-famille-1 qui concerne les molécules se fixant sur les récepteurs à la sécrétine (SCTR) et au VIP (VIPR1 et VIPR2), est impliquée dans la sécrétion du pancréas exocrine.

Les récepteurs non-sécrétagogues, à l'exception des récepteurs de la somatostatine de distribution ubiquitaire, ne concernent ni les voies de biosynthèse et de stockage des grains de zymogènes des cellules acineuses, ni celles de la sécrétion hydroélectrolytique des cellules canalaire. Ils ne concernent pas non plus les cellules centro-acinaires et les cellules stellaires pancréatiques.

Ils regroupent :

- Les récepteurs à la somatostatine qui impliquent directement la fonction exocrine des cellules acineuses et des cellules canalaire.
- Ceux de la cellule pour son énergétique ou sa croissance, comme les récepteurs à l'insuline (GLUT-2), aux IGF I et II et à l'EGF.

Ces récepteurs seront étudiés avec leurs ligands plus loin dans ce fascicule.

Les cellules centro-acinaires

Ces cellules du pancréas sont une des composantes cellulaires de l'acinus. Elles sont à la jonction des cellules acineuses et des cellules canalaire. Dénommées aussi cellules de Langerhans, elles sont considérées comme non-sécrétantes et sont actuellement très étudiées pour leur rôle potentiel dans le développement du cancer du pancréas (5) (SCHEMA VI).

Les cellules canalaire

Elles tapissent les ductules pancréatiques et sécrètent un soluté hydroélectrolytique à forte teneur en HCO_3^- (± 145 mM), anion que cette cellule riche en anhydrase carbonique produit à partir du CO_2 plasmatique. L'isoosmolarité et l'électroneutralité de leur milieu intracellulaire versus celles du compartiment extracellulaire environnant sont assurées par des canaux échangeurs. La sécrétion ductulaire du bicarbonate par ces cellules canalaire se fait grâce à un transporteur couplé à l'ion Cl^- , au terme d'un transport actif (SCHEMA XII), tandis que son isoosmolarité est assurée par le mouvement de l'eau. Sur le pôle luminal de la cellule canalaire, il y a un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ dont la fonctionnalité dépend du taux du Cl^- luminal, lui-même sécrété par le canal ionique Cl^- apical. Ce transporteur, le « Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator » (CFTR), participe activement à la production du volume requis de soluté canalaire pour véhiculer les grains de zymogènes. Son altération par mutations (il en est décrit plus de 800 à ce jour) est largement impliquée dans la pathogénie de la mucoviscidose ou fibrose kystique du pancréas (cystic fibrosis des anglo-saxons) (voir chapitre VIII). Dans cette maladie constitutive, le volume sécrété du fluide canalaire est tellement réduit que le taux des protéines libérées par exocytose des cellules acineuses en augmente sa viscosité et provoque la formation de bouchons muqueux, pathognomoniques de la mucoviscidose.

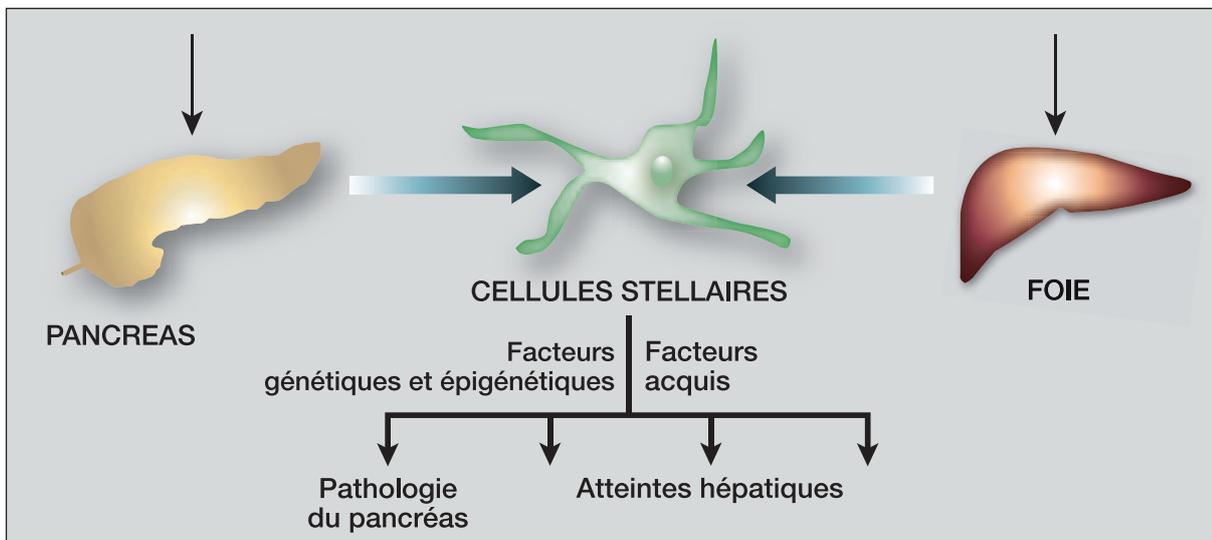
Les cellules canalaire sont équipées des récepteurs à la sécrétine, au Vasoactive Intestinal Peptide (VIP), à la bombésine et à l'acétylcholine afin de réguler leurs activités métaboliques. Notons par ailleurs que certains de ces récepteurs sont activés par les dérivés muscariniques.

Les cellules stellaires pancréatiques (6)

Elles enchâssent le canalicule de l'acinus ou la région périvasculaire du pancréas (SCHEMAS VI et X). Leur rôle physiologique est discuté. Elles ont en commun avec les cellules de Ito, les cellules stellaires du foie, de produire un collagène impliqué dans la

fibrose du tissu pancréatique sous l'effet d'agent comme l'éthanol (communément appelé l'alcool) en consommation chronique. Cependant, à la différence des cellules stellaires du foie, il n'a pas été mis en évidence de surcharge lipidique de ces cellules et donc pas de stéatose pancréatique. En l'état de nos connaissances, leur rôle dans la formation de la matrice extracellulaire fibrosante les implique dans le mécanisme d'installation de la pancréatite chronique, notamment celle induite par la consommation chronique de boissons alcoolisées ainsi que dans le processus de cancérisation de ces tissus (7).

Schéma X : Rôle des cellules stellaires dans les pathogénies d'organes.



Conclusion

Le pancréas exocrine est une partie de cet organe que la fonctionnalité des sécrétions exocrines place au carrefour des mécanismes qui contrôlent la digestion intestinale. Ce tissu fragile à une hypovascularisation et à une agression radicalaire est protégé d'un choc mécanique par sa localisation profonde dans l'abdomen. Des différents types cellulaires, la pratique des déficiences de cette fonction a principalement retenu l'attention sur les cellules acineuses et les cellules canalaire. La cellule acineuse est équipée de très nombreux récepteurs pour une activité métabolique très finement régulée. Toute déviation de son métabolisme ou toute mutation de l'un de ses systèmes de protection, toute inflammation du tissu, génère un risque de pathologie qui en médecine humaine doit être corrigé. Il faut attendre de la connaissance de médiateurs agissant sur les régulations des cellules centro-acineuses et des cellules stellaires une meilleure approche physiopathologique, de la fibrose pancréatique notamment et surtout de la pathologie cancéreuse de cet organe.

Bibliographie

- 1) PS Leung. The physiology of local renin-angiotensin system in the pancreas. J Physiol. 2007 ; 580 (Pt 1) : 31-37.
- 2) S Nielsen, J Frokier, D Marples, T-H Kwon, P Agre, MA Knepper. Aquaporines in the kidneys : from molecules to medicine. Physiological Reviews. 2002 ; 82 : 205-244.
- 3) T Hirano, A Saluja, P Ramarao et coll. Effects of chloroquine and methylamine on lysosomal enzyme secretion by rat pancreas. Am J Physiol. 1992 ; 262 : G439-G444.
- 4) GC Nikou, C Toubanakis, P Nicolaou, E Giannatou, M Safioleas, E Mallas, A Polyzos. VIPomas : an update in diagnosis in a series of 11 patients ? Hepatogastroenterology 2005 ; 52 : 1259-1265.
- 5) GK Gittes. Developmental biology of the pancreas : a comprehensive review. Dev Biol 2009 ; 326 : 4-35.
- 6) MB Omary, A Lugea, AW Lowe SJ Pandol : The pancreatic stellate cell : a star on the rise in pancreatic diseases. J Clin Invest. 2007 ; 117 : 50-59.
- 7) HM Irving, AV Samokhvalov, J Rehm. Alcohol as a risk factor for pancreatitis. A systematic review and meta-analysis JOP. J panceas (Onlin) 2009 ; 10 : 387-392.

Les sécrétions du pancréas exocrine

François Trivin

CHAPITRE II

La fonction du pancréas exocrine est de fournir aux intestins un soluté contenant les molécules qui cliveront les macromolécules de l'alimentation. La solution de ce cocktail d'enzymes formé par deux types de cellules différentes du tissu pancréatique s'écoule dans le canal de Wirsung du pancréas puis dans le canal cholédoque pour se déverser à la demande dans le duodénum par le sphincter d'Oddi.

La composition de cette sécrétion du pancréas exocrine est essentielle à cette étape de la digestion des aliments au quotidien.

Le suc pancréatique est un liquide fluide, incolore et d'aspect quasiment limpide. La mesure du débit de la sécrétion est une donnée de l'exploration des fonctions pancréatiques. Au cours des épreuves de stimulation à la céroléine ou à l'association CCK-sécrétine, il donne des valeurs du sujet sain de 2,0 à 5,2 ml/mn. Toutefois le caractère invasif de la procédure à mettre en place pour le recueil du suc pancréatique rend la mesure de ce débit quasiment indisponible en pratique médicale courante. En phase inter-prandiale, la sécrétion basale du pancréas exocrine est réduite d'environ 80 à 85% de celle de la phase prandiale. Un consensus semble se faire pour dire que son volume quotidien, chez le sujet sain qui varie de 700 à 3000 ml, s'établit à une valeur moyenne de 1500 ml, soit un débit moyen de 1,04 ml/mn.

Cette sécrétion du pancréas exocrine est notoirement abaissée chez le sujet souffrant de pancréatite chronique. Une maldigestion s'observe après épreuve de stimulation, lorsque la sécrétion du pancréas exocrine se trouve réduite de 90%.

Ce soluté, isotonique au plasma, a une teneur élevée en ions bicarbonate (HCO_3^- >145 mM) de sodium, ce qui lui confère un pouvoir tampon de molarité efficace et d'un pH voisin de 8,6. Ce pouvoir tampon élevé en ions HCO_3^- contribue à neutraliser l'acidité du liquide gastrique dès son arrivée dans le duodénum. Dans cet objectif, l'ion bicarbonate est aussi produit par les cellules de l'arbre biliaire, équipées du transporteur CFTR, et des cellules de la muqueuse intestinale.

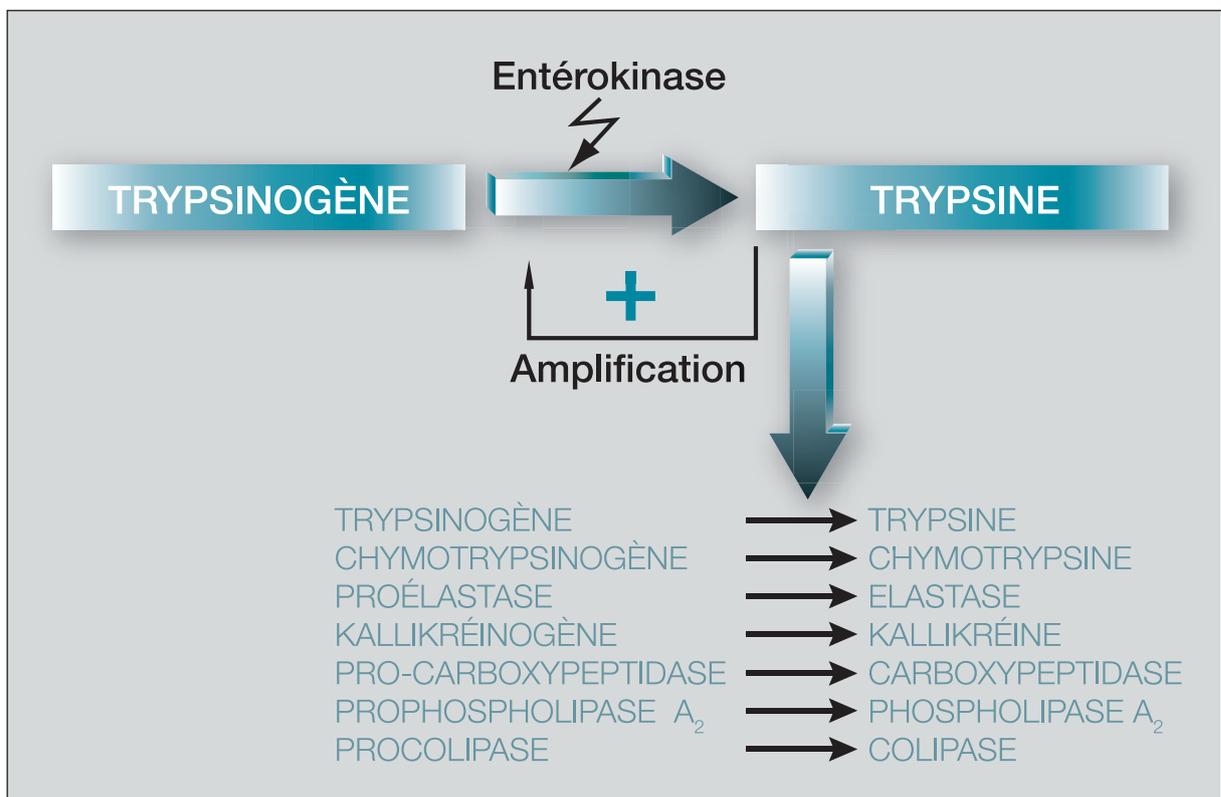
Le suc pancréatique contient les 14 ± 6 grammes de zymogènes et enzymes produits journalièrement par les cellules acineuses. Les protéases représentent 90 % de ces activités enzymatiques, les enzymes amylolytiques 7 %, les enzymes lipolytiques 2% et les ribo- (RNAse) et désoxyribonucléases (DNAse) moins de 1 %.

Chez le sujet sain, lorsque le liquide pancréatique est déversé par le sphincter d'ODDI dans le duodénum, il ne possède pas d'activités immédiatement protéolytique et lipolytique. Ces activités ne seront révélées dans le duodénum qu'après l'action de l'entérokinase, enzyme sécrétée par les cellules intestinales.

Les protéines des grains de zymogènes

Les zymogènes ou proenzymes désignent les précurseurs inactifs d'enzymes sécrétées par le pancréas exocrine. Ils sont dits protéines exportables. Ils se différencient des enzymes cellulaires qui ne sont pas exportables : outre leurs fonctions dans le métabolisme cellulaire, ils ne sortent pas de la cellule ; ils y seront détruits par les enzymes du lysosome. Quant aux zymogènes, ils sont exportés intacts par exocytose au niveau du pôle apex de la cellule acineuse. Ils ne seront activés qu'au terme du cheminement canalaire qui les aura conduits dans l'environnement de leur site d'action. Dans l'espace luminal du duodénum, l'action d'une entérokinase libérée par les cellules du duodénum par l'arrivée du bolus alimentaire transforme ces zymogènes en enzymes (**SCHEMA I**). L'entérokinase initie le clivage d'une fraction du trypsinogène en trypsine, laquelle déclenche alors le processus dit d'autoactivation qui ne s'interrompt qu'à la cessation de la sécrétion du pancréas exocrine. L'autoactivation transforme alors en molécules enzymatiques actives les molécules de trypsinogène et autres zymogènes du suc pancréatique, notamment le chymotrypsinogène, la proélastase 2, la proprotéase E, le kalléicrinogène, la procolipase. L'amylase et la lipase semblent produites sous une forme directement active.

Schéma I : Activation duodénale par entérokinase.



Toute autoactivation prématurée de ces proenzymes au niveau d'un site inapproprié, en l'occurrence dans l'espace intra-cytoplasmique des cellules acineuses du pancréas ou dans les ductules de cet organe, est cause d'initiation d'une cascade d'événements qui provoquent des lyses cellulaires et tissulaires ainsi qu'une inflammation sévère. L'auto-activation inappropriée du trypsinogène en trypsine est mise en cause notamment dans la pathogénie des pancréatites aiguës et chroniques. Celle d'une activité lipasique est aussi suspectée dans la pathogénie de la pancréatite aiguë, notamment celles d'étiologies hypertriglycéridémiques, telles que redoutées dans les l'hyperlipidémie de Frederickson type I ou le traitement aux anti-protéases.

Les proprotéases de la sécrétion du pancréas exocrine

Endopeptidases

Les endopeptidases sont des peptidases glycosylées (EC 3.4) de la sous-classe des sérine-protéases (EC 3.4.21). Ce sont des protéases qui clivent les liaisons peptidiques intra-chaîne d'une protéine. Leur site actif contient une sérine qui, par un échange de protons avec un aspartate voisin du site actif de l'enzyme et la coopération moléculaire d'un résidu histidine requise pour les transferts d'électrons propres à la réaction, s'accompagne de la rupture de cette liaison peptidique. Cette triade d'AA, sérine, aspartate, histidine, est commune à toutes les sérine-protéases.

Chaque type d'endopeptidase est spécifique de la liaison peptidique engageant un aminoacide particulier. Ainsi la trypsine (EC 3.4.21.4) est une sérine-protéase qui scinde la liaison peptidique intra-chaîne engageant le carboxyle d'une lysine ou d'une arginine (excepté lorsque ces derniers sont liés à une proline) avec un autre aminoacide. La chymotrypsine (EC 3.4.21.1) scinde une liaison peptidique intra-chaîne impliquant le carboxyle d'un aminoacide aromatique.

Trypsinogène et Trypsine

Trois types de trypsinogène sont sécrétés par les cellules acineuses du pancréas de l'homme. Ces molécules de trypsinogènes sont de masse molaire voisine (± 25 kDa) alors que chaque isoforme montre une signature immunologique qui lui est propre. Cette bioproduction est contrôlée par trois gènes distincts : le PRSS1 (serine protease-1), le PRSS2 (serine protease-2) et PRSS3. Le protéome qui en résulte est respectivement

le trypsinogène cationique (60-70%), le trypsinogène anionique (30-40%) et le mésotrypsinogène. Des mutations du gène PRSS1 sont fréquentes et se compliquent de pancréatites héréditaires (1). Statistiquement ce sont les mutations R122H (70 %), N29I (25%) et A16V (4%) qui le plus souvent sont retrouvées dans les familles concernées. Les mutations affectant les PRSS2 et PRSS3 ne sont pas mises en cause dans cette pathologie. Il existe une production ectopique de trypsinogène. Cette pro-enzyme peut être libérée par les cellules cancéreuses « agressives », permettant leur migration hors site, facteur de risque de développement de métastases.

Le pancréas est physiologiquement protégé contre le risque d'une autoactivation inappropriée de ces proenzymes lytiques. De nombreux mécanismes de protection évitent à l'organisme cette étiologie d'une lyse tissulaire catalytique. Si cette activation intervient dans l'espace canalaire ou dans le canal de Wirsung, ce processus d'autocatalyse trypsique est alors immédiatement bloqué par des protéines comme l' α 1-antitrypsine, anti-protéase présente dans la sécrétion du pancréas exocrine. Toute protéase activée, notamment la trypsine, qui se serait éventuellement introduite par effraction dans la circulation systémique lors de la cascade d'autoactivation, est de même bloquée par complexation du site catalytique sérine-protéase par d'autres anti-protéases circulantes comme l' α 2-macroglobuline.

Si cette auto-activation intervenait au sein de la cellule acineuse, un facteur protéique spécifique produit par cette cellule, l'Inhibiteur Pancréatique de Sécrétion de Trypsine (PSTI), autrement désigné comme Serine Protease INhibitor Kazal type 1 (SPINK1), complexe cette protéase activée et protège physiologiquement la cellule de cet accident physiopathologique ([voir chapitre I, schéma VIII](#)). Ce facteur intracellulaire peut être inefficace suite à une mutation et être à l'origine d'une pancréatite auto-immune (2).

Par ailleurs les récepteurs de protéase activée de type 2 (PAR-2) ont été identifiés à la surface de nombreuses cellules du tractus digestif. Le rôle de cette boucle autocrine [trypsine-PAR-2] va bien au-delà de la simple protection contre une protéolyse inappropriée, puisque leur rôle est engagé dans des processus pathologiques comme le cancer, le syndrome inflammatoire, les douleurs dans la pancréatite aiguë. Des auteurs décrivent ainsi la trypsine non seulement pour son rôle dans la digestion des aliments après activation autocatalytique des zymogènes mais aussi comme une molécule-signal intervenant dans la physiopathologie gastro-intestinale. Des biomarqueurs sont en développement pour le diagnostic de la déviation de ces voies métaboliques, notamment dans toute inflammation à un stade infra-clinique afin de disposer de marqueurs précoces de leur activation (3).

Chymotrypsinogène et Chymotrypsine

L'ensemble équimoléculaire chymotrypsinogène-chymotrypsine est quantitativement le second complexe sérine-protéase du suc pancréatique. Différentes isoformes de ce zymogène sont produites par la cellule acineuse à savoir les chymotrypsinogènes A, B, C et D dont la bioproduction est contrôlée par les gènes CTRA, CTRB, CTCRC et CTRD. Les isoformes de chymotrypsine qui en dérivent, par clivage d'un peptide entre l'arginine 15 et l'isoleucine 16, hydrolysent les liaisons peptidiques intra-chaînes engageant le carboxyl d'une tyrosine, d'une phénylalanine ou d'un tryptophane avec un autre aminoacide.

La chymotrypsine C (caldecrine) a été décrite comme agent d'auto-activation du trypsinogène cationique. Cette auto-activation est consécutive à un changement structural de l'interaction inactivante, de nature électrochimique et répulsive, qui existe normalement entre l'arginine 218 et la séquence tétra-aspartate 19-22. Cette structure inactivante est modulée par la caldécrine (4). Une modification de sa fonction est un facteur d'autoactivation du trypsinogène cationique, s'accompagnant d'une pancréatite. Les auteurs notent dans leurs observations que la chymotrypsine B, tout comme l'élastase 2A et l'élastase-3A (ex-protéase E) sont inactives dans ce processus dévié d'autoactivation.

Proélastase et Elastase

Les élastases (EC 3.4.21.11) sont en grande majorité des sérine-protéases, même si certaines isoformes peuvent être de la classe des cystéine-protéases ou des métallo-protéases. Elles sont sécrétées sous forme de proenzyme lors de la sécrétion du pancréas exocrine. Au terme de leur activation, le peptide clivé reste lié à la chaîne enzymatique par des ponts disulfures. Les Pro-élastases A2 et A3 sont sous contrôle des gènes ELA2A et ELA3A. Chez l'homme, cette enzyme est bioproduite par les cellules phagocytaires (jouant un rôle actif dans les processus de dégradation des agents morbides) et le pancréas. L'isoforme élastase 1 (EC 3.4.21.36) est une chaîne aliphatique de 26 kDa produite par les cellules acineuses libérée dans la sécrétion du pancréas exocrine. L'élastase clive une liaison peptidique impliquant le résidu carboxyl d'un aminoacide non aromatique, sans autre spécificité, à l'inverse de la trypsine et la chymotrypsine. Elle est capable d'hydrolyser l'élastine, protéine fibreuse et insoluble du tissu conjonctif ainsi que l'hémoglobine, la caséine, l'albumine et le collagène altéré. En revanche elle est inactive sur le collagène intact. Cette pancréato-peptidase est associée à la pathogénie de l'emphysème pulmonaire, de l'athérosclérose et de l'atteinte vasculaire compliquant les pancréatites aiguës nécrosantes. Les élastases jouent un rôle dans la pathogénie de nombreuses

affections notamment dans les complications de la mucoviscidose. Libérée et activée dans la circulation systémique, elle produit des fragments de la sérum-albumine décrits comme biomarqueurs d'une pancréatite (5).

La mesure sérique de l'élastase-2 pancréatique est préconisée comme biomarqueur spécifique d'une pancréatite aiguë (6).

Proprotéase E et Protéase E

Le remembrement de la famille d'enzymes pré-protéase E est en cours car ces protéines montrent des caractéristiques très voisines sinon identiques à celles des isoformes de l'élastase. La finalité de leurs activités est à reconsidérer dans le cadre de ce complexe enzymatique et leur intérêt physiopathologique.

Kallicréinogène et Kallicréine

Ces sérine-protéases (EC 3.4.21.8), qui constituent 0,4 % des protéines de la sécrétion du pancréas exocrine, libèrent des kinines à partir de kininogènes, médiateurs de l'inflammation. Leur intérêt en biologie humaine n'est actuellement décisif ni en physiologie ni en pathologie du pancréas. Elles ne seront pas détaillées dans cette revue.

Les exopeptidases

Elles clivent un aminoacide ou un très court peptide terminal d'une chaîne protéique. Selon l'extrémité concernée, il s'agira d'une carboxypeptidase ou une aminopeptidase. Seules les premières sont décrites dans la physiopathologie du pancréas exocrine.

Les Carboxypeptidases

Ce sont des peptidyl-aminoacides-hydrolases comprenant la carboxypeptidase A (EC 3.4. 17.1), la carboxypeptidase B (EC 3.4. 17.2) qui sont des metallo-peptidases. La carboxypeptidase C (EC 3.4. 16.5) et la carboxypeptidase D (EC. 3.4. 16.6) sont des sérine-protéases, tout comme la carboxypeptidase E (EC. 3.4. 17.10). Toutes ces enzymes ont en commun de cliver une chaîne protéique en libérant le carboxyl d'un peptide plus ou moins court au niveau de son extrémité N terminale. Des investigations recherchent, en vain jusqu'à ce jour, une spécificité et une sensibilité qui se révéleraient décisives en physiopathologie des maladies du pancréas (7). C'est pourquoi les carboxypeptidases identifiées dans le suc pancréatique, ne sont pas étudiées dans le cadre de ce fascicule.

Les enzymes amylolytiques

Les amylases sont des glycosylases (EC 3.2) rattachées à la sous-famille des glycosidases. Elles constituent 5% des protéines de la sécrétion du pancréas exocrine. L' α -amylase (EC 3.2.1.1) est une α 1-4 glucan-4-glucano-hydrolase de 57 kDa produite par les cellules acineuses du pancréas. Une isoforme est produite par les cellules salivaires (ptyaline). Cette enzyme est aussi produite de manière très accessoire notamment par les trompes de Fallope. Des myélomes sont décrits pour produire une activité amylasique (8). Il y a une différence de structure entre l' α -amylase salivaire et pancréatique. La première possède une structure plus compacte ce qui lui permet d'hydrolyser des chaînes d'hydrates de carbone α 1-4 peu solubles, tandis que celle de l' α -amylase pancréatique s'attaque aux substrats de même nature chimique mais hydrosolubles, comme l'amidon ou le glycogène.

L' α -amylase est formée de trois domaines :

Le domaine A contient le plus grand nombre de résidus (AA, de 1 à 99 et AA, de 169 à 404). L'ion Cl^- est un cofacteur indispensable à l'activité amylasique en établissant un lien entre les résidus AA 195, 298, 337 (une méthode enzymatique de dosage des chlorures a été développée sur ce principe).

Le domaine B inclut les résidus AA, de 100 à 168. Il contient un site de fixation du Ca_2^+

Le domaine C (résidus AA, de 405 à 496) est de structure β feuillet et lui confère une structure spatiale créant un lien entre les domaines A et B. Notons enfin que la glutamine terminale de l' α -amylase est susceptible de former un dérivé pyrrolidone qui protège l'enzyme d'un clivage par les protéases et lui permet une action plus durable.

L'amylase sérique a longtemps été considérée comme le biomarqueur spécifique de la libération dans la circulation des enzymes de la sécrétion du pancréas exocrine, notamment au cours des crises de pancréatites. Son manque de sensibilité et sa faible spécificité font que la mesure de l'amylase sérique est aujourd'hui considérée comme un outil secondaire dans cette stratégie diagnostique.

Les enzymes lipolytiques

Phospholipase A2

Les phospholipases (EC 3.1.1.4) sont des carboxyl ester hydrolases qui hydrolysent la liaison ester de l'acide gras en position C2 d'un phospholipide. Elle requiert un Ca_2^+ . Elle

est sécrétée sous forme de pro-enzyme de 14kD. C'est une sérine-protéase qui possède pour son activité la triade sérine-aspartate-histidine. C'est une enzyme d'interface de la micelle eau-lipide. Elle est produite par les macrophages et de nombreuses autres cellules, dont la cellule acineuse. Il n'y a pas d'avantages décisifs à évaluer la phospholipase A2 dans l'investigation des maladies du pancréas.

Lipase et colipase.

La lipase est une carboxyl-estérase (EC 3.1.1) catalysant l'hydrolyse des triacylglycérols mais aussi des alcools et acides acyl-esters.

C'est une sérine-protéase produite sous forme de lipase directement active. Son cDNA possède un peptide signal sans peptide précurseur.

La structure de la lipase montre qu'elle est composée de deux unités asymétriques, les chaînes A et B. Son site actif se positionne au sein de la partie amino-terminale de la chaîne A. L'organisme humain produit une lipase gastrique et une lipase pancréatique.

La lipase gastrique sécrétée par les cellules stomacales a un pH optimum voisin de la neutralité : elle est donc inactive dans le milieu gastrique. Elle devient active dès que la sécrétion tamponnée de pH alcalin du flux bilio-pancréatique est libérée dans l'intestin. Elle peut alors cliver les lipides émulsifiés des crèmes et des phospholipides du jaune d'œuf. La colipase n'est pas décrite comme utile à son activité lytique.

La lipase pancréatique est la triglycéride-lipase A2 (EC 3.1.1.3) qui hydrolyse les triglycérides du bolus alimentaire en clivant l'acide gras branché en 1 ou en 3. Elle génère un résidu diacylglycérol, soit 1-2, soit 2-3 diacylglycérol et un acide gras non estérifié (AGNE). La colipase est un peptide de 10kDa, libéré sous forme proactive dans la sécrétion du pancréas exocrine. Il doit être activé par la trypsine par clivage d'un pentapeptide pour former alors avec la lipase le complexe lipase-colipase, forme active de l'activité de la lipase pancréatique. La colipase protège, en outre, la lipase d'une modification structurale inactivante à l'interface eau-lipide et bloque les effets inhibiteurs des acides biliaires sur l'action de la lipase pancréatique.

Pour une activité optimale, les lipides substrats de l'activité lipasique doivent être incorporés dans les vésicules monolamellaires qu'ils forment avec les acides biliaires issus du flux biliaire.

Deux domaines structuraux caractérisent la lipase pancréatique : le domaine N-terminal, le plus grand qui contient le site catalytique sérine-protéase, et le domaine C-terminal plus réduit qui possède le site de liaison à la colipase...

Chez le nouveau-né, il existe une lipase stimulée par les acides biliaires, la BSSL, ainsi qu'une protéine à activité lipasique, la pPLRP2. Ces activités lipasiques peuvent être sécrétées aussi par les glandes mammaires de la mère. Lors de l'allaitement maternel, la lipolyse qu'elle provoque s'accompagne de l'ingestion massive d'AGNE par le nouveau-né, laquelle se complique d'un ictère. En effet, les AGNE sont alors transportés par la sérumbalbumine, ce qui schématiquement diminue l'efficacité de la glucurono-conjugaison de la bilirubine et entraîne une hyperbilirubinémie non conjuguée. Ce syndrome connu sous le nom « d'ictère au lait de mère » peut être maîtrisé en inactivant ces triglycérides-lipase par chauffage du lait de mère à + 56°C, après qu'il ait été recueilli au tire-lait, pour continuer à nourrir ce nouveau-né.

Les carboxyl-ester-hydrolases (EC 3.1.1.1). Elles sont sécrétées dans le suc pancréatique et ont une masse molaire de 100 kDa. Elles sont similaires à la cholesteryl-esterase. Elles représentent 4% des protéines du suc pancréatique. Elles requièrent leur activation par les acides biliaires et pourraient être rattachées à la famille des sérine-protéases.

Les autres enzymes

Ribonucléases (RNAse) et déoxyribonucléases (DNAse)

Ces hydrolases catalysent le clivage des acides nucléiques en libérant des brins de 5' oligonucléotides clivés au niveau d'une pyrimidine.

Plusieurs tissus de l'organisme sont aptes à produire des DNAse. La DNAse I isolée de la sécrétion du pancréas exocrine a une masse molaire de 30kDa. Sa spécificité de substrat paraît modifiée par l'ion divalent selon qu'il est du magnésium ou du manganèse. Elles sont sécrétées par les cellules acineuses.

Les RNAse isolées de la sécrétion du pancréas exocrine appartiennent à une superfamille de huit RNAse dont la synthèse est contrôlée par huit gènes. La RNA-1 est spécifiquement produite par la cellule pancréatique. Une isoforme particulière de RNAse a cependant été identifiée au cours des pancréatites associées à un cancer du pancréas (9). Les éosinophiles et les cellules du foie produisent elles aussi une activité RNAse. Les cellules de l'adénocarcinome du pancréas produisent une isoforme de RNAse en modifiant son index de glycosylation, en lui greffant des antennes de résidus sialylés. Il y a de ce fait de nombreuses isoenzymes qui peuvent se révéler des marqueurs utiles pour le diagnostic précoce d'un cancer du pancréas (10).

Enzymes lysosomiales intégrées partiellement dans les grains de lysosome

Fucosidase

Ces enzymes (EC 3.2.1.51) ont été évaluées dans la sécrétion du pancréas exocrine de patients atteints de pancréatites chroniques calcifiantes. Leurs taux, certes augmentés par rapport aux investigations sur les patients référents, n'ont pas pu être reliés à l'étiologie de l'atteinte pancréatique (11).

N-acétyl-glucosaminidases et N-acétyl-galactosaminidases

Ces deux enzymes respectivement EC 3.2.1.50 et EC 3.2.1.49 sont des glycosidases peu documentées pour leurs activités au sein de l'espace pancréatico-intestinal.

Conclusion

Les sécrétions du pancréas exocrine sont rythmées au cours du nyctémère par le bolus alimentaire lequel a déjà subi une hydrolyse par les sucs salivaires et stomacaux. Ces sécrétions sont riches en proenzymes produites après une activation de voies métaboliques spécifiques aux cellules de l'acinus, activation contrôlée par de facteurs entéroendocines et des neuromédiateurs puissants. Les proenzymes ainsi produites doivent être activées dans le duodénum. Le mécanisme d'activation induit par une protéase entraînant alors une cascade de réactions qui amplifie qualitativement et quantitativement les catalyseurs de réactions d'hydrolyse pour que l'organisme se ressource en nutriments. Ce schéma est susceptible d'erreurs qui seront analysées dans les chapitres des pancréatites. Notons que les systèmes de prévention et d'inhibition de ces erreurs commencent à être mieux connus, ce qui ne peut que contribuer à la détection de leur défection et surtout à leur traitement, comme par exemple dans les pancréatites auto-immunes.

Bibliographie

- 1) JL Frossard, JM Dumonceau, C Pastor, L Spahr, A Hadengue. Concomitant autoimmune and genetic pancreatitis lead to inflammatory conditions. *World J Gastroenterol.* 2008 ; 28 : 2596-2598).
- 2) L. Valmu. Application of proteomic technology in identifying pancreatic secretory inhibitor variants in urine patients with pancreatitis. *Clinical Chemistry.* 2006 ; 52 :1 73-81.
- 3) Soreide K. Proteinase-activated receptor 2 (PAR-2) in gastrointestinal and pancreatic pathophysiology, inflammation and neoplasia. *Scand J Gastroenterol.* 2008 ; 43 : 902-909.
- 4) Z . Nemoda, M Sahin-Tosh. Chymotrypsin C (Caldecrin) stimulates autoactivation of human cationic trypsinogen. *J Biol Chem* 2006 ; 281 : 11879-11886.
- 5) JL Walgren, MD Mitchell, LO Whiteley, DC Thompson. Evaluation of two novel peptide safety markers for exocrine pancreatic toxicity. *Toxicol Sci.* 2007 ; 96 : 184-196.
- 6) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 2000;342:301-307.
- 7) JL Arolas, J Vendrell J, FX Aviles, LD Fricker. Metalloproteases : emerging drug targets in biomedicine. *Curr Pharm Des* 2007 ; 13 : 349-366.
- 8) T. Ohtsuki, Y. Yawata, H Wada, T Sugihara, M Mori, M. Namba. Two human myeloma cell lines, amylase-producing KMS-12-PE and amylase-non-producing KMS-12-BM, were established from a patient, having the same chromosome marker, t(11;14)(q13;q32). *Brit Jour Hematol.* 1989 ; 73 : 199-204.
- 9) H. Kiyohara, M. Menjo. Ribonuclease and ribonuclease inhibitor in the human pancreas. *Gastroenterol Jap.* 1983 ; 18 : 252-254.
- 10) R. Peracaula, L. Royle, G. Tabarès, G. Mallorqui-Fernandez, S. Barabés, DJ Harvey, RA Dwek, PM Rudd, R de Llorens. Glycosylation of human pancreatic ribonuclease : differences between normal and tumor states. *Glycobiology.* 2003 ; 13 : 227-244.
- 11) C. Figarella, E Vogt, P Hosli. Alkaline phosphatase and acid lysosomal hydrolases in pancreatic juice and fibroblast cell cultures of patients with chronic calcifying pancreatitis. *Eur J Clin Invest.* 1982 ; 12 : 145-149.

**Régulations
des sécrétions
du pancréas exocrine**

François Trivin

CHAPITRE III

Les sécrétions du pancréas exocrine sont soumises à de multiples régulations, stimulantes ou inhibitrices, synergiques ou modulantes. Ces sécrétions à visées digestives seront ainsi finement et étroitement adaptées au rythme discontinu des apports alimentaires au cours du nycthémère et à la nature physico-chimique de sa composition nutritionnelle et même calorique pour certains médiateurs.

Ces régulations impliquent des mécanismes endocriniens, neuroendocriniens et nerveux agissant notamment sur les cellules acineuses et les cellules canalaire du pancréas. Les uns stimuleront les activités sécrétantes, notamment par les cellules acineuses et les cellules canalaire, les autres les inhiberont ou les moduleront. Il faut garder présent à l'esprit la nature souvent ubiquitaire de ces médiateurs, ce qui expliquera certaines modifications ou altérations dans des mécanismes physiologiques, notamment celui de l'appétit, et dans des pathologies affectant cet organe (1).

Nous ne développerons pas les régulations endocrines et neuroendocrines des cellules centro-acinaires ni celles des cellules stellaires, de même que les effets des médiateurs décrits sur les cellules du système nerveux autonome ou du système nerveux central, objet de nombreuses hypothèses et spéculations. Il faut aussi savoir que de très nombreux faits montrent que ceux-ci sont impliqués dans les échanges entre les tissus endocrine et exocrine tant en physiologie qu'en pathologie du pancréas.

De nombreux médiateurs agissent sur ces tissus. Nous pouvons distinguer :

- Les hormones produites par le système entéroendocrine.
- Les médiateurs neuro-hormonaux sécrétés par les neurones du nerf pneumogastrique innervant les intestins et le pancréas.

Par ailleurs il est établi que l'insuline est agoniste de l'action des hormones stimulantes de la sécrétion discontinue du pancréas exocrine, tandis que la motiline en atténue leurs effets cycliques sur la sécrétion du pancréas, de l'estomac et de l'intestin. Celles-ci, tout comme les peptides issus du clivage du proglucagon sont drainés par les artères qui vascularisent le pancréas endocrine, immédiatement en contact avec les membranes baso-latérales des cellules acineuses du pancréas endocrine.

Régulation hormonale des sécrétions exocrine du pancréas

Il faut distinguer les médiateurs hormonaux, sécrétés par le tissu entéroendocrine, quasi glande hormonale diffuse de l'intestin, des médiateurs souvent peptidiques libérés par les neurones ou les axones ou les fibres du système innervant le pancréas. Souvent d'ailleurs ils réguleront les sécrétions du pancréas tant exocrine qu'endocrine.

Hormones inductrices des sécrétions du pancréas exocrine

Les médiateurs de la régulation hormonale des sécrétions du pancréas exocrine sont majoritairement produits par le système entéroendocrine. Celui-ci est composé par plusieurs familles de cellules identifiées par une lettre majuscule de l'alphabet romain et dispersées avec un déterminisme très fonctionnel au sein du tissu intestinal. Les cellules I, les cellules N et des cellules D de ce tissu entéroendocrine seront stimulées dès l'arrivée du bolus alimentaire issu de la digestion gastrique. Les hormones majeures stimulant ce système sont la cholécystokinine, la sécrétine et très accessoirement, semble-t-il, la neurotensine.

La Cholécystokinine

La cholécystokinine (CCK) stimule l'activité des cellules acineuses du pancréas.

Ce polypeptide découvert en 1928 par Ivy et Goldberg fut d'abord identifié comme médiateur de la contraction de la vésicule biliaire. Au terme de très nombreuses découvertes qui se sont succédées tout au long du XX^{ème} siècle, notamment celles de Harper qui décrit en 1943 la pancréozymine favorisant la sécrétion du pancréas exocrine, la similitude de cette hormone avec la CCK a été montrée par l'analyse structurale faite par Mutt en 1971, d'où son appellation CCK-Pancréozymine. De nos jours, cette hormone sécrétée par les cellules I du système entéroendocrine du duodénum mais aussi par les neurones du système nerveux central est dénommée CCK (2).

Les formes circulantes de ce peptide hormonal sont multiples. Il ne s'agit pas d'agrégats moléculaires. En effet, lors de son processus de bioformation, il y a libération de plusieurs peptides variables par leur nombre d'acides aminés (CCK-4, CCK-8, CCK-33, CCK-39, CCK-58). Les cellules du système nerveux secrètent principalement la CCK-8. Toutefois, seuls les peptides ayant plus de 8 acides aminés affichent une action stimulante

sur la sécrétion pancréatique. Cette multiplicité de catabolites d'hydrolyse fait suite au clivage intracellulaire initial d'un pré-procholecystokinine (115 AA) en proCCK, dont nous supposons qu'il est identique et commun à tous les types cellulaires qui le produisent. Ce proCCK est ensuite clivé en l'une des formes circulantes de CCK. Chaque type de cellule libère une forme d'hormone circulante selon un déterminisme non encore élucidé.

La CCK circulante montre une forte parenté structurale avec la gastrine, hormone stimulant la sécrétion acide de l'estomac, de la famille des hormones entéroendocrines.

La CCK circulante qui active la sécrétion des cellules acineuses du pancréas exocrine est libérée dans la circulation sanguine au niveau de l'artère mésentérique, laquelle vascularise immédiatement le pancréas.

La sécrétion de CCK est stimulée par l'arrivée du bolus alimentaire entre le pylore et l'espace duodéal. Ce fait témoigne de l'immédiateté avec laquelle cette régulation est sollicitée. La composition du bolus semble jouer un rôle sur l'intensité de la réactivité du tissu entéroendocrine pour la sécrétion de CCK. Parmi ces composés, les nutriments lipidiques et plus particulièrement les triglycérides à chaîne longue (ceux de l'huile d'olive riche en oléate notamment) se montrent être de très puissants stimulants.

La boucle sécrétante de cette hormone engage des médiateurs, les « CCK releasing factors » (CCK-RF), sorte de médiateurs-sentinelles avertissant de l'arrivée du bolus alimentaire et de ses nutriments. Ces CCK-RF sont sensibles à l'action dégradante de la trypsine, comme si les premières molécules de protéases pancréatiques, en dégradant ces médiateurs, agissait sur les cellules I du duodénum en inhibant la boucle **CCK-RF -> CCK -> sécrétion des zymogènes -> activation de la trypsine**. Ce mécanisme de quasi-rétrocontrôle de la sécrétion du pancréas exocrine est fondamental, car il témoigne d'une adaptation du signal de sécrétion de cette hormone.

Mentionnons le rôle d'agents comme le loxiglumide pour abolir pharmacologiquement les effets métaboliques de la CCK .

Les récepteurs à la CCK, déjà évoqués dans un chapitre antérieur, sont de deux types :

- Les récepteurs CCK-1 (ou CCK-A) sont de haute affinité et de très forte spécificité pour la CCK.
- Les récepteurs CCK-2 (ou CCK-B) dont l'affinité pour la CCK est moindre et qu'ils partagent avec la gastrine.
- Il est décrit des agonistes et des antagonistes de ces récepteurs. Les premiers

regroupent notamment les esters du phorbol, la bombésine et le carbachol. Parmi les seconds, les plus connus sont les dérivés des benzodiazépines substituées.

Les actions physio-métaboliques de la CCK sont multiples :

- Elle contracte la vésicule biliaire
- Elle stimule la sécrétion des zymogènes, de l' α -amylase et du complexe [lipase-procolipase] par les cellules acineuses du pancréas
- Elle augmente le débit biliaire et participe aux mécanismes d'ouverture du sphincter d'ODDI
- Elle agit sur le système nerveux central où elle est impliquée dans le processus de satiété.
- Elle paraît impliquée dans l'accoutumance à la douleur en participant à la tolérance à la morphine.

Les mécanismes de croissance des cellules de l'acinus pancréatique sont sous la dépendance régulatrice de facteurs hormonaux et de neuropeptides. La CCK est décrite comme un médiateur jouant un rôle essentiel pour la croissance de ces cellules et plus particulièrement les isoformes CCK-4 et CCK-8. En effet, alors que le pancréas des rongeurs et celui du porc est capable de se régénérer, en particulier après leur destruction telle qu'observée après une pancréatite mutilante, celui de l'homme ne le peut pas. L'absence de récepteurs CCK4 et CCK8 sur les cellules du pancréas humain a été supposée être la cause de cette caractéristique, ce défaut même (3).

La Sécrétine

Décrite en 1902 par Bayliss et Starling, la découverte de la sécrétine (SCT) a quasiment ouvert l'ère de l'endocrinologie au début du XX^{ème} siècle dans l'histoire de la médecine.

La sécrétine est un polypeptide de 27 AA de structure voisine de celle du glucagon ce qui a donné naissance à la famille des composés dite [sécrétine-glucagon] (4).

La stimulation de la libération de la sécrétine est induite par l'acidité gastrique du bolus alimentaire pénétrant dans le duodénum et par la phospholipase A₂ PLA₂ libérée dans cet espace (5). Elle est bioproduite par les cellules entéro-endocrines **S** du duodénum et du jéjunum.

La stimulation est faite par une boucle engageant des médiateurs, les secretin-releasing peptides (SRP) produits par des cellules de la lumière de l'intestin proximal (6).

Le rôle physiologique de la sécrétine est de stimuler les cellules canalaire dans leurs fonctions majeures que sont les sécrétions hydroélectrolytiques du pancréas exocrine.

La sécrétine agit sur ces récepteurs par une signalisation AMPc-dépendante, tant au niveau des cellules ductulaires que des cellules acineuses. Cependant la réponse de cellules canalaire est d'une intensité sans commune mesure avec celle des cellules acineuses. Des études ont aussi confirmé l'action de la sécrétine sur la libération de proenzymes par la cellule acineuse et elles ont mis en évidence une corrélation positive entre le taux du calcium des sécrétions et le taux des proenzymes libérés. Récemment, le rétrocontrôle négatif des acides biliaires sur la sécrétion de la sécrétine a été décrit (7). Les fonctions multiples dorénavant attribuées à la sécrétine, et notamment au niveau du cerveau comme neuropeptide qui interagit avec le récepteur guanine nucleotide-binding protein (G-protein) – coupled receptor (GPCR) démontrent une fois de plus l'interaction cérébrale produite par l'étape alimentaire. À l'heure de la mise en évidence des interrelations endocrines, neurocrines et paracrines dans la modulation de l'appétit, de la faim, de la satiété et du contrôle de la prise alimentaire dans leurs conséquences pathologiques comme l'anorexie ou même l'obésité, nous mesurons l'importance de la sécrétine.

De nombreuses actions collatérales de la sécrétine ont par ailleurs été décrites. L'une d'elles a été évaluée, sans succès, dans le traitement de l'autisme (8).

Hormones inhibitrices des sécrétions du pancréas exocrine

La boucle de régulation endocrine inhibitrice de la sécrétion du pancréas exocrine implique la somatostatine.

La somatostatine

Cette hormone décrite en 1972, aussi dénommée Somatostatin Release-Inhibiting Factor (SRIF), freine la quasi majorité des boucles de régulation des voies métaboliques sous contrôle endocrinien.

Elle est de sécrétion ubiquitaire dans l'organisme :

- Les neurones de l'hypothalamus la produisent en rétrocontrôle de la sécrétion de l'hormone de croissance (GH)
- Les cellules endocrines de la partie proximale l'intestin grêle, du pancréas ou de l'estomac la produisent en rétrocontrôle des hormones stimulant l'activité de ces tissus dans le processus digestif.

Ces cellules produisent une pré-pro-somatostatine, scindée dans le réticulum endoplasmique en une pro-somatostatine de 92 AA. Selon les cellules et le tissu concerné, cette pro-somatostatine sera clivée en une somatostatine active de 28 AA (S-28) impliquée dans le rétrocontrôle de l'hormone de croissance, ou en 14 AA (S-14 ou SRIF-14) qui freine les sécrétions des systèmes hépato-, gastro-, entéro-endocrinien, régulant les sécrétions exocrines de l'estomac, des différents segments des intestins, du pancréas et du foie. Sa spécificité d'action est liée à celle des récepteurs sur le système cellulaire considéré.

La S-14 inhibe la production de l'insuline, du glucagon ou d'un médiateur neuro-peptidique, le polypeptide pancréatique (PP), ainsi que les sécrétions du métabolisme des cellules acineuses et canalaies. Elle agit par l'intermédiaire de récepteurs membranaires de type heptamères qui active un signal G-protéine dépendant.

Les récepteurs à la somatostatine sont distribués assez largement parmi les tissus de l'organisme. Ils freinent ou modulent la stimulation hormonale de voies métaboliques aussi diverses que celles régulées par la GH, l'Insuline, le Glucagon la Gastrine et la CCK. La sélectivité de l'action est liée aux cinq sous-familles de ces récepteurs couplés à la protéine G à ce jour identifiées et classées de sst-1 à sst-5 et à leur répartition tissulaire. Il semble que toutes les isoformes, excepté l'isoforme sst-4 soient réparties sur les cellules du pancréas. Les cellules des îlots de Langerhans sont équipées du récepteur sst-2, les cellules acineuses du sst-3. L'intérêt pour ces récepteurs se concentre ces derniers temps sur leur présence, plus ou moins fréquente, sur les cellules cancéreuses du pancréas : leurs actions médiatrices d'effets inhibiteurs pouvant être stimulées pour juguler la croissance de ces cellules. C'est pourquoi l'octréotide, analogue structural de synthèse de SRIF-14, connaît un intérêt certain dans l'approche pharmacologique pour la maîtrise des « emballements » du métabolisme cellulaire, notamment dans les processus cancéreux.

Médiateurs de la régulation neurohormonale des sécrétions du pancréas exocrine

En complément des hormones évoquées plus haut, des médiateurs modulent les sécrétions du pancréas exocrine. Ils sont sécrétés par des neurones, des axones ou des fibres peptidiques innervant cet organe. Ils seront notamment efficaces lors des périodes qui freinent ou inhibent la sécrétion du pancréas exocrine lors des périodes inter- et post-prandiales.

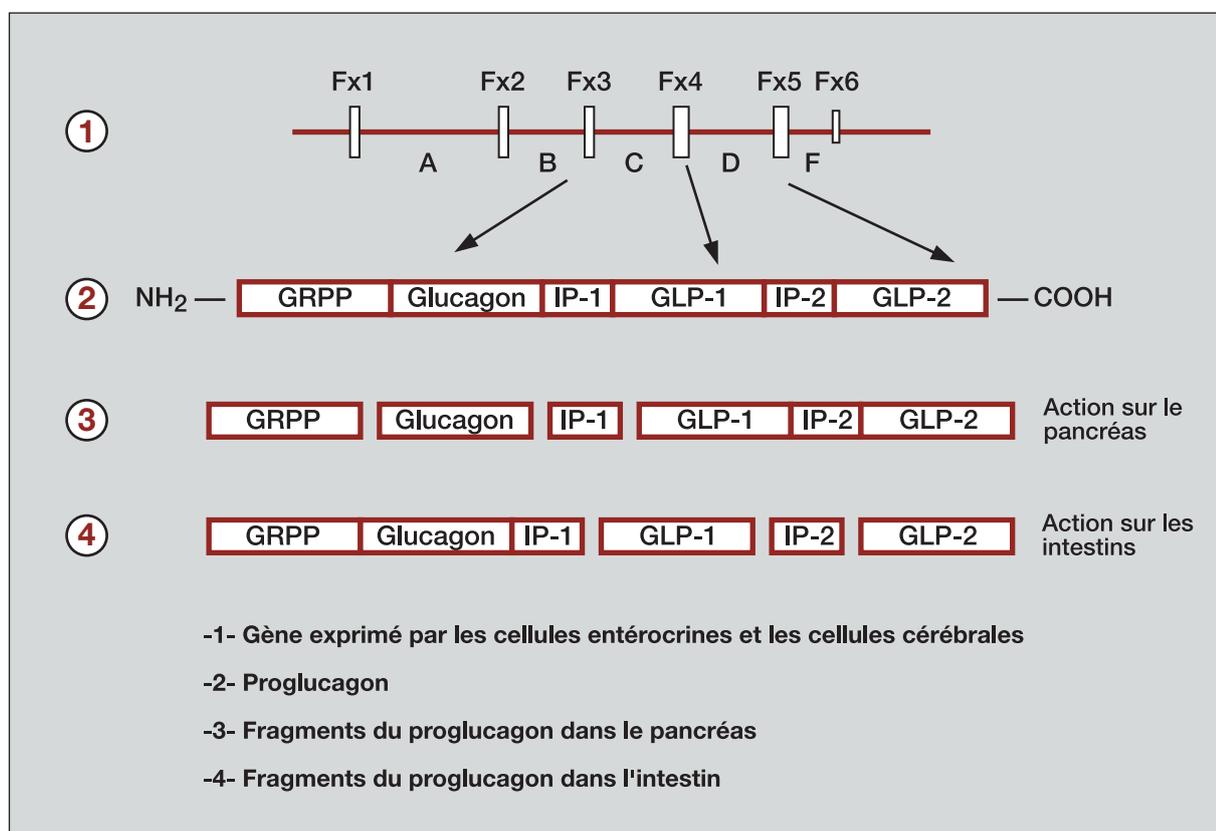
Le contrôle neuro-hormonal engagera des médiateurs non peptidiques comme l'acétylcholine, le monoxyde d'azote (NO) ou la sérotonine (5-HT) libérés par les cellules entéro-chromaffines. La sérotonine (5-HT) active, selon le sous-type du récepteur reconnu, une voie qui stimule ou inhibe la sécrétion du pancréas exocrine. Les autres neuropeptides plus récemment décrits sont notamment le Pituitary Adenyl Cyclase-Activating Polypeptide (PACAP) et le Gastrin Releasing Peptide (GRP), qui interviendront dans cette régulation (9). Alors qu'ils régulent les sécrétions du pancréas, ils agissent aussi souvent en signal-relais du message des hormones entéroendocrines au niveau des terminaisons intra-pancréatiques du nerf vague.

Enfin les zymogènes du suc pancréatique, dès leur activation par l'entérokinase, induisent un effet inhibiteur de la stimulation hormonale en détruisant par protéolyse les CCK-RF et secretin-RF, mécanismes décrits plus haut.

Les dérivés du proglucagon

Le préproglucagon issu du gène du glucagon sera scindé en proglucagon par des cellules du SNC, les cellules entéroendocrines **L** et les cellules du pancréas endocrine. Il donnera naissance à toute une famille de dérivés (Schéma I).

Schéma I : Clivage du Proglucagon.



Ce sont notamment la glicentine, l'oxyntomoduline (dosés sous forme de Oxyntomodulin-Like-Immunoreactivity ou OLI). Beaucoup de ces peptides sont impliqués dans le contrôle de l'appétit, de la satiété et du poids de l'organisme humain. Tous thèmes de santé publique pour lesquels les modulateurs des sécrétions du pancréas exocrine et endocrine se trouvent impliqués, ce qui leur ouvre de grandes perspectives d'outils diagnostiques et d'actions pharmacologiques.

Par ailleurs certains d'entre eux, comme le GLP-1 se révèlent de puissants agents du contrôle de l'homéostasie du glucose. Ils ont permis le développement d'une classe nouvelle d'insulino-sécréteurs, les incrétinomimétiques qui sont prescrits soit comme des analogues du GLP-1 (exénatide) soit comme des inhibiteurs de la dipeptyl peptidase IV (DPP IV), enzyme dégradant le GLP-1. Des agents pharmacologiques, de la classe des gliptines comme le sitagliptine (Januvia®) ou le vildagliptine (Galvus®), sont utilisés dans le traitement du diabète sucré type 2 (10).

Les peptides pancréatiques

Cette famille de neuropeptides constitue une famille de neuromédiateurs parfaitement individualisés pour être impliqués dans la régulation des sécrétions du pancréas exocrine et endocrine. Ils regroupent le polypeptide pancréatique (PP), le neuropeptide Y (NPY), et le peptide YY (PYY). Ces trois peptides de 36AA présentent des similitudes structurales. Ils sont sécrétés par les cellules de la muqueuse gastro-intestinale (iléon, colôn) et par les neurones du SNC (11).

Le polypeptide pancréatique PP est trouvé principalement dans les cellules du pancréas endocrine mais aussi dans celles du pancréas exocrine et de nombreux autres tissus, dont le cerveau. C'est une chaîne de 36 AA qui est métaboliquement active en se fixant sur les récepteurs Y, principalement les récepteurs Y4, Y5 (12).

Le peptide YY (PYY) est un peptide de 36 acides aminés sécrété par les cellules **L** de la muqueuse gastro-intestinale (Iléon, Colon). Il est aussi sécrété par les neurones du système nerveux central. La forme circulante de PYY est l'isoforme 3-36 qui possède une homologie structurale avec les 18 premiers acides aminés de NPY et PP. En se fixant sur son récepteur Y, le PYY réduit la sécrétion du pancréas exocrine. Il agit aussi en réduisant la motilité gastrique et la réabsorption hydroélectrolytique du colon. Sa sécrétion serait diminuée chez les obèses et entraînerait une polyphagie, ce qui laisse présager son rôle dans la régulation de l'appétit.

Le neuropeptide Y (NPY) est un peptide de 36 AA décrit depuis longtemps pour son rôle dans le contrôle de l'appétit. Le neuropeptide Y inhibe lui aussi la sécrétion du pancréas exocrine et module la motilité gastrique. Il a été identifié une famille de récepteurs dénommés de Y1 à Y5 (13). Bien que classé parmi les peptides pancréatiques, il semble que son rôle soit actuellement plus actif pour réguler la pression artérielle et pour participer à la boucle régulant le comportement alimentaire et l'obésité. Il est ainsi fortement engagé dans la régulation de l'appétit ce qui implique encore plus le pancréas comme organe du neuro-contrôle de l'appétit.

La substance P (SP) est un neuropeptide ainsi dénommé car il a été isolé par Von Euler et Gadium en 1931 sous la forme d'une poudre et a donc été nommé P pour « powder »... Elle est considérée comme appartenant à la famille des tachykinines (TK). Ces neuropeptides, par les récepteurs NK-1, jouent un rôle majeur dans la transmission des messages végétatifs provenant du noyau dorsal du nerf vague. Leurs neurones préganglionnaires sont sécrétagogues (14). Ce peptide produit sous forme de préprotachykinine stimule la croissance cellulaire et serait impliqué dans la pathogénie du diabète sucré type 1 et 2. L'inhibition du développement du diabète sucré de type 1 par ce peptide, en protégeant la cellule des îlots de Langerhans d'une destruction auto-immune, a été montrée.

Conclusion

Les voies de régulation des sécrétions du pancréas exocrine mettent en jeu des médiateurs sécrétés par les cellules du tissu nerveux intestinal. Même, il s'avère pour certains d'entre eux, qu'ils sont engagés aussi dans la régulation du tissu endocrine de cet organe.

Claude Bernard avait débuté ses magnifiques recherches en analysant la composition du bolus alimentaire aux différents étages du tube digestif. Les différents organes du corps, notamment le pancréas lui-même et le cerveau se révèlent maintenant engagés dans les étapes de digestion de l'alimentation, lesquelles nécessitent une régulation par de très nombreux médiateurs. Pour les uns cette action est majeure, pour les autres elle est annexe ou même accessoire. Nous ne connaissons pas encore tout de la subtilité et même de la finesse de ces voies de régulation !

Cependant nous savons qu'il suffira d'une déviation, d'une déficience ou d'un excès de sécrétion de l'un ou l'autre de ces médiateurs pour qu'elle soit la cause d'une pathologie à haute morbidité et ainsi connaître plus précisément leurs fonctions. Leur implication dans les insuffisances pancréatiques, la pancréatite sous toutes ses formes ou de l'émergence de l'un des cancers du pancréas exige de les mieux connaître pour les détecter de manière précoce, objectif souvent mis en défaut pour les pathologies du pancréas, et pour trouver une voie thérapeutique autorisant une guérison.

Bibliographie

- 1) J. Morisset. Negative control of human pancreatic secretion: physiological mechanisms and factors. *Pancreas*. 2008 ; 37
- 2) LI Cosen-Binker, PPL Lam, MG Binker, J Reeve, S Pandol. Basolateral exocytosis in pancreatic acini. *J Biol Chem* 2007, ; 13047-13058.
- 3) J. Morisset. Intervention of GI neuropeptides in pancreatic growth and regeneration : comparison with cholecystikinin. *J Physiol and Pharmacol*. 2003 ; 54 suppl 4 : 127-141.
- 4) PM Sexton, M Morfis, N Tilakaratne, DL Hay, M Udawela, G Christopoulos, A Christopoulos. Complexing receptor pharmacology: modulation of family B G protein-coupled receptor function by RAMPs. *Ann N Y Acad Sci* 2006 ; 1070 : 90-104.
- 5) JP Li, TM Chang, D Wagner, WY Chey. Pancreatic phospholipase A2 from the small intestine is a secretin-releasing factor in rats. *Am J Physiol Gastrointestin Liver Physiol*. 2001 ; 281 : G526-G532.
- 6) P. Li, KY Lee, TM Chang, WY Chey. Mechanism of acid-induced release of secretin in rats : presence of a secretin-releasing factor. *J. Clin. Invest* 1990 ; 86 : 1474-1479.
- 7) IP Lam, LT Lee, HS Choi, G. Alpini, BK Chow. Bile acids inhibit duodenal secretin expression via orphan nuclear receptor small heterodimer partner (SHP). *Am J Physiol Gastrointestin Liver Physiol*. 2009 ; 297 : G90-G97.
- 8) AD Sandler, KA Sutton, J. DeWeese, MA. Girardi, V. Sheppard, JW Bodfish. Lack of benefit of a single dose of synthetic human secretin in the treatment of autism and pervasive developmental disorder. 1999 ; 341 : 1801-1806.
- 9) C Linard, V. Esposito, J Wysocki, NM Griffiths. Les neuropeptides gastro-intestinaux cibles des effets des rayonnements ionisants : altérations fonctionnelles. *J chim .Phys*. 1998 ; 95 : 816-819.
- 10) JA Lovshin, DJ Drucker Incretin-based therapies for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrin* 2009 ; 5 : 262-269.

- 11) C. Acuna-Goycolea, N. Tamamaki, Y Yanagawa, K Obata, A. N. van den Pol. Mechanisms of neuropeptide Y, peptide YY, pancreatic polypeptide inhibition of identified green fluorescent protein-expressing GABA neurons in the hypothalamic neuroendocrine arcuate nucleus. *J of Neurosciences* 2005 ; 25 : 7406-7419.
- 12) JV Gardiner, CN Jayasena, SR Bloom. Gut hormones : a weight off your mind. *J Neuroendocrinol.* 2008 20 : 834-841.
- 13) K. Abid, B Rochat, PG Lassahn, R Stocklin, S Machalet, N Brakch, JF Aubert, B Vatansever, P Tella, I de Meester, E Grouzmann. Kinetic study of neuropeptide Y (NPY) proteolysis in blood and identification of NPY 3-35, a new peptide cleaved by plasma kallikrein. *J Biol Chem* 2009 ; 284 :
- 14) RA Liddle. The role of transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) channels in pancreatitis. *BBA* 2007 ; 1172(8) 869-878.

**Pancréatites aiguës /
Place de la biologie
dans le diagnostic positif**

Florence Courillon

CHAPITRE IV

La pancréatite aiguë est une affection parfois grave du pancréas exocrine, nécessitant une hospitalisation avec prise en charge sans délai par une équipe médicale pluridisciplinaire (urgentistes, gastroentérologues, chirurgiens, réanimateurs, anesthésistes, radiologue et biologiste). Chaque étape de cette prise en charge est l'objet d'évaluation de la pertinence de chaque acte, qu'il s'agisse du marqueur du diagnostic positif, du choix des examens d'imagerie et de biologie médicales, du diagnostic étiologique, de l'appréciation de la gravité, de la place de l'antibiothérapie prophylactique ou de la conduite à tenir devant la nécrose stérile ou infectée, toutes étapes qui marquent une orientation critique dans la prise en charge du patient.

Une conférence de consensus sur les pratiques recommandables pour cette prise en charge a été publiée en 2001 (1). Cette démarche a été complétée par les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) de juillet 2009. Ce document stipule qu'un seul biomarqueur à visée diagnostique, la lipase, doit être utilisé dans la démarche du diagnostic biologique de la pancréatite aiguë (2).

Physiopathologie

- La Pancréatite aiguë [PA] est définie comme une autolyse enzymatique du pancréas, compliquée par un processus inflammatoire aiguë, sévère du pancréas exocrine, pouvant affecter les territoires endocrines et même déborder sur les organes voisins.
- Si la pancréatite aiguë peut se présenter comme un œdème discret du pancréas exocrine, dans 20 à 30 % des cas elle peut se compliquer d'une nécrose des cellules acineuses, d'une hémorragie (3) (4) et d'une infection. Il y a alors un risque majeur d'impliquer les tissus péri-pancréatiques, voire des organes à distance et de provoquer une défaillance multiviscérale hautement morbide.
- Le processus peut se présenter sous forme d'une attaque initiale ou être récurrent.
- La mortalité de la pancréatite aiguë reflète ces différents stades : 75 % des PA sont œdémateuses (bénignes) et le simple œdème montre une mortalité de 0,5 %, tandis que les formes plus sévères et les plus graves (25 % des cas) sont nécrosantes et parfois accompagnées d'une défaillance multiviscérale, avec une mortalité de 10 à 30 % (5).

Diagnostic positif

Le diagnostic est fait sur des signes cliniques d'appel : une douleur abdominale importante au niveau du haut de l'abdomen (5). La pancréatite aiguë représente 2 à 3 % des maladies aiguës abdominales. Cependant chez un petit nombre de patients, il n'y a pas de douleur abdominale.

Les signes d'orientation et de confirmation sont souvent biologiques : des enzymes des sécrétions du pancréas exocrine comme l'amylase et la lipase sont élevées dans le sang, l'urine ou autre collection biologique (ascite, épanchement pleural).

La présence d'images radiologiques anormales au niveau du pancréas (échographie, tomodensitométrie, IRM) apportent la certitude de l'inflammation de l'organe. ([voir chapitre VIII](#))

Présentation clinique

Le patient se présente avec une symptomatologie atypique pouvant associer : nausée, vomissement, de la fièvre, une distension abdominale, une tachycardie, des douleurs abdominales qui irradient dans le dos. Quelquefois, ces douleurs sont extrêmes avec engourdissement dans le cadran supérieur gauche : elles impliquent l'administration d'antalgiques. Son tableau en fait une urgence médicale. Parfois, la nécrose s'installe d'emblée et complique la pancréatite aiguë. La zone de nécrose est souvent multifocale, mais implique très rarement l'ensemble de la glande. Elle se développe très tôt lors de pancréatite aiguë sévère et survient habituellement dans les 96 heures qui suivent les premiers signes de la maladie.

La nécrose infectieuse est une autre complication de la pancréatite aiguë nécrotique (PAN). L'infection est localisée ou généralisée à la glande.

L'imagerie aide à identifier une infection par la mise en évidence de gaz dans la zone de nécrose, ce qui caractérise le foyer infectieux. Si un foyer gazeux n'est pas observé, il faut établir le diagnostic de l'infection en recherchant les germes sur un prélèvement obtenu stérilement par aspiration ([tableau 1](#)).

Les signes cliniques de la pancréatite aiguë ne sont pas spécifiques ; la visualisation par laparotomie est contre-indiquée dans les pancréatites aiguës. Le scanner et l'échographie montrent dans 30 % des cas une image normale du pancréas.

Le diagnostic de la PA est cependant délicat ; il s'agit le plus souvent d'un diagnostic d'exclusion. Les signes généraux de gravité sont une fièvre supérieure à 38°C, une tachycardie, une hypotension, une oligurie, des marbrures cutanées, une polypnée avec, dans les cas les plus dramatiques, l'apparition d'une défaillance multiviscérale.

Dans les formes graves, il est rarement observé (3%) des ecchymoses localisées au niveau péri-ombilicale en rapport avec un hémopéritoine (signe de Cullen), et au niveau des flancs suite à une infiltration hémorragique des tissus sous-cutanés d'origine rétropéritonéale (signe de Grey-Turner).

Tableau 1 : Sémiologie clinique des crises de pancréatite aiguë selon FAZAR et al (6) et Corseth et al (7).

Symptômes et signes	Fazar (en %)	Corseth (en %)
Douleur abdominale = Sous-ombilicale, épigastrique violente, transfixiante ou irradiant dans les 2 hypocondres, calmées par l'antéflexion du tronc (en chien de fusil) ou par la compression de la région épigastrique	90	95
Anorexie	-	85
Rigidité abdominale musculaire	80	-
Fièvre	80	60
Nausées, vomissements	70	75
Météorisme abdominal	60	-
Arrêt des matières et gaz intestinaux	-	60
Ileus, sub-ileus intestinal	55	-
Douleur irradiant dans le dos	-	50
Ictère	30	15
Choc	20	15
Symptômes neurologiques	10	-
Hématémèse	-	10

Biomarqueurs

L'apport de la biologie est-il primordial dans la démarche du diagnostic positif de la pancréatite aiguë ? Existe-t-il un bon biomarqueur sensible et spécifique pour l'orientation ou la confirmation d'une hypothèse diagnostique ? À quel stade de la pathologie se révèle-t-il positif ? Est-il fugace ? Toutes ces questions sont présentes à l'esprit du biologiste médical dans sa démarche et son choix de l'outil du diagnostic initial d'une pancréatite aiguë. Les cas avérés de pancréatite aiguë sont nombreux dans lesquels la biologie a donné de faux négatifs avec les biomarqueurs utilisés, sans qu'aucune explication satisfaisante n'ait pu être avancée. En l'état actuel de nos connaissances et de l'expérience des différents biomarqueurs la pratique, malgré les recommandations, tend plutôt à associer le profil de quelques uns des biomarqueurs.

Deux enzymes peuvent être utilisées pour la mise en évidence d'une cytolyse de la cellule du pancréas :

l'amylasémie et la lipasémie.

Le [tableau 2](#) résume l'essentiel de leurs caractéristiques.

D'autres enzymes sériques ont été proposées et sont parfois utilisées : Trypsine, ribonucléase, chymotrypsine, élastase, phospholipase-A2 : leur utilisation ne paraît pas décisive par rapport à la lipase. De même, il a été proposé la détermination des isoenzymes de l'amylase. À l'heure actuelle, cette détermination est trop imprécise, ou trop longue pour être utile dans le cadre d'un diagnostic d'urgence. Cependant, avec l'émergence de nouvelles méthodes immunologiques, il est possible que cette détermination puisse prendre un jour un certain essor. Dans sa recommandation publiée en juillet 2009, la Haute Autorité de Santé (2) recommande la seule étude de l'activité de la lipasémie.

Sang :

L'amylase et la lipase dans le sang sont des biomarqueurs utiles pour le diagnostic de la pancréatite aiguë car elles sont sécrétées par les cellules acineuses du pancréas (8) (9). Le dosage de l'activité de ces deux enzymes doit donc pouvoir être obtenu sans délai (< 30 min) 24h sur 24, 7j/7. Il y a une augmentation de l'amylasémie (x 10) puis sa diminution rapide (liée à sa demi-vie courte et son élimination rénale) et une augmentation de la lipasémie (x 3) plus prolongée que l'amylasémie (permettant parfois un diagnostic rétrospectif). Un taux 3 N est considéré comme une valeur significative de pancréatite aiguë pour ces deux enzymes. Le dosage de la lipasémie, plus spécifique, a une valeur diagnostique positif de la pancréatite aiguë supérieure à celle de l'amylasémie. Ainsi une douleur

abdominale évocatrice et une lipasémie > 3N dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes peuvent suffire à évoquer le diagnostic de PA. De ce fait l'intérêt de l'association du dosage de l'amylasémie et lipasémie par rapport au dosage isolé de la lipasémie n'a pas été démontré (10). La lipasémie présente une sensibilité et une spécificité supérieures à 95% le premier jour de la survenue de la pancréatite aiguë et l'amylase peuvent rester dans les valeurs normales chez 19% des patients. La lipasémie a peu d'intérêt comme élément de surveillance ou d'appréciation de la gravité d'une PA. Le taux de lipasémie peut être prédictif du risque de rechute douloureuse au moment de la réalimentation orale, sans pour cela retarder cette nutrition orale, mais il peut conduire à plus de prudence (11).

Tableau 2 : Variation de la lipasémie et de l'amylasémie dans les processus d'autolyse aiguë du pancréas.

Paramètre traité	AMYLASE	LIPASE	COMMENTAIRES
	2 isoformes P et S		
Valeur de référence	20 à 200 UI /L	30 à 250 UI /L	
Variation (13)	<ul style="list-style-type: none"> - Augmentée (x 10) H2 à H12 (Peut-être normale chez un alcoolique) - Pic de H12 à H72 - Diminution : rapide J4 en moyenne (J3 à J5) 	<ul style="list-style-type: none"> Augmentée (x 3) H4 à H8 - Pic H24 - Diminution : lente J7 à J14 	<p>La détermination de la Lipase (Lip.) seule suffit : oui, mais...</p> <ul style="list-style-type: none"> - Son augmentation est plus grande que celle de l'amylase (Amy), mais il n'y a pas, comme pour l'amylase, de corrélation avec la gravité de la PA - En cas d'hypertriglycéridémie importante pouvant interférer sur le dosage de la lipase, on peut mesurer l'activité de l'amylase seule [pure ou diluée du fait de la présence possible d'inhibiteurs de l'amylase].

	AMYLASE (suite)	LIPASE (suite)	COMMENTAIRES
VPP	Basse : 15 à 72 %	Forte : 90%	
VPN	97 – 100 %	95 – 100 %	
Sensibilité	Moins sensible J0 40 à 80 % J1 95 % J2 80 % J4 40 % J5 40 %	Plus sensible J0 95 à 100 % J1 95 % J2 80 % J4 40 % J5 40 %	- J0 : Max d'efficacité de H8 à H24 - J1 : Sensibilité Amy = Lip - Lip seule augmente la sensibilité dans les PA alcooliques (car l'amy-lase peut être N)
Spécificité	Non spécifique J0 80 % J1 95 % J2 60 % J4 65 % J5 65 %	Spécifique J0 95 à 100 % J1 95 % J2 80 % J4 65 % J5 65 %	J0 : Lip = + Spécifique J1 : Spécificité de Amy = Lip J2 : spécificité Lip > Amy
Urines	Augmentée N < 1200 UI/24h cpt Rendue par rapport à la créatinine Peu spécifique Sensibilité médiocre J2 56 % J4 20 % J5 à J10 26 %	Non sécrétée et réabsorption tubulaire. Pas de dosage urinaire de lipase dans le cadre du diagnostic initial de la PA.	
Pas de retour à la normale des enzymes pancréatiques	= Complications Épanchement pleural (amylase parfois x 100) Ascite, formation de pseudokystes, abcès, nécrose cellulaire		

Attention aux macroamylases complexes que forme l'amylase sérique avec des immunoglobulines sériques principalement ou d'une autre macromolécule non filtrée par le glomérule (dans ce cas il y a hyperamylasémie avec une amylassurie normale ou basse, associée à une lipasémie normale) !!

Autres biomarqueurs évalués :

- Le TAP (trypsinogen activation peptide) : il participerait aussi au diagnostic (bandelette urinaire) en raison de sa forte valeur prédictive négative (VPN : 99%) (12). Il augmente en quelques heures et reste augmenté pendant une semaine.

Les autres tests diagnostic n'ont pas prouvé tout leur intérêt.

- Alcoolémie : participe aussi à l'étiologie d'origine alcoolique
- ALAT : (cytolyse hépatique) (participe aussi à l'étiologie d'origine biliaire) ; si apparition de H 12 à H 24 : pancréatites aiguës et calculs pancréatiques : VPP 95% chez un patient non alcoolique.
- Urée : déshydratation extracellulaire, augmentation du catabolisme azoté, insuffisance rénale associée
- Créatinine : augmentation si insuffisance rénale chronique associée
- Diurèse et bilan urinaire (oligurie, insuffisance rénale fonctionnelle ou organique)
- Gaz du sang artériel (hypoxémie).

Il y a aussi d'autres anomalies ioniques comme le K^+ diminué (atteinte colite rare mais source de diarrhées avec fuite de K^+) ou augmenté et le Mg^{2+} diminué (troubles neuromusculaires).

Urine :

- L'amylasurie : elle est augmentée par diminution de la réabsorption tubulaire de l'amylase mais d'apparition retardée avec un pic en 2 à 3 jours (utile au diagnostic rétrospectif) (13).

Elle n'est pas spécifique des pancréatites aiguës et peut apparaître dans d'autres syndromes abdominaux douloureux (perforations duodénales, chirurgie, cholécystite, occlusion, traumatisme abdominal). De sensibilité médiocre, le dosage des enzymes sériques lui est préféré. L'expression des résultats comparée à la créatinine a été proposée pour augmenter la spécificité. Cependant ce rapport augmente aussi en cas de pancréatite chronique, de cancer du pancréas et dans d'autres symptômes douloureux abdominaux.

Imagerie médicale

Lorsque le diagnostic est porté sur des signes cliniques et biologiques, il n'y a pas lieu de réaliser l'examen d'imagerie médicale pour le confirmer. En revanche, celui-ci est pratiqué pour une visée étiologique, soit pour éliminer d'autres affections abdominales chirurgicales soit pour confirmer le diagnostic en cas de doute sur les données cliniques et biologiques (tableau 3). Il peut présenter aussi un intérêt pronostique et parfois thérapeutique. (voir chapitre VIII).

Tableau 3 : Sensibilité (sens.) et spécificité (spéc.) des investigations d'imagerie médicale pour les pancréatites aiguës.

Examen d'imagerie	Performances	Indications
TDM : examen de référence (tomodensitométrie abdominale)	Sens. = 90% Spéc. = 90 %	Intérêt diagnostique mais possibilité de sous-estimation possible des lésions si effectué avant 48h
Échographie abdominale	Sens. = 60 à 90% Spéc. = 90 %	Recherche d'une lithiase biliaire vésiculaire et/ou cholédocienne

Évaluation de la gravité

Dans les 48 premières heures.

La pancréatite aiguë grave est définie par l'existence d'une défaillance d'organe et/ou la survenue d'une complication locale type nécrose, abcès ou pseudokystes.

La survenue d'une défaillance multiviscérale [DMV] justifie à elle seule et à tout moment un transfert en unité de soins intensifs. Sa recherche est pluriquotidienne à l'aide de marqueurs cliniques, d'imagerie et de biologie médicales. Les défaillances multiviscérales sont d'ordre respiratoire, hémodynamiques, rénales et hématologiques.

La diminution de la masse sanguine par séquestration liquidienne dans le troisième secteur (oedèmes, épanchements des séreuses) engendre une hypovolémie.

Une insuffisance rénale organique peut s'installer par nécrose tubulaire aiguë.

Le syndrome de défaillance respiratoire aiguë (SDRA) est la forme la plus sévère de l'atteinte respiratoire. La pancréatite s'accompagne d'un hypercatabolisme intense pouvant être source de dénutrition. La surinfection de la nécrose est la plus grave des complications, directement liées à son étendue. Elle complique 50 % des formes graves et est responsable de 80 % des décès. Elle est souvent polymicrobienne, avec des germes Gram négatif issus d'une translocation d'origine colique. Elle peut survenir précocement au cours de la première semaine ou plus tardivement avec un pic de fréquence en troisième semaine.

Elle est marquée cliniquement par une fièvre supérieure à 38°C ou par une aggravation de la défaillance multiviscérale associée à une élévation de la CRP ou mieux de la procalcitonine. Elle est confirmée par la présence de bulles gazeuses au sein des coulées de nécrose, seul signe spécifique visible en TDM.

En l'absence de surinfection au-delà de la quatrième semaine, la nécrose évolue vers sa résorption dans plus de 50 % des cas. En revanche, elle peut évoluer vers la formation de pseudokystes, d'abcès pancréatiques et péripancréatiques, de pseudo-anévrismes et de sténoses digestives cicatricielles.

Les autres complications peuvent dans les formes graves être:

1) l'ascite, 2) des fistules ou nécroses digestives, 3) des thromboses veineuses.

Les critères de gravité permettent de mieux définir les paramètres pronostic notamment pour un transfert en unité de soins intensifs :

Critères liés au terrain :

Ils sont représentés par : un âge > 80 ans, l'obésité (BMI \geq 30), l'insuffisance rénale et autres défaillances organiques préexistantes.

Scores biocliniques :

Des critères d'évaluation de la gravité de l'atteinte pancréatique ont pour objectif de quantifier l'état du patient et d'établir un pronostic de sa pancréatite aiguë afin d'adapter le traitement pharmacologique et environnemental : ce sont les scores de RANSON (14) ou d'IMRIE (15).

- Le score de RANSON (1974) se calcule à partir de l'acquisition de quarante-trois critères cliniques et biologiques qui seront successivement relevés à l'admission - T0 (âge, leucocytose, glycémie, LDH, ASAT), puis à T6h et enfin à T48h (calcémie, urée, hématokrite, PO₂,

acidose, œdème). Un score de RANSON corrigé pour les PA biliaires (1974) a été proposé. Il est attribué 1 point par critère présent : la présence de trois points ou plus signe une forme grave ; le pronostic s'aggrave proportionnellement au nombre de critères positifs. Par exemple, pour 3, 5 ou 7 points, le pourcentage de décès est respectivement de 33, 58 ou 100 %. Il est à noter que ce score n'a pas été réactualisé depuis sa première évaluation ; de nos jours, il n'est pas inhabituel de voir des patients survivre bien qu'ils aient eu un score > 6, proche du critère réputé fatal. Il est acceptable pour les étiologies alcooliques des PA. La sensibilité et la spécificité des critères de Ranson sont médiocres pour l'évaluation du pronostic individuel du patient (tableau 4).

- Le Score de RANSON pose aussi le problème de sa praticabilité. Il comporte des critères qui ne sont malheureusement obtenus qu'après 48h d'hospitalisation. Son manque de pertinence est telle qu'il est très difficile de prédire la sévérité de l'attaque à l'admission.

- Le score GLASGOW, modifié par IMRIE (1978) est une variante simplifiée du score de RANSON avec des performances équivalentes. Il ne s'est pas imposé au cours des années qui ont suivi sa proposition. Il intègre de plus des facteurs opérateur-dépendant comme éveil et comportement yeux, parole, motricité.

Malgré leur manque d'adaptation à la grande diversité des cas qui se présentent aux urgences, ces scores permettent cependant une surveillance appropriée à chaque situation et évitent un retard dans les prises de décision pour un traitement en cas de complications. Ils ont l'inconvénient de ne pouvoir évaluer rétrospectivement des malades vus tardivement (tableau 5).

- Le score Apache II (Acute Physiology And Chronic Health Enquiry) est le score habituellement utilisé en unités de soins intensifs (16). Il évalue l'âge et les antécédents du patient et prend en compte le taux de CRP : c'est un score qui indique une bonne valeur pronostique négative, mais il est peu sensible...

En France, la conférence de consensus a recommandé l'usage systématique des scores de RANSON et APACHE II pour l'évaluation pronostic des patients atteints de pancréatite aiguë.

Tableau 4 : Score et symptomatologie clinique selon le type de pancréatite aiguë après son diagnostic initial.

Type de Pancréatite Aiguë	Signes cliniques et Score
PA sévère	Manifestations cliniques : distensions abdominales, hypoactivité intestinale
	Score de Ranson > 3
	Score APACHE II > 8
	Défaillance d'un organe
	Pathologie intra-pancréatique
Pancréatite nécrosante	Concernant ≥ 30% de la glande
	Pathologie nécrosante du parenchyme
	Nécrose interstitielle

Tableau 5 : Critères d'interprétation des scores de gravité des pancréatites aiguës.

CRITÈRES	RANSON (1974)		IMRIE
	ADMISSION	48H	-
Âge	> 55 ans	-	> 55 ans
GB surtout les PAN	> 16 G/L	-	> 15 G/L
Glycémie (sauf diabète)	> 11 mmol/l	-	> 10 mmol/l
LDH	> 350 U/l (1,5N)	-	> 600 U/l (3,5N)
ASAT	> 120 U/l (6N)	-	> 100 U/l (2N)
Hématocrite	-	Diminution > 10 %	-
Calcium	-	< 2 mmol/l	< 2 mmol/l
Bilirubine	-	Diminution bilirubine conjuguée > 4 mmol /l	-
Urée	-	Augmentation > 1,8 mmol /l	> 16 mmol /l
Séquestration liquidienne	-	> 6 litres	-
PO ₂	-	< 60 mm Hg	< 60 mm Hg
Déficit en bases	-	> 4 mmol /l	-
Albuminémie	-	-	< 32 g/l

... Autres scores d'évaluation de la défaillance d'organe

Eléments d'évaluation de la défaillance d'organe

Ils sont utilisés pour les malades en soins intensifs et permettent un suivi quotidien de leur état bioclinique. Ce sont des critères qui sont regroupables sous formes de scores :

Le « Simplified Acute Physiology Score III » (SAPS II) n'est pas spécifique de la pancréatite aiguë. Il permet toutefois de donner un score de gravité de la situation métabolique du patient et de suivre son évolution (16) :

- Hémodynamique : FC, TA \leq 90 mm Hg malgré un remplissage adéquat
- Respiratoire : FR, pO₂ sous air \leq 60 mm Hg
- Neurologiques : agitation, confusion, somnolence score de Glasgow neurologique \leq 13
- Rénales : diurèse, créatininémie $>$ 170 micromoles/l après hydratation
- Hématologiques : plaquettes $<$ 80 000/ mm³ , fibrinogène $<$ 1g/l.

Médiateurs de l'inflammation et marqueurs biologiques.

Parmi les marqueurs biologiques développés, seules la CRP avec la procalcitonine (PCT) doivent être rapidement disponibles en pratique quotidienne 24h/24, 7j/7 (17) (18). La CRP semble avoir fréquemment un taux plus augmenté dans les formes nécrosantes que dans les formes œdémateuses. Une concentration sanguine élevée de ces deux marqueurs au cours de l'évolution doit faire rechercher une complication locale avec une surinfection bactérienne de la nécrose. D'autres marqueurs, détaillés dans le [tableau 7](#), sont des médiateurs de l'inflammation ou des zymogènes activés. Ils ont été étudiés pour améliorer l'approche pronostique et thé-

Tableau 6 : Interprétation de la variation des marqueurs d'une inflammation au cours de la pancréatite aiguë.

	Délai d'apparition et pic	Sens. et Spéc.	Marqueur de sévérité
CRP	H12 H24 à H48	Augmentation H24 et surtout à H48 Se +++	Tardif / Gravité - Un taux $<$ 150 mg/l à H24 et surtout H48 est retenu comme valeur pronostic avec une VPN de gravité à 90 %. - J2 à J4 : $>$ 210 mg/l ou J7 $>$: 120 mg/l.
PCT	6h H24 à H36	Augmentation $<$ H24 Sp +++	Plus précoce (à l'admission du patient)

rapeutique d'une pancréatite aiguë préalablement diagnostiquée. Leur connaissance devrait permettre la publication d'un consensus car ils participent à une meilleure compréhension de la réponse immune et pancréatique pour prédire la sévérité de la pancréatite aiguë et sont des compléments à l'imagerie. Leur indication est réservée aux cas les plus délicats et sont actuellement d'une disponibilité limitée pour le clinicien.

Tableau 7 : Biomarqueurs des médiateurs de l'inflammation et de l'activation de zymogènes au cours de la pancréatite aiguë.

Biomarqueurs	Délai d'apparition	Sensibilité Spécificité	Marqueur de sévérité	Observations
Trypsinogène et trypsine		Augmentation Sens. 89 - 100 % Spéc. 79 - 83 %		Spécifique
TAP (trypsinogen activation peptide)	quelques heures	Augmentation - Admission Sens. 100 % Spéc. 85 % - à H24 Sens. 58 % Spéc. 73 %	Plus précoce que la CRP (> À 35 nmoles/l à H24) Corrélé à la sévérité	Forte VPN 100 % à l'admission et 89 % à H24
Cytokines proinflammatoires IL6	H18 à H48	Augmentation à l'admission Sens. 89 % Spéc. 87 %	Précoce Sévère : > 400 pg/ml à l'admission > 140 pg/ml à H24	À l'admission VPN 93% VPP 80%
IL8	H12 à H24	Augmentation	Précoce	
Phospholipase A ₂	à H24	Augmentation Sens. 34 -57 % Spéc. 75 - 80 %	Corrélé à la sévérité	Liée au développement de la nécrose pancréatique et de l'insuffisance pulmonaire éventuellement associée.
Elastase -1 des polynucléaires neutrophiles	H12 à H24	Augmentation à H24 Sens. 93 % Spéc. 99 %	Sévère : > 300 µg/l à H24	à H24 VPN 98% et VPP 97%

Tomodensitométrie pancréatique (TDM) : index de sévérité décrit par BALTHAZAR (1990)

C'est l'examen pronostic de référence ([voir chapitre VIII](#))

La classification tomodensitométrique comporte 5 grades de gravité, désigné par les lettres A, B, C, D, E ([tableau 8](#)).

La gravité est directement corrélée à l'étendue de la nécrose qui, associée au score initial de Balthazar, fournit un indice tomodensitométrique de sévérité ayant une valeur pronostic.

Cet examen est à faire à H48 ou mieux à H72 après le début des douleurs car les lésions peuvent être différées.

Il permet d'affirmer le diagnostic tout en montrant une augmentation du volume de la glande avec des plages de nécroses hypodenses plus ou moins étendues au sein de cette glande et les coulées extrapancréatiques qui lui sont associées. La présence de bulles au sein de ces coulées signe une surinfection de la nécrose.

La tomodensitométrie pancréatique permet de détecter précocement d'éventuelles complications au décours des formes graves.

Ce score présente une bonne corrélation avec la morbidité et la mortalité.

Ce score tiendra compte des éléments pronostiques non intégrés comme : ascite, épanchement pleural, siège céphalique de la nécrose, complications des coulées (infection, fistule, pseudo anévrysme, thrombose veineuse).

- Imagerie par résonance magnétique (IRM).

Elle utilise des produits de contraste non néphrotoxiques, quel que soit l'état de la fonction rénale du patient. Elle est supérieure à la tomodensitométrie dans l'analyse des signes morphologiques pancréatiques et extra-pancréatiques.

Dans les 48 premières heures.

Les critères retenus dans les procédures de prise en charge du patient affecté d'une pancréatite aiguë classe les malades à risques lorsqu'il affiche un score de RANSON ou IMRIE > 3, une CRP > 150 mg /l et un index de sévérité TDM > 4 ou un terrain particulier.

Ces malades ont une surveillance clinique, biologique (créatininémie, pO₂ sanguine, hémogrammes quotidiens et CRP bihebdomadaire) et par imagerie (TDM tous les 10 à 15 jours en cas de suspicion de complications) renforcée.

Tableau 8 : Score lié à la tomodensitométrie du pancréas au cours de la pancréatite aiguë ; commentaires.

Classification de la PA	Grade	Inflammation pancréatique et péri-pancréatique	Nécrose pancréatique
ABC bénin	A	Normal - (0 pt)	Pas de nécrose* (0 pt)
	B	Élargissement du pancréas (diffus ou focal) - (1 pt)	Nécrose < 30 % (2 pts)
	C	Élargissement du pancréas (diffus ou focal) Inflammation (densification) de la graisse péri-pancréatique - (2 pts)	Nécrose 30 à 50 % (4pts)
DE nécrosant grave	D	1 collection liquidienne péri-pancréatique (3 pts)	Nécrose > 50 % (6pts)
	E	2 ou plus collections liquidiennes ou gaz dans une collection liquidienne - (4pts)	

Score de Balthazar	Morbidité (%)	Mortalité (%)
< 3	8	3
4 à 6	35	6
7 à 10	92	17

* Défaut de rehaussement du parenchyme pancréatique

Diagnostic étiologique = facteurs de risques

Les étiologies les plus fréquemment rencontrées sont les lithiases biliaires, habituellement des microlithiases (40%) et la consommation chronique d'alcool (40%) (19). Elles constituent un facteur de risque de pancréatite aiguë. La pathogénie de la pancréatite est abordée dans le [chapitre V](#), qui traite des pancréatites chroniques. Elle ne sera pas reprise ici.

Les 20% restants sont d'origines non-alcooliques et non-lithiasiques. Leurs étiologies sont liées aux infections, à une réponse auto-immune, à un traumatisme, à une hypertriglycéridémie, à une hypercalcémie par hyperparathyroïdie, qui comptent au total pour 10%. (17, 18, 19, 20). Les 10 % restant sont idiopathiques. Récemment une étiologie virale a été identifiée : un virus, spécifique du tissu pancréatique détruit le pancréas en quelques semaines (21).

Recherche de l'origine biliaire

Elle doit être systématiquement recherchée, même en l'absence de critères clinico-biologiques évocateurs. Elle est à rechercher en premier du fait de sa grande fréquence et de son traitement spécifique. La pancréatite est la conséquence de la migration d'un calcul vésiculaire dans la voie biliaire principale. Les calculs petits (< 5 mm) et nombreux sont ceux qui migrent le plus souvent. La « boue vésiculaire » (sludge des anglo-saxons) a été reconnue comme un équivalent de lithiase et peut représenter une cause possible. Si l'agent causal n'est pas traité et maîtrisé, le risque de récurrence des pancréatites aiguës d'origine biliaire est estimé à environ 25%.

Les paramètres cliniques et biologiques orientant vers une origine biliaire liée à une lithiase biliaire simples et évocateurs par leur association sont estimés par le Score de Blamey (1983) (22).

Les arguments cliniques sont :

- âge > 50 ans
- le sexe féminin (deux fois plus fréquent)
- et les antécédents personnels de colique hépatique, de cholécystite ou d'angiocholite.

Les arguments biologiques sont :

- lipase

L'amylase est élevée > 13N (souvent > 4000 U/l)

- Le meilleur marqueur biologique est l'élévation transitoire (> 2N) des alanine-amino-transférases (ALAT) (liée à la migration lithiasique) (à 3 N, VPP 95%) activités qui doivent donc être mesurées précocement. Cependant une valeur normale ne doit pas faire exclure le diagnostic (23)
- Une cholestase peut y être associée. Elle est marquée par une augmentation des PAL (> 2,5N) et des acides biliaires primaires totaux.
- L'ictère avec élévation de la bilirubine conjuguée est plus en faveur d'un obstacle sur le canal cholédoque persistant que l'origine biliaire d'une PA.

Mais seules les données morphologiques obtenues par imagerie médicale apportent la certitude. L'échographie abdominale, investigation aisée et très spécifique supplante le scanner dont la valeur prédictive négative est faible.

Le diagnostic est :

- Positif en cas de lithiase vésiculaire (Sensibilité 90%) ou de calcul cholédocien (Sensibilité 30%). L'atteinte de la voie biliaire principale est plus rare.

- Délicat et difficile voire négatif en cas de minilithiases (1/3 des PA biliaires). Un résultat négatif n'autorise pas à exclure le diagnostic en cas de microlithiases (inframillimétriques)

Une échographie normale ne doit pas éliminer le diagnostic. Il est recommandé de répéter cet examen car l'iléus initial peut gêner l'exploration. De même la mise en évidence d'une « boue vésiculaire » est d'interprétation difficile chez des malades à jeun depuis plusieurs jours.

L'échoendoscopie est réservée aux cas difficiles et ne doit pas être réalisée en urgence. Sa sensibilité et sa spécificité sont proches de 100 % pour le diagnostic de la lithiase cholédocienne et la présence de microlithiases est détectée dans 96% des cas.

L'essor de ces méthodes diagnostiques non invasives a considérablement réduit la place de la CPRE (cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) dont les indications restent seulement thérapeutiques.

Enfin la recherche des microcristaux dans la bile duodénale ou cholédocienne peut affirmer l'origine biliaire, mais doit être réservée aux échecs des examens précédents ou aux formes récidivantes inexplicées.

Enfin la recherche des microcristaux dans la bile duodénale ou cholédocienne peut affirmer l'origine biliaire mais doit être réservée aux échecs des examens précédents ou aux formes récidivantes inexplicées.

Recherche de l'origine alcoolique

Le diagnostic repose sur la reconnaissance de la consommation excessive d'alcool, plus ou moins avouée lors de l'interrogatoire. La prise d'alcool doit être associée à une notion de prise chronique, avec possibilité d'antécédents de crises douloureuses antérieures identiques. Ce diagnostic étiologique est souvent facile, hormis la mise en évidence du premier épisode.

Il existe une certaine prédominance masculine (35-45 ans) et la plupart surviennent sur une pancréatite chronique préexistante plus ou moins latente.

Biologiquement, un dosage de l'alcoolémie, une cytolysse avec prédominance des aspartate-amino-transférases (ASAT), une élévation des gammaglutamyl-transpeptidase (α GT) ainsi qu'une macrocytose des globules rouges peuvent orienter le diagnostic. Le taux de transferrine désalylée ou celui des ethyl-esters d'acides gras devraient aider à une recherche de cette étiologie dans des situations délicates (24).

Diagnostic d'une pancréatite non alcoolique et non-biliaire

Environ 20% des pancréatites aiguës ne sont ni d'origine alcoolique ni d'origine biliaire. Il faut insister sur la difficulté d'éliminer d'une part une pancréatite aiguë d'origine biliaire avec des calculs inframillimétriques et d'autre part une pancréatite chronique alcoolique débutante.

- Iatrogènes

- Médicamenteuses : elles représentent 2% des causes et relèvent, en général, d'un mécanisme immunologique. Elles sont souvent asymptomatiques et exceptionnellement graves. Les données sont sur le site internet pancréatox® : Opiacés, azathioprine, corticoïdes, aminosalicylés, 6-mercaptopurine, furosémide, acide valproïque, tétracyclines etc... (25).

- Post-traumatiques ou post-procédures : elles représentent 6 % des causes et sont d'origine soit post-traumatiques comme des contusions abdominales ou des brûlures graves ou post-procédures comme la cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ou post-opératoires après chirurgie hépatobiliaire ou cardiaque ou encore après une biopsie pancréatique (per-endoscopique ou percutanée).

- Infectieuses

- Virale : coxsakie, oreillons, rubéole, CMV. Dans le cas particulier du VIH, les mécanismes sont multiples (infection opportuniste, tropisme pancréatique du VIH, médicamenteuse).

- Bactérienne : Mycoplasme pneumoniae, Campylobacter jejuni, légionellose, leptospirose.

- Parasitaire : ascaris.

- Fongique

- Métaboliques

- Hypertrigycéridémies (> 11,3 mmoles /l) associées ou non à un alcoolisme chronique ou dans le cadre d'une hyperlipoprotéïnémie (I, IV ou V) (26).

- Hypercalcémies liées à une hyperparathyroïdie ou d'origine paranéoplasique ou iatrogène (prise de vit D, nutrition artificielle) (27).

- Obstructives

- Les oddites et dysfonctionnement du sphincter d'Oddi peuvent être de diagnostic difficile.

- Néoplasies Malignes :

- Les obstructions canalaire par tumeur pancréatique (intra-canalaire, papillaire et muco-neuse) maligne de diagnostic difficile, avec apparition d'une pancréatite aiguë dans 50% des cas ou par tumeur de l'ampoule (ampullome).

- L'adénocarcinome malin primitif ou métastatique (pancréatite aiguë dans 5 % des cas)

- Néoplasies Bénignes :

- Malformations congénitales comme le pancréas divisum, de plus en plus dépisté par la pratique des IRM de la cavité abdominale, mais dont le rôle est controversé dans le développement des pancréatites aiguës.

- Pancréas annulaire ou canal commun long associé ou non à un kyste du cholédoque.

- Ischémiques :

- Chirurgie cardiaque avec circulation extracorporelle et syndrome ischémie-reperfusion.

- Hypothermie accidentelle ou thérapeutique.

- Maladies systémiques, vascularites (lupus, périartérite noueuse, syndrome de Goujerot-Sjögren, sarcoïdose).

- Maladies inflammatoires :

- Entérocolite inflammatoires (maladie de Crohn), rectocolite hémorragique.

- Les maladies inflammatoires ou systémiques peuvent s'associer ou être révélées par une pancréatite aiguë.

- Pousse de pancréatite chronique : cette étiologie est sujette à discussion.

- De cause indéterminée : elles représentent 10 % des cas.

Diagnostic différentiel

Nous avons indiqué [chapitre II](#) le caractère ubiquitaire de l'amylase et, à un moindre degré de la lipase. Aussi une augmentation de leur taux dans le sang pourra relever de pathologies pancréatiques et non pancréatiques. Nous donnons ci-dessous les éléments qui peuvent aider à l'interprétation de ces variations.

Augmentation de la lipasémie (2N à parfois 4N) et modérée de l'amylasémie (3N à 4N)

Etiologie pancréatique :

Abcès du pancréas

Cancer du pancréas

Obstruction du canal cholédoque

Ingestion de produits toxiques pour le pancréas.

Etiologie extra-pancréatique :

Voies biliaires : affection de l'arbre biliaire

Intestin : inflammation de la cavité abdominale, abcès abdominal

Rein : insuffisance rénale, dialysé

Opiacés.

Augmentation modérée et isolée de l'amylasémie (3N à 4N)

Etiologie pancréatique :

Lésion traumatique ou chirurgicale du pancréas

Poussée de pancréatite chronique

Acidocétose du diabétique.

Etiologie extra-pancréatique :

Foie : obstruction du canal cholédoque, affection des voies biliaires

Vésicule : angiocholite, cholécystite aiguë

Estomac : perforation d'ulcère

Intestin : occlusion aiguë, infarctus mésentérique, péritonite, appendicite, dissection aortique, abcès

Reproduction : grossesse extra-utérine (GEU), salpingite, cancer des ovaires

Poumon : pneumopathie, néoplasie

Intoxication alcoolique aiguë

Glandes salivaires : oreillons

Chirurgie même extra-digestive.

Présence de macroamylasémies (voir chapitre V)

Diminution de la filtration glomérulaire**Maladies des glandes salivaires****Pathologies abdominales non pancréatiques avec inflammation soit :**

Appendicite aiguë

Cholécystite

Obstruction intestinale ou ischémie

Ulcère peptique

Maladies gynécologiques.

Traitement

Le traitement est le plus souvent MEDICAL et urgent.

Il consiste à prendre des mesures générales symptomatiques et des mesures spécifiques pour s'opposer à l'autodigestion du pancréas. Les formes bénignes oedémateuses ont un pronostic plus favorable que les formes nécrosantes, sources de défaillances multi-viscérales et de complications infectieuses.

Prise en charge des formes bénignes :

- Supprimer la douleur par des antalgiques (morphine et agoniste) en respectant impérativement la contre-indication de l'aspirine.
- Contrôler par des apports hydroélectrolytiques suffisants pour maintenir une perfusion viscérale correcte et prévenir la survenue de défaillances organiques.
- Éviter de stimuler la sécrétion du pancréas exocrine par un jeûne initial obligatoire et contrôlant ainsi la douleur.

Prise en charge des formes compliquées :

Traitement des défaillances multi-viscérales

Elle nécessite une prise en charge en unités de soins intensifs :

- Compenser la diminution de la masse sanguine induite par une éventuelle séquestration liquidienne dans le troisième secteur qui engendre une hypovolémie nécessitant une réhydratation et un remplissage vasculaire.
- Traiter les éventuelles complications rénales et respiratoires et instaurer un drainage des épanchements des séreuses.
- Prévenir la dénutrition et répondre aux besoins métaboliques par une nutrition parentérale.
- La prévention de la surinfection par des antibiotiques à forte pénétration pancréatique ou par décontamination digestive semble efficace, bien que les études statistiques ne montrent pas de réduction en termes de mortalité. Son utilisation est même controversée, face au développement possible des résistances bactériennes et aux risques d'émergence d'infections fongiques.

Diagnostic et prophylaxie de la surinfection bactérienne et de la nécrose :

La ponction guidée sous contrôle radiologique TDM (la sensibilité et la spécificité de l'acte sont alors de 85%) permet d'affiner le diagnostic microbiologique et d'instaurer une antibiothérapie plus adaptée. Il est parfois nécessaire de la répéter. En cas de nécrose infectée, le drainage s'impose.

Le traitement peut aussi être CHIRURGICAL urgent ou non

Prise en charge de la lithiase biliaire :

L'évolution de la majorité des pancréatites aiguës d'origine biliaire est spontanément favorable en quelques jours. Cependant le risque de récurrence est proche de 25%.

La sphinctérotomie endoscopique ne doit être réalisée en urgence que dans certaines conditions pathologiques (angiocholite et/ou ictère obstructif).

Pour les formes bénignes, la cholécystectomie est proposée au cours de l'hospitalisation.

En cas de pancréatite aiguë grave, le geste sera différé de plusieurs semaines, lorsque les lésions inflammatoires péri-pancréatiques auront régressé.

Conclusion

La pancréatite aiguë est une pathologie potentiellement grave, surtout dans sa forme nécrosante. Elle nécessite un diagnostic rapide faisant appel à une symptomatologie tant clinique, que biologique et radiologique. Pour la prise en charge du patient, il est nécessaire de connaître l'étiologie, car elle conditionne la qualité de la thérapeutique. De plus cette donnée est importante pour le pronostic puisque 80% des pancréatites aiguës ont une origine soit alcoolique soit biliaire.

Bibliographie

- 1) Conférence de consensus : pancréatite aiguë. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 177-192.
- 2) www.has-sante.fr : Evaluation de l'amylasémie et de la lipasémie pour le diagnostic initial de la pancréatite aiguë.
- 3) Wang GJ, Gao CF, Wei D, Wang C, Ding SQ. Acute Pancreatitis: etiology and common pathogenesis. World J Gastroenterol 2009 ; 15 (12) : 1427-30.
- 4) Chan YC, Sing Leung PS. Acute pancreatitis. Animal models and recent advances in basic research. Pancreas 2007; 34 : 1-14.
- 5) Frossard JL, Steer M, Pastor CM. Acute pancreatitis Lancet 2008 ; 371 : 143-152.
- 6) Fazar MH, Goldberg E. Acute abdominal pain. Med Clin North Am 2006 ; 90 : 481-503.
- 7) Corseth JP, Arvan DA. Acute pancreatitis. Black ER, Bordley DR, Tape TG, Panzer RJ, editors in Diagnostic strategies for common medical problems. 2nd Edit. Philadelphia, Am coll of physicians 1999 p 205
- 8) Malfertheiner P, Kemmer TP. Clinical picture and diagnosis of acute pancreatitis. Hepatogastroenterology 1991 ; 38 : 97-100.

- 9) Matull WR, Pereira SP, O' Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006 ; 59 : 340-344.
- 10) Treacy J, Williams A, Bais R, et al. Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001 ; 71:577-582.
- 11) Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mosner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998 ; 16 : 45-9.
- 12) Levy P. Management of elevated pancreatic enzyme discovered by chance. *Gastroenterol Clin Biol* 2006. Mar ; 30 (3) : 421-6.
- 13) Frey M, Daudon N, Raby C et al. Valeur sémiologique des paramètres biochimiques urinaires. *Annales de biologie clinique* 2001 ; 59 (1) : 13-25.
- 14) Neoptolemos JP, Kemppainen EA, Mayer JM et al. Early prediction of severity in acute pancreatitis by urinary trypsinogen activation peptide : a multicenter study. *Lancet* 2000 ; 355 : 1955-60.
- 15) Monzy F, Bommelaer G. Pancréatite aiguë. *La revue du praticien* 2005 ; 55 : 1841-1847.
- 16) Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN guidelines for the management of acute pancreatitis : diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006 13 ; 25-32.
- 17) Whitcomb DC. Acute pancreatitis. *N Eng J Med* 2006 ; 354 : 2142-50.
- 18) Carroll J K, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute Pancreatitis : Diagnosis, Prognosis, and treatment. *Am Fam Physician* 2007 ; 75 : 1513-1520.
- 19) Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C-reactive protein and procalcitonin as early predictive of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003 ; 133.
- 20) Lowenfels AB, Maisonneuve P, Sullivan T. The changing character of acute pancreatitis : epidemiology, etiology and prognosis. *Curr Gastroenterol Res* 2009 Apr ; 11 (2) : 97-103.
- 21) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. A novel sub-type of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Eng J Med*. 2000 ; 342 : 301-307)
- 22) Tenner S, Dubner H, Steinberg W. Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters : a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1994 ; 89 :1863-6.
- 23) Riche FC, Cholley BP, Laisne MJ, Vicaut E, Lajeunie EJ, Boudiaf M, Valleur PD. Inflammatory cytokines, C-reactive protein and procalcitonin as early predictive of necrosis infection in acute necrotizing pancreatitis. *Surgery* 2003 ; 133 : 257-262.
- 24) Petersen OH, Tepikin AV, Gerasimenko JV, Gerasimenko OV, Sutton R, Criddle DN. Fatty acids, alcohol and fatty acid ethyl esters : toxic Ca²⁺ signal generation and pancreatitis. *Cell Calcium*. 2009 ; 45 : 634-42.
- 25) Biour M, Delcenserie R, Grangé J-D, Weissenburger J. Conférence de consensus- Pancréatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol Clin Biol*. 2001 ; 25 : 1S22-1S25.
- 26) Lloret AC, Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, Vergnaud AC, Bonnefond-Rousselot D, Levy P, Ruszniewski P, Bruckert E. Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 2008 Jul ; 37(1) : 13-2.
- 27) Sitges-Serra A, Alonso M, de Lecca C et al. Pancreatitis and hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1988 ; 75 :158-160.

Les pancréatites chroniques

Florence Courillon

CHAPITRE V

La pancréatite chronique (PC), quelle qu'en soit l'étiologie, est une inflammation chronique du pancréas, histologiquement caractérisée par une fibrose irrégulière avec destruction progressive et irréversible du parenchyme pancréatique exocrine. Les anomalies des canaux pancréatiques consécutives à cette fibrose (cause de maldigestion du bolus alimentaire par déficit en sécrétion du pancréas exocrine) associées à une atteinte des fonctions endocrines du pancréas (cause de diabète sucré) compliquent plus tardivement ces anomalies.

Les facteurs de risques les plus fréquents dans nos pays sont l'intoxication alcoolique et la lithiase biliaire.

De nombreuses autres causes favorisant la survenue d'une pancréatite chronique non alcoolique sont maintenant individualisées. Ils impliquent des processus d'auto-immunité qui sont liés à des mutations qui affectent des gènes de l'une des cellules de l'acinus, unité fonctionnelle du pancréas. Parmi ces dernières étiologies, celles qui transmettent héréditairement ces altérations ont été individualisées.

Pour maîtriser la survenue des complications chroniques et aiguës de cette pathologie, il est nécessaire de disposer de biomarqueurs spécifiques avec des techniques exactes et sensibles qui permettront le diagnostic précoce et la surveillance de la pancréatite chronique.

Ces outils, à côté de l'examen clinique régulier, associent la biologie médicale (biologie humorale, biologie moléculaire des nucléotides), l'imagerie médicale et l'anatomo-cytopathologie à l'aide dans la mesure du possible d'actes non invasifs. Ils détecteront dès les premiers stades, encore réversibles, l'apparition de la pancréatite chronique.

Sémiologie clinique et complications

Les manifestations cliniques des pancréatites chroniques sont des douleurs abdominales, une stéatorrhée, une perte de poids et beaucoup plus rarement un ictère. De plus les patients affichent parfois des problèmes psychosociaux.

La douleur constante ou chronique peut être un signe précoce, même si elle s'améliore spontanément chez de nombreux patients. Les douleurs ont souvent un siège épigastrique avec des irradiations postérieures ou dans les hypocondres, ce qui la différencie d'une inflammation ou nécrose d'étiologie cardiaque ou hépatique. Son début est rapidement progressif et peut être de forte intensité. Il existe souvent une position antalgique en antéflexion. On différencie une douleur de type A (épisodes courts de quelques jours, séparés de longs intervalles sans douleurs) d'une douleur de type B (chaque épisode étant de 1

à 2 mois avec des intervalles irréguliers sans douleurs).

La douleur est aggravée par l'alimentation, en particulier par tout apport alimentaire qui induit une sécrétion du pancréas exocrine. Elle traduit et complique l'inflammation du parenchyme pancréatique et des territoires de l'innervation parasymphatique de l'organe, une ischémie récurrente du parenchyme, ainsi qu'une augmentation de pression tissulaire et intra-ductulaires pancréatiques. Elle peut être aussi associée aux complications locales extra-pancréatiques. La contribution de chaque facteur à l'installation de cette douleur est difficile à connaître.

Les complications chroniques de la pancréatite chronique s'installent en deux phases :

- La première, s'étendant sur 10 à 15 ans est marquée par des crises douloureuses abdominales provoquées des crises de pancréatites aiguës (PA) (pour 50% des patients dans les 5 ans d'évolution) et l'apparition de pseudokystes (20% des patients). Ces kystes sont remplis d'un liquide séreux fait de suc pancréatique que l'on soumet à une analyse biologique, ce qui permet de les distinguer des kystes nécrotiques de la pancréatite aiguë. On observe aussi la possibilité d'une compression de la voie biliaire principale, ce qui se traduit par un risque de cholestase avec un ictère plus ou moins franc.

- La seconde, débute en moyenne 10 ans après les premiers symptômes précédemment décrits. Elle évolue en plusieurs étapes de durées variables, qui peuvent être caractérisées par 1) des calcifications pancréatiques, 2) une insuffisance pancréatique exocrine (maldigestion et stéatorrhée) et 3) une insuffisance pancréatique endocrine (diabète sucré chez 80% des patients après 15 ans d'évolution).

- Si l'étiologie est alcoolique, comme dans la majorité des cas dans nos pays, les complications hépatiques accompagnent cette phase avec son cortège d'incidents bien connus. À ce moment, les douleurs diminuent et même disparaissent progressivement chez la majorité des malades.

Dans 10 à 20% des cas, la pancréatite chronique calcifiante évolue dès le début, sans symptômes douloureux.

- Les autres complications sont les sténoses duodénales (rares), les épanchements séreux (péritoine, plus rarement plèvre) par rupture de kystes ou par fistule, ou encore les hémorragies digestives. Une association avec un cancer du pancréas qui se développe sur le terrain d'une pancréatite chronique est possible.

Classifications des pancréatites chroniques

Les premières classifications commencèrent dans les années 1960 avec les conclusions d'un symposium qui s'est tenu à Marseille. La classification des pancréatites chroniques est basée soit sur des critères étiologiques, soit sur leur histologie ou encore d'après le compte-rendu de l'examen endoscopique (1).

Classification étiologique :

Trois classifications peuvent être utilisées

- La classification dite TIGAR-O (2001), la plus utilisée, reprise dans l'exposé, permet de tenir compte des différents facteurs de risques [T = Toxique-métabolique, I = Idiopathique, G = Génétiques, A = Auto-immunes, R = PA sévères et récidivantes, O = Obstructives] (2).

- La classification alcoolique ou non alcoolique : la consommation de boissons alcoolisées est, de loin, la cause la plus fréquente de par le monde, notamment chez l'homme.

- La classification pancréatite chronique ou fibrose pancréatique non associée aux symptômes de la pancréatite chronique. Les fibroses pancréatiques non associées aux symptômes de pancréatite chronique sont :

- . Fibrose kystique (obstruction par les mucines) associée à une insuffisance pancréatique.
- . Fibrose lobulaire pancréatique du sujet âgé (hyperplasie papillaire de l'épithélium canalaire)
- . Fibrose pancréatique source de diabète sucré Type 1.
- . Hémochromatose.

Classification histologique :

Cette classification nommée Marseille-Rome (1988) fait suite aux conclusions de Symposium internationaux notamment celui de Marseille (1984). On distingue classiquement les formes histocytologiques des pancréatites chroniques selon qu'elles sont initialement associées à un processus inflammatoire ou à une obstruction canalaire.

Ce sont :

- Les pancréatites chroniques inflammatoires.

Elles sont les plus fréquentes en France. Leur étiologie principale est l'alcoolisme chronique. La modification de la sécrétion pancréatique se traduit par une augmentation de la teneur en protéines du suc pancréatique. Ces dernières précipitent et se calcifient ou non dans les canaux par dépôts de cristaux de carbonate de calcium. Les calcifications peuvent apparaître

tre plus ou moins tardivement, mais surviennent toujours au cours de l'évolution. L'épithélium ductulaire forme alors des sténoses fibreuses. En amont il y a dilatation des canaux et l'extension de la fibrose aboutit systématiquement à la destruction progressive des acini. La distribution et la répartition des lésions est hétérogène au niveau du tissu du pancréas exocrine et toutes les formes intermédiaires ou de transition sont possibles.

- Les pancréatites chroniques obstructives.

Elles sont secondaires à un obstacle, en général tumoral ou post-traumatique, sur le canal pancréatique principal mais aussi lithiasique. Elles sont rarement calcifiantes et leur pronostic est en relation directe avec l'agent causal. La distribution et la répartition des lésions est plus homogène. En réalité la pancréatite chronique calcifiante peut mêler des lésions inflammatoires du pancréas exocrines avec des lésions obstructives des ductules apparaissant en amont de sténoses ou de calculs pancréatiques.

Classification endoscopique :

Elle est issue des confrontations clinico-endoscopiques qui se sont déroulées ces dernières années entre différentes écoles du continent européen. Bien que les auteurs se proposent le même objectif, notamment pour l'indication d'un traitement et pour établir un pronostic, les groupes de patients classés dans l'une de ces classifications étant difficilement superposables au groupe classé dans une autre classification. De plus les deux dernières ne favorisent pas un traitement étiologique, notamment lorsque celui-ci est accessible.

Les protocoles de surveillance sont de plus différents, ce qui pose quelques difficultés pour le biologiste. Nous ne donnerons que les limites de cette classification endoscopique :

- Cambridge (1983) :

Cette classification ne visualise ni la diminution de la fonction du pancréas exocrine et/ou endocrine ni la présence éventuelle de complications extra-pancréatiques, ce qui ne renseigne pas pour le pronostic.

- Zurich (1997) :

Elle a l'inconvénient de n'étudier que les pancréatites chroniques d'étiologie alcoolique. Elle ne donne pas non plus d'informations sur le stade d'évolution de cette pancréatite chronique et ne permet pas d'en établir son pronostic.

Plusieurs stades d'une pancréatite chronique peuvent être distingués. Elles sont alors classées soit en sous-type A, B ou C (ABC system - 2002) soit comme Légère, Modérée ou Sévère (Manchester-2006).

Physiopathologie des pancréatites chroniques

Généralement la PC survient après plusieurs épisodes de pancréatites aiguës, entraînant une ischémie du tissu pancréatique, une augmentation de la pression intracanalair pancréatique, une altération du système d'innervation du pancréas, une inflammation rétro-péritonéale et autres altérations non encore complètement identifiées (3).

- Théories de la pathogénie de la pancréatite chronique.

Le mécanisme pathogénique est encore source d'interrogations.

Des théories plus récentes s'ajoutent aux théories traditionnelles (4).

Les **théories traditionnelles** sont basées sur de nombreuses hypothèses mettant en jeu soit un stress oxydatif, soit un processus toxique et métabolique, soit la possibilité de lithiasis biliaires et de l'obstruction canaliculaire, soit enfin l'hypothèse de la nécrose et de la fibrose.

Les **hypothèses plus récentes** (2004) sont soit celle du canal primaire soit celle de la « Sentinel Acute Pancreatitis Event » (SAPE).

Nous n'évoquerons que ces dernières dans cette mise au point.

- Dans l'hypothèse du **canal primaire**, la pancréatite chronique débiterait comme une réaction primaire auto-immune ou inflammatoire dans les canaux pancréatiques, source d'une inflammation et d'altérations de l'architecture canaliculaire. L'alcool doit initier une pancréatite en altérant les antigènes cibles dans l'épithélium canaliculaire ; il peut aussi endommager directement l'épithélium, comme indiqué plus loin.

- Dans l'**hypothèse du SAPE**, il est supposé qu'un événement « sentinelle » issu d'une altération initiale liée à la pancréatite aiguë rend les unités fonctionnelles du pancréas exocrine vulnérables aux altérations additionnelles comme l'alcool, le stress métabolique ou oxydatif. Le dommage subit par les cellules acineuses et l'acinus est la source d'une activation inappropriée du trypsinogène, non contrôlé par les systèmes de son autodestruction. Les effets de la trypsine sur les tissus voisins déclenchent une réponse inflammatoire précoce par recrutement de cellules proinflammatoires et libération de cytokines inflammatoires. À ce stade, la suppression précoce du ou des facteurs déclenchants oriente vers la guérison. Si le processus inflammatoire demeure, les cellules stellaires pancréatiques sont activées et sécrètent du collagène, ce qui favorise le développement d'un état de fibrose pathognomonique de la pancréatite chronique.

- Rôle de l'éthanol (couramment appelé alcool).

L'éthanol modifie certains processus de la régulation des voies du métabolisme des acini

en potentialisant, plutôt qu'en déclenchant, une inflammation du tissu pancréatique. Le foie est le principal organe du métabolisme de l'éthanol au terme d'un processus oxydatif qui le métabolise en acétaldéhyde puis en acétate. Cette voie oxydative est source de radicaux libres bioproducts dans les mitochondries et les péroxysomes de l'hépatocyte à partir de l'acétaldéhyde. Dans le pancréas, trois systèmes métaboliques sont susceptibles d'assurer ce métabolisme oxydatif de l'éthanol : l'un est dépendant du cytochrome P-450-E1, l'autre est lié à l'alcool déshydrogénase (ADH) et le dernier implique l'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) pancréatique. La voie oxydative est moins active dans le pancréas que dans le foie. Dans le pancréas, la voie alternative non oxydative aboutit à la formation transitoire d'adduits, les éthyl-esters d'acide gras (EEAG) très cytotoxiques. Cette voie métabolique est plus importante dans le pancréas que dans le foie (5). Ces éthyl-esters d'acide gras jouent, de plus, un rôle en augmentant la concentration du calcium (Ca_2^+) cytosolique, ce qui peut ainsi contribuer à initier l'altération fonctionnelle la cellule acineuse (Tableau 1).

Tableau 1 : Effets cytotoxiques de l'éthanol provoquant la nécrose et la fibrose de l'acinus.

Type de réponse	Effet de l'alcool	Voies métaboliques impliquées
Nécrose des cellules parenchymateuse	Les éthyl-esters d'acide gras sont source de nécrose. L'éthanol inhibe l'apoptose et favorise la nécrose.	- Dysrégulation de l'homéostasie du Ca_2^+ source de dommages mitochondriaux dans les cellules acinaires. - Changement : . dans les cellules acineuses de l'expression des caspases et cathepsine B, . dans les lymphocytes de l'activité perforine, . dans les cellules stellaires activées de l'activité NADPH oxydase.
Réponse inflammatoire aiguë	L'éthanol et les éthyl-esters d'acide gras sensibilisent la réponse inflammatoire	Protéine kinase C et facteur nucléaire-kB dans les cellules acineuses
Inflammation chronique	L'éthanol empêche la résolution de la réponse inflammatoire	Moins bien connu
Réponse fibrotique	L'éthanol favorise l'activation des cellules stellaires et inhibe la dégradation de la matrice extracellulaire	NADPH-oxydase dans les cellules stellaires activées, système du plasminogène

Consécutivement, cette variation de la concentration du calcium ionisé intracellulaire modifie la sécrétion du pancréas exocrine, favorise les dépôts protéiques, induit un effet oxydant et augmente le taux de calcifications pancréatiques.

Dans l'alcoolisme chronique, il y a aussi diminution de synthèse de la lithostatine. C'est une protéine normalement synthétisée par les cellules acineuses et sécrétée dans le liquide pancréatique. Elle posséderait la propriété de se lier aux cristaux de carbonate de calcium et d'empêcher leur précipitation (6). L'élévation du taux de lactoferrine (7) et la diminution de la concentration de la lithostatine dans le suc pancréatique sont observées au cours de la pancréatite chronique calcifiante. Mais l'utilisation pratique de ces marqueurs est limitée par la complexité du recueil du suc pancréatique.

- Fibrose

Le développement de la fibrose de la pancréatite chronique est lié à des altérations pancréatiques progressives, après des épisodes récurrents de nécroinflammation, au cours de crises de pancréatites aiguës.

Les cytokines « fibrogéniques » sont produites simultanément par des macrophages activés, des plaquettes, des cellules acinaires, des leucocytes séquestrés et des cellules stellaires pancréatiques activées. Les cellules stellaires activées jouent en effet un rôle décisif dans le contrôle des processus fibrogéniques (8) de par leur aptitude à réguler la synthèse et la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire (9). Leur altération fonctionnelle par les métabolites de l'éthanol augmente la production des protéines de la matrice extracellulaire par ces cellules. L'augmentation des cytokines « fibrogéniques » au cours de ces épisodes est le mécanisme moléculaire de cette complication.

Le pancréas possède l'équipement enzymatique pour métaboliser l'éthanol. Ce métabolisme peut suivre la voie non oxydative, par laquelle le pancréas est apte à transformer l'éthanol en ethyl ester d'acides gras, et en acétaldéhyde selon la voie oxydative classique. L'éthanol, ses métabolites oxydatifs et non oxydatifs, et le stress oxydatif qui leur est lié, peuvent directement activer les cellules pancréatiques stellaires qui produisent une matrice extracellulaire de type fibrotique. Lors de cette activation, il y a de plus interaction synergique entre la nécrose inflammatoire (via les cytokines) et des processus indépendants de ce mécanisme. Ils sont liés aux effets toxiques 1) de l'éthanol, 2) de ses métabolites non oxydatifs et plus particulièrement des éthyl-esters d'acides gras (et leurs produits dé-estérifiés comme les acides gras libres) qui sont très cytotoxiques, et 3) du stress oxydant qui leur est lié (10). Ainsi l'identification d'une voie non nécroinflammatoire de l'activation des cellules stellaires signifie que l'inflammation ou la nécrose tissulaires ne sont pas des éléments isolés nécessaires et suffisants pour stimuler la fibrogenèse du pancréas lors de la consommation excessive chronique d'alcool (éthanol).

Étiologies des pancréatites chroniques

La pancréatite chronique est une maladie fréquente du tractus gastro-intestinal et commune des habitants des pays industrialisés, avec une prévalence de 10 à 30 pour 100.000 habitants et une incidence annuelle de 3 à 4/100.000 habitants. Les pancréatites chroniques d'étiologie lithiasique récurrente ou hypertriglycéridémique s'orientent peu vers la chronicité du fait du traitement éliminant ou réduisant ce facteur déclenchant en dessous du seuil provoquant la sécrétion continue de cytokines inflammatoires.

La classification étiologique TIGAR-O (2001) permet de tenir compte des différents facteurs de risques.

Toxique-métabolique

Les causes toxico-métaboliques comprennent l'étiologie alcoolique et les étiologies non-alcooliques.

Alcool

La pancréatite chronique d'étiologie alcoolique est de loin la plus fréquente dans nos pays, notamment chez l'homme.

Dans les groupes de pancréatite chronique d'origine alcoolique, l'insuffisance pancréatique est d'autant plus fréquente et plus sévère qu'elle se développe sur le terrain d'un pancréas souffrant d'une inflammation chronique et d'une fibrose préexistantes ou d'un patient qui a déjà été victime d'un certain nombre d'épisodes de nécrose pancréatique liés à une crise de pancréatite aiguë. Le risque de développer une pancréatite chronique calcifiante s'observe pour des consommations d'alcool, de l'ordre de 150-200g/jour (un peu moins pour la femme), prolongée dans le temps (10 à 15 ans pour la femme et 15 à 20 ans pour l'homme).

Néanmoins, une pancréatite chronique s'installe, à dose équivalente d'imprégnation alcoolique chronique, chez moins de 10% des personnes consommant chroniquement des boissons alcoolisées de type vin, bière ou alcools forts. Ceci laisse à penser que d'autres facteurs s'avèrent nécessaires pour développer une pancréatite chronique.

Les facteurs potentiellement incriminés sont environnementaux :

- Le tabac

- Une alimentation riche en protéines et en graisses qui exacerbe la toxicité de l'alcool. Les acides gras saturés et la vitamine E en diminuent les effets.
- Génétiques : les mutations de la Serine Protease Inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) ou du Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator (CFTR) ou encore les polymorphismes du gène Uridine Di-Phospho-Glucuronosyl-Transférase (UDP-GT).
- L'infection par le virus Coxsackie B semble augmenter la sévérité de la pancréatite chronique alcoolique.

Le tabac est un facteur de risque important, indépendamment de l'abus d'alcool (11)

Hypercalcémies

Il n'y a pas de niveau d'hypercalcémie défini dans le développement d'une pancréatite aiguë mais toute hypercalcémie supérieures à 2,85 mmol/l (114 mg/l) ou un calcium ionisé sanguin supérieure à 1.50 mmol/l sont généralement considérés comme un facteur de risque. L'hypercalcémie représente, dans son évolution, un facteur de risque de pancréatite chronique non négligeable. Le risque est multiplié par 10 au décours des hypercalcémies chroniques. C'est notamment le cas des hypercalcémies compliquant les hyperparathyroïdies primaires. Le diagnostic doit être confirmé par la mesure du taux circulant de PTH (parathormone), en sachant que ce taux peut rester normal dans 20% des cas. Dans la pratique quotidienne, la fréquence de la survenue d'une pancréatite chronique en complication d'une hypercalcémie est faible, car elle est souvent dépistée du fait de la mesure fréquente de ce paramètre dans les bilans biologiques courants. Si elle s'installe, elle semble associée à des facteurs de risques génétiques, comme certaines mutations des gènes SPINK1 et CFTR. Il faut avoir présent à l'esprit ce risque et surveiller toute douleur abdominale pathognomonique d'une inflammation du pancréas, grâce notamment à des marqueurs infra-cliniques biologiques ou par imagerie. Si l'activation inappropriée des zymogènes est établie dans la pathogénie de cette pancréatite, en revanche les mécanismes de cette activation inappropriée du trypsinogène, ou ceux de l'inhibition de l'autolyse de la trypsine apparue dans les cellules acineuses ou dans les espaces ductulaires, ne sont pas élucidés.

Hyperlipidémie

Elle concerne les hypertriglycéridémies chroniques franches, celles qui sont supérieures à 11,3 mMol/l (environ 10,0g/l) telles qu'elles sont observées dans les hyperlipémies de Frederickson, surtout celle de type I, et plus accessoirement celles de type IV et de type V mal maîtrisées, ou celles qui s'installent au cours de la trithérapie du HIV. Il faut devant toute hypertriglycéridémie chronique franche avoir présent à l'esprit ce risque de pancréatite et instaurer un suivi des valeurs de la lipasémie (ou d'amylase si analytiquement le dosage de

la lipase ne peut être effectuée avec de fortes valeurs de triglycéridémies). Le mécanisme par lequel l'hypertriglycéridémie conduit à la pancréatite chronique n'est pas encore clair. L'émergence d'une activité lipasique pancréatique dans l'espace canalaire par activation de la procolipase semble établie, mais son lien avec l'activation inappropriée du trypsinogène n'est pas élucidé. Elle est multifactorielle et polygénique.

Insuffisance rénale chronique

L'insuffisance rénale terminale est associée à un risque accru de pancréatites parfois sévères.

Médicaments et certains toxiques

Des listes détaillées de médicaments sont détaillées dans la littérature (12) et dans la base de données informatisée (Pancréatox®).

Idiopathique

Dans environ 20% des cas de pancréatite chronique aucun facteur de risque n'est retrouvé. Dans ces situations, les événements souvent présents dans l'anamnèse du patient montrent que :

- Il y a 2 pics d'âge de survenue de la maladie : Le début est soit chez des jeunes patients (pancréatite chronique précoce) soit chez des patients âgés (pancréatite chronique tardive).
- Elle survient dans des zones tropicales (origine géographique spécifique comme l'Afrique du Sud, l'Inde, l'Asie du Sud-Est). Elle s'observe souvent chez des adolescents malnutris.
- Elle survient chez des patients traités par des thérapies agressives comme les post radiothérapies.

Génétique : pancréatites chroniques héréditaires (PCH).

Aucune caractéristique clinique, aucun marqueur de biologie humorale ou critère morphologique ne permet de distinguer une pancréatite chronique d'origine génétique d'une pancréatite chronique d'une autre cause. Les pancréatites chroniques héréditaires sont des affections rares.

Deux circonstances font évoquer le diagnostic de pancréatite d'origine génétique : l'âge jeune de début des symptômes (habituellement avant l'âge de 30 ans, voire dans l'enfance) et une histoire familiale de pancréatite.

La question se pose alors de savoir, lorsque l'on suspecte l'origine génétique d'une pancréatite chronique, à qui et quand demander un bilan génétique et lequel (13).

Il y a trois groupes majoritaires de mutations dans les PC chez 80% des patients avec une

pancréatite chronique héréditaire. Elles peuvent affecter les gènes PRSS1, SPINK1 ou CFTR.

- Les mutations du gène trypsinogène cationique ou sérine protéase 1 (PRSS1):

52 à 81% des patients avec une pancréatite chronique héréditaire (PCH) ont des mutations du gène du PRSS1. La transmission autosomique est dominante avec une pénétrance de 80% pour les mutations R122H et N29I.

Ces mutations sont à l'origine majoritairement d'une autoactivation inappropriée du trypsinogène cationique (R122H et N29I) mais aussi d'un blocage de l'autolyse de la trypsine (R122H) (14).

L'expression clinique est variée. Parmi les malades ayant une mutation du gène PRSS1, 80% ont des poussées de pancréatite aiguë et plus de la moitié développent une pancréatite chronique héréditaire. Du fait de la pénétrance incomplète, 20 % des patients à risque ne seront jamais affectés par les signes pathognomoniques de pancréatites. Le suivi de leur lipasémie est cependant de règle.

- Les mutations du gène Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) et Serine Protease Inhibitor Kazal type 1 (SPINK1) :

50 % des patients classés dans le groupe « pancréatite chronique idiopathique à début précoce » ont des mutations soit du gène CFTR (15) soit du gène SPINK1 (16). La transmission de cette mutation se fait selon le mode autosomique récessif.

- Les mutations du gène CFTR :

À côté de la mucoviscidose, dans son expression phénotypique classique connue (atteinte pulmonaire sévère et insuffisance pancréatique précoce et marquée), l'implication d'altérations « mineures » du gène CFTR chez des malades ayant une PC idiopathique ou leur participation comme cofacteur dans l'apparition d'une PC de cause connue (alcoolique en particulier) peuvent avoir des conséquences phénotypiques moins sévères.

Les mutations du gène SPINK1

Le gène SPINK1 code pour la protéine SPINK1 qui protège le pancréas de l'autodigestion en inhibant environ 20% de la trypsine issue d'une activation inappropriée du trypsinogène. Les effets pathologiques des mutations (dont la SPINK1-N34S) restent controversés. Pour certains cette mutation est la cause majeure qui provoque une inflammation chronique permanente en induisant au long cours une pancréatite chronique avec activation des processus fibrogéniques de l'acinus, pour d'autres cette mutation intervient seulement comme cofacteur favorisant la susceptibilité au développement de la pancréatite chronique en présence d'autres facteurs environnementaux et/ou génétiques.

Le résultat négatif d'une étude génétique n'exclut pas complètement cette étiologie d'une pancréatite chronique. En effet, d'autres gènes peuvent être mis en cause sur la base d'une étude épidémiologique et d'interprétations statistiques. Des progrès restent à faire pour identifier des mutations non reconnues ou d'autres mutations.

Enfin des polymorphismes fonctionnels des gènes de l'uridine diphosphate glucuronosyl transférase (UDP-GT) et de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) peuvent être des facteurs de risques.

Auto immunes

La pancréatite chronique auto-immune (PCAI) est une maladie rare. Elle peut se développer dans le cadre d'un processus auto-immun autonome ou en complication d'autres affections auto-immunes (17):

La pancréatite chronique auto-immune isolée :

La caractéristique de l'histologie d'une ponction-biopsie pancréatique de ces patients est une infiltration de lymphocytes, surtout les cellules CD4+T. La prévalence des auto-anticorps est de 60%. Il y a une élévation des anticorps antinucléaires (76%), anti-lactoferrine (76%), anti-anhydrase carbonique II (59%), Facteur Rhumatoïde (29%) et anti-muscle lisse (18%).

Ils ont un fort taux circulant d'IgG4 (sensibilité 90 %, spécificité 98 %) même lorsque la maladie est cliniquement inactive. Ce taux peut être utilisé pour le suivi de la thérapie par les stéroïdes. L'efficacité du traitement entraîne une diminution rapide du taux sanguin des IgG4 dès le début du traitement.

La réponse à une thérapie aux stéroïdes peut être spectaculaire. En revanche des patients peuvent être réfractaires aux stéroïdes.

La pancréatite chronique auto-immune associée à d'autres affections auto-immunes :

C'est le cas de maladies aussi diverses que :

- Le syndrome de Goujerot-Sjögren
- Les maladies inflammatoires de l'intestin (syndrome de Crohn)
- La cirrhose biliaire primitive
- Cholangite sclérosante.

Pancréatite aiguë récurrente et grave

Cette pathologie est dans le cadre de la classification TIGAR-O des pancréatites chroniques, bien que leur positionnement fasse débat (18).

Elles peuvent être associées à des mutations des gènes CFTR et PRSS1.

- Post nécrotique
- Pancréatite aiguë récidivante : Il a été mis en évidence une forte association entre les mutations du gène CFTR et la pancréatite aiguë récurrente particulièrement chez les patients avec un pancreas divisum
- Maladie ou ischémie vasculaire
- Post irradiation.

Obstructive

Elles sont diagnostiquées chez des patients présentant :

- Un Pancreas divisum (controversé)
- Un trouble du sphincter d'Oddi (controversé)
- Une obstruction du canal (ex : tumeur mucineuse intrapapillaire, adénocarcinome du pancréas, carcinome ampullaire ou duodénal, des sténoses pancréatiques post-traumatiques cicatricielles, des lithiases biliaires).

Para-duodénale (19)

Sous ce nom sont regroupés plusieurs cas de pancréatites chroniques que nous ne développerons pas dans le cadre de cette mise au point.

Il existe d'autres étiologies plus rares comme la pancréatite chronique à éosinophiles. C'est une forme anatomique rare d'atteinte digestive à éosinophiles. L'hyperéosinophilie est présente plus d'une fois sur deux et est fluctuante. Il y a association avec un terrain allergique dans 50% des cas, avec une élévation des IgE totales sériques dans 80% des cas.

Diagnostic des pancréatites chroniques

Au cours de la pancréatite chronique, après une période pré-clinique muette, plus ou moins longue en terme d'année sans symptômes d'appels caractéristiques, il est observé des épisodes de PA récurrents, sans signes pathognomoniques de pancréatite chronique. Puis les signes de pancréatite chronique apparaissent avec dilatation canalaire et une

calcification pancréatique plus ou moins localisée et enfin, à un stade avancé, une insuffisance des sécrétions du pancréas d'abord exocrine puis plus tardivement endocrine.

Le diagnostic reposera sur la recherche d'une étiologie, une caractérisation de l'état de la maladie défini par la combinaison d'éléments cliniques, fonctionnels et morphologiques de la pancréatite chronique.

En dépit de progrès dans les biomarqueurs diagnostiques, il n'y a pas de consensus sur les critères du diagnostic d'une pancréatite chronique à un stade précoce : seule l'histopathologie apporte une aide pour avoir une réponse fiable et sûre. La difficulté et la limite à cet objectif sont l'existence d'un long intervalle de temps entre le début et le stade tardif de la pancréatite chronique. C'est pourquoi il est nécessaire d'identifier et de développer des tests biologiques du fonctionnement du pancréas et /ou des examens d'imagerie médicale tant pour détecter la pancréatite chronique à un stade précoce et réversible que pour prévenir la progression de la pancréatite chronique en cancer pancréatique.

Marqueurs de morphologie

La pancréatite est alors classée en fonction de son aspect macroscopique.

Le principal critère diagnostique reste l'imagerie médicale. Elle permet notamment la visualisation – 1) des modifications des canaux (irrégularités, sténoses, dilatations), - 2) de la fibrose et – 3) des calcifications avec des techniques de sensibilité et de spécificité différentes.

Marqueurs de l'étiologie

Ils s'appuient sur la logique de la classification TIGAR-O ([voir plus haut](#)).

T : La recherche d'une imprégnation alcoolique sera le premier geste dans cette procédure. Le choix des marqueurs est large. L'intérêt du dosage des ethyl-esters d'acide gras est attesté par plusieurs équipes, mais le test n'est pas d'accès facile en biologie praticienne. Nous sommes donc conduits à mesurer dans le sang le taux de transferrine désialylée (CDT) et plus accessoirement le taux de gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT) ou même le volume globulaire moyen.

I : Par définition, il n'y a pas de marqueur d'une étiologie idiopathique...

G : Le diagnostic moléculaire des mutations du gène PRSS1 et SPINK1 rend possible le diagnostic des pancréatites chroniques héréditaires, basé sur l'étiologie.

A : Le diagnostic de l'étiologie auto-immune implique la mesure de marqueurs comme le taux sérique d'IgG élevé et plus spécifiquement celui des IgG4 ou des taux d'auto-anticorps anti-lactoferrine ou anti-anhydrase carbonique de type II. Plus récemment des auto-anticorps anti-SPINK1 ont été déclarés spécifiques.

R : L'anamnèse ou le dossier du patient attestant la répétition de crises de pancréatites aiguës sera décisif. Il n'existe pas actuellement de biomarqueurs rétrospectifs de ces épisodes. L'imagerie médicale et plus particulièrement l'IRM pourraient être d'un précieux secours.

O : Les marqueurs de l'obstruction qu'elle soit d'origine tumorale ou lithiasique.

Biomarqueurs de la fonction exocrine du pancréas

Le stade précoce de la pancréatite chronique est défini par le développement de la fibrose pancréatique, source d'altérations de la fonctionnalité des cellules acineuses, canalaire et de la fibrose du tissu conjonctif et de la libération de substances, notamment de cytokines. Il s'ensuit une diminution de la fonction exocrine pancréatique évaluée par la coprologie fonctionnelle ([voir chapitre VII](#)) ou la détermination de l'activité de l'Elastase-1 fécale.

Tests biologiques

Examens généraux

Ils concernent les lipasémies et les amylasémies qui sont des biomarqueurs précieux et validés pour le suivi des pancréatites chroniques, même si d'après discussions mettent en cause leur spécificité et leur sensibilité, avec une cohorte de faux positifs mais aussi de faux négatifs !

L'amylase et la lipase ne sont élevées qu'au cours ou décours immédiat d'une crise douloureuse. Leurs activités sériques augmentent au même moment. Cependant leur dosage semble inutile pour diagnostiquer un stade précoce de pancréatite chronique (spécificité 90 à 95% mais sensibilité 10%).

L'amylase augmente particulièrement en cas d'inflammation du pancréas, mais aussi dans de nombreuses autres situations qui laissent un pancréas indemne de toute atteinte, alors que l'augmentation de la lipase sérique est plus spécifique de cette atteinte du pancréas.

L'amylase augmente de manière très importante dès la 3ème heure qui suit la crise dou-

loureuse et jusqu'à la 12^{ème} heure. Son augmentation est de 4 à 10 fois celle de la valeur normale. Son retour à la normale se fait en 2 à 8 jours, bien que sa demi-vie ne soit que d'environ 2 heures. L'importance de l'activité hyperamylasémique n'est pas proportionnelle à l'étendue de la lésion. Elle perdure tant que l'inflammation nécrosante des acini persiste.

La persistance d'une activité élevée d'amylasémie, alors que les critères cliniques témoignent d'une normalisation de la fonction pancréatique, a conduit à la mise en évidence une « macroamylasémie », dont la notion doit être précisée : il s'agit d'un complexe qui se forme entre l'enzyme et des immunoglobulines (IgA, IgG), qui n'altèrent que faiblement l'activité enzymatique de cette enzyme. Ce complexe de haut poids moléculaire ne peut être filtré au niveau du glomérule rénal ce qui entraîne la persistance d'une activité amylasémique élevée. Cette situation se produit fréquemment, sans aucune signification clinique (1,5 % de la population hospitalisée). Elle permet d'expliquer environ 20 % des hyperamylasémies idiopathiques. Il faut noter que le Km de l'amylase est plus petit que celui de la macroamylase lorsque le substrat est un complexe polysaccharidique alors que l'emploi d'un substrat oligosaccharidique ne donne pas de résultats différents en cas d'hyperamylasémie par macroamylase. Ceci suggère que l'usage de substrat polysaccharidique doit masquer la présence d'une macroamylasémie et si nécessaire en minimiser la détection.

Mais il y a de nombreuses autres causes d'augmentation de l'activité de l'amylase sérique car cette enzyme est de distribution tissulaire ubiquitaire, avec une activité notamment plus développée au niveau du pancréas (amylase P) et des glandes salivaires (amylase S). Mais il y en a aussi : dans la muqueuse du jéjunum, dans les trompes de Fallope (Amylase P) tandis que l'amylase S est présente dans les sécrétions lacrymales, le foie, la prostate, certaines tumeurs du poumon. C'est pourquoi de nombreuses pathologies autres que les pancréatites peuvent s'accompagner d'une hyperamylasémie : Chirurgie thoracique, Duodénite, Pathologie des voies biliaires, Intoxication aiguë à l'alcool, Diabète acéto-céto-sique, Tumeurs avec métastases hépatiques.

Dans leurs démarches diagnostiques, certains auteurs restent fidèles à la mesure de l'activité de l'amylasurie dans les protocoles de diagnostic de la pancréatite chronique ou de leur surveillance.

En effet, l'amylase urinaire est souvent augmentée dans les pancréatites et peut rester élevée plus longtemps que l'amylase sérique.

L'amylase sérique est éliminée de la circulation sanguine par une épuration rénale et extra-

rénale. L'épuration rénale rend compte de l'élimination de 25 % de l'amylase sérique. Elle est filtrée au niveau du glomérule puis est partiellement réabsorbée au niveau tubulaire. C'est pourquoi l'activité amylasique sérique peut augmenter dans les insuffisances rénales. Le rein élimine de préférence les amylases de type P. L'étude des isoenzymes urinaires ne semble pas apporter de renseignements diagnostiques complémentaires, dans la mesure où le passage à travers le filtre rénal est conditionné par un grand nombre de facteurs.

Cette réabsorption possède un seuil maximum (environ 3 % de la clairance créatinine). L'élimination de l'amylase pancréatique est légèrement plus rapide que celle de l'amylase salivaire. L'autre source d'élimination est une digestion des protéines amylases par les cellules endothéliales du foie. Dans les urines, les activités des amylases présentent les mêmes caractéristiques que celles du sérum (sauf s'il y a un complexe macroamylasique).

Deux rapports sont souvent calculés pour aider à l'exploration du pancréas.

- Amylasurie est calculée en fonction de la créatininurie (N : < 60 UI/mol créatinine)
- La clairance rénale de l'amylase est calculée (N = 3 ml/mn).

L'interprétation du résultat n'est pas standardisée, et leur indication est ciblée sur les cas d'oligurie ou d'insuffisance rénale.

Le dosage de la lipase sérique est inutile en dehors de périodes de crises douloureuses pathognomoniques de pancréatites. Cependant, des taux élevés pendant plusieurs jours en dehors d'un épisode aiguë peuvent faire évoquer un kyste pancréatique. Son augmentation est dans le temps parallèle à celle de l'amylasémie.

La lipase augmente entre 4 à 8h contre 2 à 12h pour l'amylase. Le pic plasmatique est plus précoce à 24h contre 48h pour l'amylase. Sa normalisation est plus tardive. Dans cet objectif la lipasémie est, en l'état de l'art en 2009, l'un des marqueurs biologiques le plus sensible et le plus spécifique pour le suivi de la pancréatite chronique.

La distribution de la lipase est presque exclusivement pancréatique, mais il existe aussi une activité lipasique au niveau du tissu gastrique et intestinal et peut être même dans les cellules de l'arbre hépatobiliaire. La lipase est filtrée au niveau rénal puis réabsorbée au niveau du tubule proximal. Il est aussi observé une augmentation de l'activité lipasique dans 70 % des cas d'insuffisance rénale.

Une série de pathologies non pancréatique comme l'inflammation du tube digestif, la cholécystite, l'hépatite, les lithiases biliaires, l'éthylisme aiguë, un traumatisme abdominal peuvent entraîner une augmentation de l'activité lipasique du sérum, sans pour autant signer une pancréatite.

La demi-vie de la lipase est d'environ 7h, ce qui explique que, dans les pancréatites, l'augmentation de l'activité lipasique soit plus prolongée que celle de l'amylase. Le cas de macrolipasémie est très rare. Elle a été rapportée chez un patient souffrant d'un lymphome non hodgkinien.

Marqueur biologique	Sensibilité en %	Spécificité en %
Amylase Totale	67 - 100	85 - 98
Amylase pancréatique	67 - 100	83 - 98
Lipase	82 - 100	82 - 100
Elastase	97 - 100	79-98
Trypsine	89 - 100	79 - 83

- Rechercher une cholestase par des outils d'imagerie et assurer leur suivi par des marqueurs biologiques : gamma-glutamyl-transpeptidase (γ GT), phosphatases alcalines, acides biliaires totaux (cholalémie).

- Rechercher un état d'intolérance au glucose (autrefois appelé prédiabète) notamment par l'étude de la courbe d'hyperglycémie provoquée par la charge orale en glucose (HGPO) ou la mesure du taux d'HbA1c (non validé, mais pertinent...).

Examens spécialisés

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une diminution de la sécrétion du pancréas exocrine affectant tant la sécrétion des zymogènes que celle du soluté hydroélectrolytique bicarbonaté. Cette exploration est difficile en raison de la difficulté d'accès à cet organe (20) (21). La stéatorrhée ou élimination anormale des graisses dans les selles est la sémio-logie clinique caractéristique de l'insuffisance des sécrétions du pancréas exocrine.

Examens non invasifs

Mesure de la stéatorrhée

Pour que la mesure de la stéatorrhée soit interprétable, dans le protocole du recueil des selles de 24h sur trois jours (voir chapitre VII), il est indispensable de connaître et d'optimiser

la quantité de graisses ingérées. Une alimentation normale de type occidentale apporte 50 g de lipides/j. Pour pratiquer la mesure de la stéatorrhée il faut y ajouter un apport de 50 g de lipides (beurre) pendant les 3 jours précédant l'épreuve puis pendant les 3 jours du recueil des selles de 24h.

La stéatorrhée sera définie à partir d'un poids des selles quotidiennes toujours > à 300 g/j, comme un débit fécal de lipides > à 7g /j (soit une excrétion fécale de plus de 7 % des lipides ingérés).

En cas de stéatorrhée, les selles sont en effet d'abondance légèrement augmentée, de couleur mastic, nauséabondes, flottant à la surface de l'eau. Pour les lipides, le seuil au-delà duquel la stéatorrhée est définie est leur absorption intestinale inférieure à 93 % des graisses ingérées, en d'autres termes, comme dit plus haut avec une excrétion fécale de lipides de plus de 7% de celle-ci.

La stéatorrhée n'apparaît que lorsque la sécrétion pancréatique est diminuée de plus de 90%. C'est pourquoi tout dosage pondéral des lipides dans les selles montre une relative sensibilité et spécificité en cas de pancréatite chronique sévère avec malabsorption (comme les pancréatites chroniques calcifiantes) mais ne peut être utilisé pour le diagnostic d'une pancréatite chronique précoce ou d'intensité faible ou modérée.

Un test positif doit être reproduit sous traitement par les enzymes pancréatiques substitutives pour évaluer l'efficacité du traitement de cette enzymothérapie substitutive et, si besoin en adapter la nature et la posologie.

D'autres part certaines maladies sont sources de stéatorrhée comme certaines infections bactériennes ou maladies intestinales (syndrome de l'intestin court, maladie cœliaque et syndrome de Crohn).

Le protocole sur 72h est délicat en pratique (la quantité exacte des lipides ingérés est difficile à évaluer). De plus l'arrêt, avant l'épreuve, du traitement par des extraits pancréatiques de substitution est source d'inconfort pour le patient.

De ce fait un protocole de recueil des selles sur 24h ou même d'un échantillon de ces selles est possible dans certains cas particuliers, même si l'investigation peut se révéler moins performante.

Sur un échantillon de selles, la coloration des gouttes de lipides par le Soudan III un test peu sensible, il détecte une stéatorrhée à un taux de lipides excrétés égal ou supérieur à 25g/j. [\(Voir chapitre VII\)](#). Comme pour le protocole de 72 h, les substituts alimentaires gras utilisés

dans l'industrie alimentaire comme Olestra/Olean ou certains médicaments spécifiques (Orlistat ou ezetimibe) peuvent donner des faux positifs.

Mesure des protéases pancréatiques

Le principe est de mettre en évidence un abaissement de la concentration des protéases pancréatiques dans les selles (échantillon) ou dans le sérum.

- Chymotrypsine fécale

Sachant que la chymotrypsine échappe à la dégradation dans les selles en se liant à des débris insolubles, son activité sera un fidèle reflet de la sécrétion du pancréas exocrine. Ne pouvant être pratiquée que par des laboratoires de biologie médicale expérimentés, sa stabilité plusieurs jours à la température ambiante permet sa transmission vers un laboratoire de référence dans des conditions préalablement protocolisées. L'activité chymotrypsique fécale usuelle du sujet adulte sain est $>$ à 6 U/gramme de selles. L'interprétation du résultat est faite par le laboratoire de référence. Le biologiste en charge du dossier du patient interprètera ces données en fonction des renseignements cliniques et des autres paramètres qu'il aura déterminés. Il faut avoir présent à l'esprit que, dans le cas de pancréatite chronique débutante, le test, s'il est spécifique, est peu sensible. Pour une pancréatite chronique avancée, la chymotrypsine fécale est abaissée à moins de 3 U/gramme de selles. Ce test lui aussi est altéré par la supplémentation en enzymes pancréatiques exogènes.

- Elastase-1 fécale

L'élastase pancréatique est une protéase spécifique de la sécrétion exocrine du pancréas qui ne subit pas de dégradation pendant son transit intestinal après activation du zymogène. De ce fait, son activité est de 5 à 6 fois plus élevée dans les selles que dans la sécrétion du pancréas exocrine.

La concentration fécale de l'élastase-1 fécale est bien corrélée avec la lipase, amylase et trypsine duodénale ainsi qu'avec les anomalies canaliculaires quantifiées par imagerie médicale (voir chapitre VIII) comme la pancréatographie rétrograde endoscopique (ERCP). C'est un excellent marqueur d'une insuffisance du pancréas exocrine avérée mais aussi des insuffisances du pancréas exocrine modérées ou faibles.

La valeur normale est $>$ à 200 microgrammes/gramme de selles. Une concentration $<$ à 100 microgrammes/gramme de selles signe une insuffisance pancréatique. Entre 100 et 200 microgr/gr de selles il faut comparer ce résultat à d'autres signes caractéristiques d'une pancréatite chronique, car cette activité ne s'interprète que dans le cadre d'un bilan standardisé

plus large. Les valeurs prédictives négatives (VPN) et les valeurs prédictives positives (VPP) pour le diagnostic de pancréatite chronique sont supérieures à celles de la chymotrypsine fécale. Ce test ne croise pas avec les enzymothérapies substitutives (Créon® et Eurobiol®): ainsi les patients peuvent poursuivre leur thérapie lors de la pratique du test.

La mesure de ces protéases fécales peut donner de faibles activités fécales par dilution des selles (diarrhée aqueuse, syndrome de l'intestin court). Il serait alors nécessaire de rapporter cette activité à un marqueur comme les protéines fécales, mais celui-ci n'est encore pas standardisé.

- Trypsine sérique

La trypsine est la principale enzyme sécrétée par le pancréas, mais son utilisation comme biomarqueur de l'insuffisance de la sécrétion du pancréas exocrine est invalidée, car elle subit une dégradation dans le petit intestin et donc ne représente pas un bon marqueur fécal de la sécrétion du pancréas exocrine.

En revanche, son activité peut être mesurée dans le sérum par une technique avec un anticorps radiomarqué (RIA). Une valeur < 20 ng/ml signe une pancréatite chronique d'état avancé. Une valeur entre 20 et 29 ng/ml se situe dans une zone de diagnostic indéterminé. Mais devant un tel taux, il faut poursuivre les investigations pour exclure une pancréatite chronique débutante.

La sensibilité de ce biomarqueur varie de 33 à 65 %, positivement proportionnelle à la gravité de la pathologie, tandis que sa spécificité est de 95 %. Pour certains auteurs, une valeur ≥ 150 ng/ml est le signe d'une inflammation du pancréas.

Certains tests sont abandonnés :

Il s'agissait des tests indirects reposant sur le dosage urinaire ou plasmatique d'un métabolite issu de sa scission spécifique par une enzyme pancréatique (protéase ou enzyme lipolytique) d'un xénosubstrat.

- le PABA-test : le NBT PABA (acide N-benzoyl-L-tyrosyl para-amino-benzoïque) administré par voie orale est clivé par la chymotrypsine en libérant le PABA (acide para-amino-benzoïque) dosé dans l'urine.

- Pancréolauryl test : Le dilaurate de fluorescéine est hydrolysé par la cholestérol-estérase pancréatique qui libère la fluorescéine, fluorophore qui sera dosé dans les urines.

Une valeur < 50% était pathologique, mais de nombreux faux négatifs et positifs ont conduit à abandonner ce test.

Mesure de protéines de la matrice extracellulaire

Les protéines de la matrice extracellulaire du parenchyme pancréatique peuvent aussi augmenter dans le sérum et aider au diagnostic d'une inflammation du pancréas. Bien que non spécifiques du tissu pancréatique, elles constituent des marqueurs d'orientation intéressants. Il s'agit plus particulièrement de l'acide hyaluronique et du peptide procollagène III pour les stades précoces auxquels on pourra associer la laminine plus tardivement.

Invasives

L'analyse anatomocytopathologique du tissu pancréatique est difficile à obtenir en pratique quotidienne car la ponction-biopsie du pancréas est un acte invasif. Cependant les techniques d'imagerie médicale sont de plus en plus performantes pour faire un diagnostic et caractériser les modifications du pancréas à un stade précoce.

Les tests fonctionnels constitueront donc un complément d'information. Cependant les tests invasifs sont difficiles et ne sont plus ou qu'exceptionnellement utilisés en pratique courante.

Tubage duodéal (voir chapitre VII)

Ce tubage a été longtemps la « technique de référence » mais le caractère invasif des procédures de recueil des sécrétions du pancréas exocrine en limite l'indication et l'usage en pratique courante alors que l'analyse de ses marqueurs biologiques est parfaitement standardisée.

De ce fait, le recueil de ces sécrétions est réservé à la recherche clinique ou à l'exploration de pathologies particulières. Chez l'adulte, les indications sont : pancréatite chronique calcifiante essentiellement, résistance au traitement substitutif enzymatique, gastrectomie, dénutrition sévère. Chez l'enfant, il s'agit de la mucoviscidose principalement, les autres indications sont rares : syndrome de Schwachman, déficits congénitaux en enzymes (lipase, trypsinogène, entérokinase). Cependant la majorité des tests qui se proposent de le remplacer manquent de sensibilité pour les insuffisances pancréatiques exocrines débutantes.

Le principe est de collecter ces sécrétions du pancréas exocrine sur leurs sites d'action duodéal par endoscopie sous écho-guidage, pour déterminer la capacité sécrétoire du pancréas exocrine après des stimuli physiologiques ou supraphysiologiques avec notamment la sécrétine, la cholecystokinine ou les deux.

En cas de pancréatite chronique, les concentrations et débits des bicarbonates et des enzymes pancréatiques sont réduits. Leur diminution de plus de 20% est pathologique.

- Test de stimulations :

A la sécrétine

Il teste la capacité sécrétoire en soluté bicarbonaté des cellules canalaire. C'est le test le plus spécifique de la fonction pancréatique. Cependant ce test invasif est difficile à réaliser et coûteux.

A la cholecystokinine

La cholecystokinine contracte aussi la vésicule biliaire, source de bile dans le duodénum pouvant affecter les mesures pancréatiques, retarde la vidange gastrique et, traversant la barrière hémato-méningée, peut consécutivement déclencher des mécanismes sources de nausées et vomissements.

- Test combiné à la sécrétine et à la cholecystokinine :

Un échantillon est recueilli toutes les 15 minutes. Les paramètres mesurés sont :

- La mesure du volume d'aspiration duodénale : elle permet la mesure du débit duodénal rapporté à la masse corporelle (nourrissons jusqu'à 13 kg : $2,68 \pm 2,40$ ml/kg/45 min, enfants et adultes : $2,25 \pm 1.34$ ml/kg/45 min)

- La couleur

- Le pH

- La mesure de la concentration en bicarbonates avec une normale en moyenne < 80 meq/l chez l'adulte et l'enfant. (4 à 8 kg : 34 meq/ml (12,9 à 89) et 8 à 12 kg : 48 meq/ml (22,9 à 100 et enfants et adultes : 73 meq/ml (51,8 à 108)

- La mesure des enzymes pancréatiques comme les activités amylase, lipase, trypsine, chymotrypsine et élastase-1.

La destruction pancréatique ne se traduit pas toujours par un déficit du débit sécrétoire et, devant ces anomalies, il est impossible de différencier pancréatite chronique et cancer.

D'autres tests sont aussi très spécialisés :

- Stimulation à la sécrétine intracanalair (canal pancréatique principal).

Il y a une sédation médicamenteuse du patient. Le taux normal de bicarbonates est ≥ 130 meq/l. En cas de pancréatite chronique, ce taux est inférieur à 105 meq/l.

L'avantage est que le recueil d'une sécrétion intracanalair pancréatique n'est pas contaminée par les contenus duodénaux et gastriques.

- Des examens d'imagerie médicale peuvent être effectués sous stimulation avec la sécrétine (endoscopie, IRM) (voir chapitre VIII).

Diagnostic différentiel

Il s'agit principalement de distinguer une pancréatite chronique d'un processus cancéreux :

Le risque de développer un cancer du pancréas durant la vie (jusqu'à 70 ans) est de 40 % chez les patients avec une pancréatite chronique héréditaire. Toutes les autres formes de pancréatite chronique sont également associées à une incidence de cancer du pancréas plus élevée que dans la population générale. Des conditions de vie (alcool, tabac, nutrition) combinées à des facteurs génétiques peuvent augmenter le risque de cancer pancréatique. Notamment dans le cas des pancréatites alcooliques le risque de développer un cancer est augmenté jusqu'à 15 fois par rapport à celui de la population générale (22)

La détection précoce des cancers pancréatiques reste un défi.

Le CA 19-9 est élevé dans 80% des adénocarcinomes du pancréas, mais il est également élevé en cas d'obstruction biliaire ou de cholangite. La mutation K-ras est positive chez 90% des patients présentant un adénocarcinome du pancréas, mais ce test a peu de valeur car cette mutation est également positive en cas de pancréatite chronique.

L'imagerie non invasive n'est pas satisfaisante en termes de pancréatite chronique focale et de cancer. Certaines explorations d'imagerie médicale plus spécialisées améliorent la sensibilité de la détection de tumeurs en fonction de leur taille telle que développées dans le [chapitre VIII](#) de ce fascicule.

La mesure de l'ADN libre circulant (free cell DNA) (23) est l'objet de nombreuses investigations et de nombreuses publications. Des débats sur sa spécificité, (il marque un processus tumoral, mais actuellement ne présente pas de spécificité d'organe, notamment pour les cancers du pancréas) et sur sa sensibilité sont très animés. Ce marqueur semble cependant prometteur et assez précoce pour détecter des tumeurs de petite taille, mais il n'est pas validé pour la pratique quotidienne.

Traitement

Il peut être médical ou chirurgical

Traitement médical :

Les symptômes les plus fréquents de la pancréatite chronique sont la douleur abdominale et l'insuffisance pancréatique (exocrine puis endocrine). Un traitement précoce de la douleur et de la malabsorption améliore la qualité de vie. Le but est d'éviter aussi les calcifications et le diabète sucré.

- Pour contrôler la douleur, le traitement médical est le jeûne lors des poussées aiguës. En dehors des poussées aiguës, l'alcool est à proscrire impérativement et absolument, avec un régime normoprotéique et hypolipidique. L'utilisation d'antalgiques comme le paracétamol ou les anti-inflammatoires non-stéroïdiens voir les opiacés sont de prescription recommandée. Les médicaments antioxydants, la vitamine E, un antagoniste du récepteur de la cholecystokinine, des analogues de la somatostatine (Octréotide) améliorent la douleur (24).
- L'endoscopie thérapeutique dite endothérapie pancréatique (25) est utilisée en cas de douleur ou en présence de certaines complications de la pancréatite chronique calcifiante (kystes, fistules). Elle peut être effectuée par dilatation du canal de Wirsung (sténoses) ou pour la pose de prothèses ou extraction de calculs en complément de la lithotritie extracorporelle.

Cette endothérapie peut aussi être effectuée par drainage du canal biliaire commun.

Traitement chirurgical :

La chirurgie peut intervenir à des fins d'exérèse, de drainage, ou de dérivation.

- Médicaments :

L'insuffisance des sécrétions du pancréas exocrine se manifeste par une stéatorrhée et l'on peut administrer des extraits pancréatiques d'origine animale gastroprotégés (Créon®, Eurobiol®). On peut aussi administrer des agents antifibrogénèse.

Conclusion

La difficulté de diagnostic d'une PC repose sur des méthodes diagnostics en évolution mais encore insuffisants au début de la maladie, l'absence de modifications morphologiques pancréatiques, ou l'origine idiopathique. Devant une PC idiopathique, une recherche soigneuse des facteurs de risque et un dépistage des mutations génétiques et de pancréatite auto-immune doivent être effectuées. La différenciation entre PC et cancer pancréatique est encore difficile. Les nouvelles découvertes de la pathogenèse, l'étiologie et les nouvelles méthodes diagnostic ne permettent pas encore à l'heure actuelle une amélioration du diagnostic et du traitement de la PC. Après la pose du diagnostic, la survie à 10 ans est estimée à 69 à 80 %. Les causes du décès sont le cancer du pancréas, les complications après interventions chirurgicales et l'hémorragie digestive.

Bibliographie

- 1) Banks PA. Classification and diagnosis of chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2007 ; 42 :148-151.
- 2) Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnostic, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 682-707.
- 3) Behrman S W, Fowler E S. Pathophysiology of chronic pancreatitis. *Surg Clin N Am.* 2007 ; 87 : 1309-1324.
- 4) Stevens T, Conwell DL, Zuccaro G. Pathogenesis of chronic pancreatitis : an evidence-based review of past theories and recent developments. *Am J Gastrenterol* 2004 ; 99 : 2256-2270.
- 5) Pandol S J, Raraty M. Pathobiology of alcoholic Pancreatitis. *Pancreatology* 2007 ; 7 : 105-114.
- 6) Jin CX, Naruse S, Kitagawa M, et coll. Pancreatic stone protein of pancreatic calculi in chronic calcified pancreatitis in man. *JOP* 2002 ; 3 : 54-61.
- 7) Multigner L, Figarella C, Sarles H. Diagnosis of chronic pancreatitis by measurement of lactoferrin in duodenal juice. *Gut* 1981 ; 22 : 350-354.
- 8) Bishr Omary M, Lugea A, Lowe AW, Pandol SJ .The pancreatic stellate cell : a star on the rise in pancreatic disease. *J Clin Invest* 2007 January 2 ; 117 : 50-59.
- 9) Witt H, Apte MV, Keim V, Wilson J S. Chronic Pancreatitis : Challenges and Advances in Pathogenesis, Genetics, Diagnostic, and Therapy. *Gastroenterology* 2007 ; 132 : 1557-1573.
- 10) Wison JS, Apte MV. Role of alcohol metabolism in alcoholic pancreatitis. *Pancreas.* 2003 ; 27 : 311-315.
- 11) Wittel UA, Pandey KK, Andrianifahanana M et al. Chronic pancreatitis inflammation induced by environmental tobacco smoke inhalation in rats. *Am J Gastroenterol* 2006 ; 101 : 148-9.
- 12) Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis : An update. *J Clin Gastroenterol* 2005 ; 39 : 709-716.
- 13) Teich N, Rosendahl J, Toth M. Mossner J, Sahin-Toth M. Mutations of human cationic trypsinogen (PRSS1) and chronic pancreatitis. *Hum Mutat* 2006 ; 27 : 721-730.
- 14) Hirota M, Ohmuraya M, Baba H. Genetic background of pancreatitis. *Postgrad Med J* 2006 ; 82 : 775-778.
- 15) Sharer N, Schwarz M, Malone G et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998 ; 339 : 645-652.
- 16) Witt H, Luck W, Hennies HC et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000 ; 25 : 213-216.
- 17) Ketikoglou I, Moulakakis A. Autoimmune pancreatitis. *Dig Liver Dis* 2005 ; 37 : 211-215.
- 18) Mariani A, Testoni P A. Is acute recurrent pancreatitis a chronic disease ? *World J Gastroenterology* 2008 ; 14 : 995-998.

- 19) Hammel P. Les nouvelles causes de pancréatite chronique. Gastroenterol Clin . Biol 2002 ; 26 : B103-B113.
- 20) Lieb J G, Draganov P V. Pancreatic function testing : here to stay for the 21st century. World journal of gastroenterology 2008 May 28 ; 14(20) : 3149-3158
- 21) Levy P. Diagnostic de l'insuffisance pancréatique exocrine. Hépatogastro Mars-Avril 2002 Vol 9. n°2 123-128.
- 22) Lowenfels AB, Maisonneuve P. Risk factors for pancreatic cancer. J Cell Biochem 2005 ; 95 : 649-56.
- 23) Anker P, Mulcahy H, Chen XQ, Stroun M. Detection of circulating tumour DNA in the blood (plasma/serum) of cancer patients. Cancer Metastasis Rev 1999 ; 18 : 65-73.
- 24) Gachago C, Draganov PV. Pain management in chronic pancreatitis. World Journal of gastroenterology 2008 May ; 14(20) ; 3137-3148.
- 25) DiMagno M J, DiMagno E P. Chronic pancreatitis. Current Opinion in Gastroenterology 2005 ; 21: 544-554.

**Apport des examens
de coprologie fonctionnelle
au diagnostic
des insuffisances
pancréatiques exocrines**

**Nathalie Kapel
Laurence Barbot
Jean Gérard Gobert**

CHAPITRE VI

L'insuffisance pancréatique se définit comme un déficit de production d'enzymes pancréatiques aboutissant à une maldigestion des aliments ce qui se traduira, au plan clinique, par le développement d'une diarrhée graisseuse chronique et, au plan biologique, par l'existence d'une stéatorrhée (augmentation du débit lipidique fécal). La principale étiologie chez l'adulte de ce dysfonctionnement d'organe est la pancréatite chronique. Plus rarement, il peut être dû à un cancer de la tête du pancréas, une résection pancréatique, une mucoviscidose ou un gastrinome (par inactivation des enzymes pancréatiques). Chez l'enfant, la principale cause de l'insuffisance pancréatique chronique est la mucoviscidose.

L'insuffisance pancréatique est une affection touchant le parenchyme pancréatique, caractérisée au plan histologique par une fibrose progressive entraînant une destruction irréversible du parenchyme glandulaire ainsi que des anomalies des canaux pancréatiques (dilatations et sténoses). Si ce processus inflammatoire perdure, l'insuffisance exocrine s'aggrave, entraînant l'apparition d'une diarrhée graisseuse pouvant être responsable d'une dénutrition entraînant une perte de poids considérable. On considère que la stéatorrhée apparaît dans les pancréatites chroniques lorsque 90 % de la capacité sécrétoire pancréatique a disparu. Cette insuffisance exocrine peut s'associer, en phase ultime de la maladie, à une insuffisance endocrine (1). De même, il existe une forte prévalence de l'insuffisance pancréatique exocrine au cours des pathologies endocrines du pancréas et notamment du diabète sucré (2).

Le diagnostic de l'insuffisance pancréatique repose classiquement sur la mise en évidence d'altérations morphologiques du pancréas qui doivent faire rechercher une anomalie fonctionnelle de la sécrétion pancréatique. Le « gold standard » pour évaluer la fonction exocrine du pancréas est le tubage duodénal. La sécrétion pancréatique est stimulée par l'administration par voie intraveineuse de sécrétine ou de cholecystokinine, ou encore par l'ingestion d'un repas test. Le liquide duodénal est aspiré pour mesurer la concentration de bicarbonates, le volume et le taux d'enzymes pancréatiques. Ce test requiert une technique précise, il est long, coûteux, difficile pour le patient et non standardisé. Il n'est donc plus utilisé en routine. Aujourd'hui, une alternative diagnostique directe est possible par le dosage des enzymes pancréatiques dans les selles (élastase d'origine pancréatique et chymotrypsine) car ces enzymes sont résistantes à la protéolyse digestive et bactérienne. De plus, les examens de coprologie fonctionnelle (détermination du poids moyen frais, du pourcentage de matière sèche, une mesure du débit lipidique des 24h voire une mesure du débit azoté) ou le fécalogramme, plus complet, permettent de mettre en évidence, de typer et de quantifier la diarrhée graisseuse (3, 4, 5).

Conditions de réalisation des examens

Pour assurer leurs pertinences et permettre l'interprétation des examens de coprologie fonctionnelle, il est nécessaire de respecter scrupuleusement les conditions de recueil des selles.

Pour la réalisation des dosages d'élastase pancréatique et de l'activité chymotrypsique, un échantillon fécal sera suffisant. Bien que ces protéines soient stables pendant 1 semaine à température ambiante, il reste souhaitable de conserver les prélèvements au réfrigérateur entre + 2°C et + 8°C si le dosage est réalisé dans les 7 jours qui suivent le recueil, ou à - 20°C si le dosage est réalisé ultérieurement (6, 7). Les autres paramètres du bilan de coprologie fonctionnelle tels, la mesure du débit lipidique des 24h, et celle du débit azoté des 24h ne seront interprétables que si la totalité des selles a été recueillie durant une période donnée. Bien qu'aucune durée de recueil n'ait été validée par des études cliniques, il est habituel de recueillir les selles sur une période de 3 jours entiers consécutifs (3, 4). Une seule journée de recueil est probablement insuffisante, mais elle peut être envisagée chez les personnes présentant de faibles variations spontanées du transit et chez les jeunes enfants. La quantification des lipides pouvant être sous-estimée si le malade réduit ses ingesta, il est souhaitable, lors de la réalisation de cet examen, de se mettre en situation standardisée. Pour cela, on complètera le régime alimentaire en apportant chaque jour, en plus du régime habituel, 50 g de graisses (soit 5 plaquettes de 10 g de beurre), afin d'obtenir un apport total quotidien au moins égal à 100 g par jour de graisses. La surcharge sera débutée 3 jours avant le recueil et continuée pendant les 3 jours du recueil (3, 5). Cette surcharge ou son absence devra être spécifiée sur la demande et prise en compte dans l'interprétation des résultats.

Le recueil doit être réalisé dans des pots spécifiques qui n'auront pas à être stérile, en prenant bien soin de ne pas mélanger les selles et les urines. Les selles en totalité (24, 48 ou 72 heures), ou une aliquote obtenue après homogénéisation du prélèvement de 24 heures avec indication des débits fécaux quotidiens, seront adressées le plus rapidement possible à température ambiante au laboratoire. Les prélèvements seront stockés à 4°C si les dosages sont réalisés immédiatement ou placés à - 20°C si les dosages sont réalisés ultérieurement.

Pour tous les examens de coprologie fonctionnelle, il faudra prendre soin d'éviter, pendant les 6 jours précédant le recueil et durant la période de recueil, toutes interférences pouvant modifier l'analyse des données, qu'il s'agisse d'examen radiologiques avec opacification

digestive, de préparations pour coloscopie qui modifient l'écosystème digestif ou de prise de médicament modifiant le transit, de suppositoires, d'huile de paraffine ou de pansements intestinaux. Si cela n'est pas possible, il faudra alors respecter un délai d'au moins une semaine avant le début du recueil des selles pour éviter de travailler sur un tube digestif non stabilisé. La consommation d'oléagineux (cacahuètes, noix, noisettes, avocats) sera proscrite pendant les 3 jours précédant et les 3 jours du recueil ; très riches en graisses intracellulaires, ils interfèrent avec le dosage des lipides.

Mise en évidence d'une insuffisance pancréatique exocrine

Les tests de stimulation à la sécrétine-pancréozymine ne sont plus utilisés en routine en raison de leurs caractères invasifs. Une alternative diagnostique est aujourd'hui représentée par les dosages des enzymes pancréatiques : activité chymotrypsique et élastase. Le premier dosage proposé a concerné la détermination de l'activité chymotrypsique sur la base d'une technique colorimétrique (normale > 6U/g à 25°C) (7). Comme il s'agit d'un dosage d'activité protéolytique, le résultat sera abaissé dans les situations d'insuffisance pancréatique exocrine non traitées et se normalisera sous enzymothérapie substitutive. Plus récemment, le dosage de l'élastase 1 pancréatique a été développé par une technique de type ELISA. Il s'agit cette fois-ci d'un dosage immunologique et non d'une mesure d'activité protéolytique ce qui assure sa spécificité vis-à-vis de l'élastase provenant des polynucléaires neutrophiles et de l'enzymothérapie substitutive (normale > 200 µg/g) (6). Le résultat reflète donc exclusivement la sécrétion pancréatique résiduelle et il est insensible au traitement par enzymothérapie substitutive, seul traitement des insuffisances pancréatiques exocrines (Créon®, Eurobiol®...). Ce dosage est donc réalisé pour mettre en évidence une insuffisance pancréatique exocrine que le patient soit traité ou non. Les variations physiologiques de sécrétion de ces deux enzymes protéolytiques sont faibles d'un jour à l'autre, sauf en situation de grande diarrhée hydro-électrolytique ajoutée, provoquant une dilution exogène du prélèvement qui peut induire l'obtention d'un résultat faussement abaissé. Si la sensibilité de ces deux dosages (activité chymotrypsique et élastase fécales) est similaire pour le diagnostic des insuffisances pancréatiques exocrines sévères (avec stéatorrhée associée), de l'ordre de 80 à 100% selon les études, la sensibilité du dosage de l'élastase permet de détecter les insuffisances pancréatiques mineures sans signe fonctionnel associé, c'est-à-dire sans stéatorrhée (6, 8, 9). Une concentration abaissée de l'élastase fécale indiquera donc l'existence d'une insuffisance pancréatique exocrine. Une

concentration comprise entre 100 et 200 $\mu\text{g/g}$ reflètera une insuffisance pancréatique exocrine encore mineure alors qu'une concentration en élastase inférieure à 15 $\mu\text{g/g}$ témoignera d'une insuffisance pancréatique exocrine majeure.

La spécificité de l'activité chymotrypsique et de l'élastase pour le diagnostic de pancréatite chronique est respectivement de 73 % à 89 % et de 62 % à 96 %. Leur activité peut donc être secondairement abaissée chez des malades ayant une maladie intestinale sans insuffisance pancréatique, mais induisant un déficit transitoire en cholecystokinine de sorte qu'une valeur basse, ne permettra pas toujours d'éliminer formellement une maladie intestinale (10).

Plusieurs études ont montré que ce dosage est utilisable chez le nouveau-né dès la fin du premier mois de vie (11). Cependant, la normalisation de la fonction pancréatique exocrine peut être retardée, de même que sa dégradation. Il faut donc rester prudent dans l'interprétation de ce marqueur chez les nourrissons car un diagnostic précoce de l'insuffisance pancréatique est fondamental dans cette situation afin de proposer le plus rapidement possible une prise en charge thérapeutique par enzymothérapie substitutive. Une seule mesure de l'élastase ne permet pas toujours d'exclure ou de poser définitivement le diagnostic d'insuffisance pancréatique dans cette population et un prélèvement de contrôle dosé à distance peut être nécessaire (12). Dans cette situation comme dans d'autres, il ne faut pas hésiter à dialoguer avec le clinicien.

Chez des patients atteints d'insuffisance pancréatique exocrine et traités par enzymothérapie substitutive, le dosage concomitant des lipides et de l'activité chymotrypsique fécaux, permet d'évaluer l'effet et l'observance des traitements puisque l'activité chymotrypsique fécale se normalise en cas d'enzymothérapie substitutive efficace, ce qui n'est pas le cas pour l'élastase dont le dosage est spécifique de l'élastase humaine (3).

Mise en évidence de la diarrhée de maldigestion

Les lipides retrouvés dans les selles sont presque uniquement d'origine alimentaire. De plus, la plupart des graisses alimentaires n'est pas métabolisée par les bactéries coliques, contrairement aux glucides et aux protéines. La mesure du débit lipidique des 24 heures, à la recherche d'une stéatorrhée, sera donc réalisée à titre diagnostique ou de suivi thérapeutique afin de caractériser et de quantifier les syndromes de maldigestion liés à un dysfonctionnement endoluminal (insuffisances pancréatiques exocrines au premier rang des-

quelles la pancréatite chronique d'origine alcoolique chez l'adulte et la mucoviscidose chez l'enfant, cholestase, fistule biliaire ...), mais aussi les syndromes de malabsorption liés à des anomalies pariétales de l'intestin grêle (maladie cœliaque, sprue tropicale, hypogammaglobulinémie commune variable, maladie de Whipple, infiltration ou inflammation de la lamina propria...). La mesure de la stéatorrhée est donc l'examen de base de la Coprologie Fonctionnelle pour mettre en évidence une atteinte organique à type maldigestion ou de malabsorption au cours des diarrhées chroniques. À l'inverse, on estime que seul 40 à 70% des protéines intraluminales proviennent de l'alimentation, le reste étant d'origine endogène (enzymes et glycoprotéines des sécrétions salivaires, gastriques, pancréatiques, intestinales ou biliaires; desquamation cellulaire intestinale ; voire exsudation de protéines plasmatiques vers la lumière intestinale). La mesure de l'excrétion azotée fécale permettra l'établissement d'un bilan azoté ce qui pourra être utile pour compléter l'exploration de la fonction digestive car absorptions lipidique et azotée peuvent être dissociées (13).

Le dosage des lipides dans les selles est réalisé soit par une technique titrimétrique (méthode de van de Kamer), soit par une technique gravimétrique (méthode de Jeejeebhoy) après extraction des lipides. Celui de l'azote est réalisé après minéralisation du prélèvement par la technique de Kjedahl ou par une technique de détection de l'azote minéral par catharométrie ou par chimioluminescence.

Toute l'activité de Coprologie Fonctionnelle est soumise à une démarche d'assurance qualité, préparatoire à la future accréditation et tous les examens effectués sont soumis à un contrôle de qualité (14).

Si les critères nécessaires à une bonne interprétation de l'examen sont respectés (apports lipidiques d'au moins 100g/24h), le débit lipidique fécal de l'adulte doit normalement être compris entre 2 et 6 g/24 heures. On admet qu'un débit lipidique supérieur à 7 g par jour est pathologique : on parle alors de stéatorrhée. Le diagnostic d'un syndrome de malabsorption ou de maldigestion est donc porté lorsque le débit lipidique est supérieur à 7g/24h (3, 4, 12). Il ne faut cependant pas oublier qu'il peut exister des stéatorrhées modérées par entraînement avec des débits qui ne dépassent pas 14g/24h au cours de certaines diarrhées motrices idiopathiques ou sécrétoires (15). Dans le cadre d'un régime occidental classique, la valeur normale de l'excrétion azotée fécale est comprise entre 0,8 et 2 g/24 heures chez l'adulte. L'augmentation du débit azoté (appelée également azotorrhée, à partir de laquelle il est possible de calculer la créatorrhée) est en général associée à celle du débit lipidique (stéatorrhée) en cas de maldigestion ou de malabsorption.

Devant une diarrhée graisseuse, c'est l'analyse microscopique de la qualité de la digestion des éléments figurés fécaux d'origine alimentaire qui permettra de contribuer au diagnostic différentiel des syndromes de maldigestion et de malabsorption (16). Ainsi, la présence de triglycérides à chaîne longue coloré par le Soudan III et le réactif de Bailanger et de fibres musculaires mal digérées, sera en faveur d'une maldigestion alors que la présence d'acide gras en quantité importante visualisée en microscopie à polarisation, associée à l'absence de triglycérides à chaîne longue avec des fibres musculaires bien digérés, sera en faveur d'une malabsorption d'origine pariétale. Cette observation microscopique permettra aussi d'identifier les lipides intracellulaires provenant de l'ingestion d'oléagineux, à l'origine d'une surestimation du débit lipidique. De plus l'éventuelle observation microscopique de produits d'opacification, de médicaments, d'excipients de suppositoires, d'huile de paraffine, de pansements intestinaux, concrétise la démarche thérapeutique du patient, sécurise les résultats et enrichit le dialogue clinico-biologique.

Les examens de coprologie fonctionnelle vont donc permettre d'identifier la diarrhée graisseuse et de suivre ultérieurement l'efficacité de la prise en charge thérapeutique. Le compte rendu devra fournir un commentaire qui sera la synthèse de l'ensemble des résultats avec si possible la prise en compte des données suivantes : le contexte clinique et chirurgical du patient ; sa thérapeutique ; son type d'alimentation (17).

Conclusion

Dans le contexte d'une pathologie à diagnostic essentiellement clinique et morphologique, le tubage duodénal avec analyse des sécrétions pancréatiques est resté pendant longtemps le « gold standard » de l'analyse biologique pour de nombreux praticiens. Cependant, ces investigations sont longues, coûteuses, difficiles et ne peuvent être utilisées chez les jeunes enfants car invasives. Le développement de marqueurs fécaux non invasifs (élastase pancréatique et activité chymotrypsique) représente aujourd'hui un progrès significatif dans le diagnostic direct de l'insuffisance pancréatique exocrine.

À ce bilan diagnostique, les analyses de coprologie fonctionnelle avec mesure de la stéatorrhée et de la créatorrhée/azotorrhée et de l'activité chymotrypsique, ou le fécalogramme, vont permettre une évaluation objective des pertes digestives et de l'efficacité de la prise en charge thérapeutique afin d'accompagner le clinicien dans sa stratégie d'exploration et de suivi des patients. L'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES)

recommande donc la prescription conjointe des graisses et de l'élastase fécales dans le but de savoir si une stéatorrhée est d'origine pancréatique, lorsque le tableau clinique n'est pas suffisamment évocateur ainsi que le dosage de l'activité chymotrypsique pour évaluer l'observance du traitement (3).

Bibliographie

- 1) Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*. 1995 ; 332 : 1482-90.
- 2) Hardt PD, Hauenschild A, Nalop J, Marzeion AM, Jaeger C, Teichmann J, Bretzel RG, Hollenhorst M, Kloer HU, S2453112/S2453113 Study group. High prevalence of exocrine pancreatic insufficiency in diabetes mellitus. A multicenter study screening fecal elastase 1 concentrations in 1,021 diabetic patients. *Pancreatology* 2003 ; 3 : 395-402.
- 3) Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Indications des examens de selles chez l'adulte. *Gastroenterol Clin Biol* 2003 ; 27 : 627-642.
- 4) Fine KD, Schiller LR. AGA technical review on the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1464-86.
- 5) Trouilloud I., Peyrin-Biroulet L., Bigard M.-A. Conduite à tenir devant une diarrhée chronique. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gastro-entérologie, 9-001-B-50, 2009.
- 6) Stein J, Jung M, Sziegoleit A, Zeuzem S, Caspary WF, Lembcke B. Immunoreactive elastase 1 : clinical evaluation of a new non invasive test of pancreatic function. *Clin Chem* 1996 ; 42 : 222-226.
- 7) Del Mar E.G., Largman C., Brodrick J.W., Geokas M.C., A sensitive new substrate for chymotrypsin, *Anal Biochem*, 1979 ; 99 : 316-320.
- 8) Carroccio A, Verghi F, Santini B, Lucidi V, Iacono G, Cavataio F et al. Diagnostic accuracy of fecal elastase 1 assay in patients with pancreatic maldigestion or intestinal malabsorption. A collaborative study of the Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology. *Dig Dis Sci* 2001; 46 :1335-42.
- 9) Gullo L, Ventrucci M, Tomassetti P, Migliori M, Pezzilli R. Fecal elastase 1 determination in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1999 ; 44 : 210-3.
- 10) David-Henriau L, Bui S, Molinari I, Montaudon D, Lamireau T. Intérêt pratique du dosage de l'élastase-1 fécale chez l'enfant : comparaison au dosage de la chymotrypsine fécale. *Arch pediatr* 2005 ; 12 : 1221-1225.
- 11) Campeotto F, Kapel N, Kalach N, Razafimahefa H, Castela F, Barbot L, Soulaines P, Dehan M, Gobert JG, Dupont C. Low levels of pancreatic elastase 1 in stools of preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002 ; 86 : F198-F199.

- 12) Benahmed N, Manene D, Barbot L, Kapel N. Dosage de l'élastase fécale d'origine pancréatique chez les nourrissons. *Ann Biol Clin* 2008 ; 66 : 549-552.
- 13) Modigliani R, Bonnet J. Syndrome de malabsorption de l'adulte. In : Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2000 : 157-69.
- 14) Gobert J.G., Benoit M.O., Cazalet C., Savel J. Mise au point d'un contrôle de qualité en coprologie fonctionnelle. *Ann. Biol. Clin.*, 1979, 37, 114-115.
- 15) Fine KD, Fordtran JS. The effect of diarrhea on fecal fat excretion. *Gastroenterology* 1992 ; 102 : 1936-1939.
- 16) Sautier C. Etude qualitative des fèces. In : Olivier HR, *Traité de biologie appliquée – Tome V : les explorations fonctionnelles de l'appareil digestif et du foie*. Maloine SA Eds, Paris, 1973, 151-169.
- 17) Décision du 1^{er} juillet 2008 de l'Union nationale des caisses d'assurance maladie relative à la liste des actes et prestations pris en charge par l'assurance maladie. JO 25 novembre 2008.

**Imagerie médicale
pancréatique**
Benoît Dupas

CHAPITRE VII

L'exploration par l'imagerie médicale des pathologies pancréatiques inflammatoires et tumorales a bénéficié ces dernières années des progrès de l'imagerie multimodalités associant les informations morphologiques du scanner, de l'IRM et de l'écho-endoscopie mais aussi fonctionnelles scintigraphiques avec le SPECT-CT et la tomographie par émission de positrons (TEP). Toute exploration pancréatique doit s'intégrer dans le contexte clinico-biologique, que ce soit pour les diagnostics positif et étiologique ou pour les bilans de gravité et d'extension et ainsi se comprendre dans une démarche pluridisciplinaire. La maladie pancréatique est révélée le plus souvent par des signes cliniques d'apparition plus ou moins brutale, sous forme de douleurs abdominales isolées ou associées à un ictère, plus rarement et en raison des progrès de l'imagerie en coupe (échographie, scanner, IRM) de façon fortuite sous forme de tumeurs solides (en particulier les tumeurs endocrines) ou kystiques, chez des patients asymptomatiques.

Les maladies inflammatoires du pancréas

La pancréatite aiguë

En l'absence de preuve histologique dans la plupart des cas, le diagnostic de pancréatite aiguë est effectué devant un ensemble d'arguments cliniques, biologiques et d'imagerie médicale [1]. La conférence de consensus de 2001 a établi les critères diagnostiques positifs de la pancréatite aiguë associant une douleur pancréatique aiguë typique et une élévation de la lipasémie au-dessus de trois fois la valeur supérieure de la normale [2], le dosage de la lipase étant plus sensible et spécifique que celui de l'amylase (cette démarche a été confirmée par la HAS en juillet 2009). Les lésions histologiques de la pancréatite aiguë varient du simple œdème interstitiel jusqu'à la nécrose pancréatique et du tissu adjacent, plus ou moins associés à des lésions hémorragiques.

Le diagnostic positif de pancréatite aiguë par l'imagerie

Selon les recommandations de la conférence de consensus de 2001, le scanner est l'examen de référence pour l'exploration des pancréatites aiguës.

Dans un contexte de douleurs abdominales, en cas d'incertitude diagnostique, le scanner permettra d'affirmer l'origine pancréatique d'une douleur abdominale aiguë en éliminant une perforation digestive ou une occlusion intestinale atypique. La sensibilité de 77 à 92%,

la spécificité supérieure à 95% [3-5] restent meilleures que celles de l'échographie souvent difficile dans un contexte de douleurs abdominales aiguës associées à un iléus réflexe. Toutefois, l'échographie permettra dans le bilan initial de mettre en évidence une éventuelle lithiase vésiculaire et/ou cholédocienne, une dilatation ou non des voies biliaires intra-hépatiques.

Si les critères cliniques et biologiques ont permis un diagnostic de certitude de pancréatite aiguë, le diagnostic de l'évaluation de la gravité de la pancréatite par scanner sera effectué seulement 48 à 72 heures après le début des symptômes. Le scanner positive l'atteinte du parenchyme pancréatique sous forme d'une augmentation de volume segmentaire ou diffuse avec un aspect de délobulation, sous forme d'hyperdensités spontanées, témoins de lésions hémorragiques avant injection de produit de contraste ou sous forme de zones d'hypodensités focales ou diffuses du parenchyme pancréatique non vascularisé visibles après injection et correspondant à des zones de nécrose glandulaire. Le scanner permet également d'évaluer les espaces péri-pancréatiques dont l'atteinte varie d'une simple infiltration de la graisse péri-pancréatique jusqu'aux coulées de nécrose et infiltration des fascias péritonéaux.

À la phase initiale de la maladie, l'IRM est indiquée en seconde intention, en particulier en cas d'insuffisance rénale et dans l'évaluation d'une migration lithiasique dans la voie biliaire principale dans l'objectif d'une éventuelle sphinctérotomie endoscopique thérapeutique.

La classification pronostique et les critères morphologiques de gravité

Les pancréatites aiguës bénignes ou œdémateuses restent les plus fréquentes sous forme de symptômes et de lésions histologiques modérés. Chez 10 à 20% des patients, la pancréatite aiguë est sévère, en rapport avec une nécrose glandulaire dont la gravité est établie selon des critères cliniques et radiologiques. Les scores de Ranson et d'Imrie sont les scores biocliniques les plus couramment utilisés. Le scanner est l'examen de référence pour l'évaluation morphologique de la gravité d'une pancréatite aiguë, il évalue l'atteinte parenchymateuse et l'inflammation péri-pancréatique (Fig.1-2) : cette gravité peut être quantifiée par le score de Balthazar en 5 grades de A à E. S'y associe une évaluation de la nécrose pancréatique avec un score à 3 niveaux Le score de sévérité scanographique est corrélé à la morbi-mortalité : pour un score inférieur à 3, la mortalité est de 3%, la morbidité de 8%. Pour un score supérieur à 7, la mortalité est de 17%, la morbidité de 92% [6-8].

Figure 1 : Pancréatite aiguë biliaire : bilan scanographique à 24 heures (avec injection de produit de contraste iodé). Hypodensité céphalo-isthmique en rapport avec une nécrose pancréatique (grande flèche) associée à une coulée de nécrose liquidienne le long du fascia para-rénal antérieur droit (petite flèche). Noter la lithiase vésiculaire hyperdense.



Figure 2 : Pancréatite aiguë alcoolique : scanner à la phase portale après injection de produit de contraste : œdème diffus hypodense de tout le pancréas hypertrophié avec infiltration œdémateuse péri-pancréatique et épanchement intrapéritonéal de la grande cavité



Le diagnostic étiologique

Les pancréatites alcooliques et biliaires sont les plus fréquentes et représentent 80% des étiologies des pancréatites aiguës dans des proportions similaires [1,9]. L'échographie, le scanner et l'IRM objectivent une stéatose hépatique, une dysmorphie hépatique et/ou des signes d'hypertension portale d'origine alcoolique. L'échographie est très sensible pour le diagnostic de lithiase vésiculaire et l'IRM pour la migration lithiasique dans la voie biliaire principale. L'écho-endoscopie reste toutefois l'examen d'imagerie le plus performant pour affirmer l'origine biliaire d'une pancréatite aiguë et sera réalisée précocement après le début d'une pancréatite.

Les pancréatites aiguës non alcooliques non biliaires : les pancréatites aiguës secondaires à une hyperlipidémie ou une hypercalcémie sont diagnostiquées grâce aux examens biologiques et les pancréatites obstructives d'origine tumorale sont diagnostiquées par le

scanner et/ou l'IRM. Parmi les causes tumorales, la pancréatite est plus souvent due à l'obstruction du canal pancréatique principal par la tumeur elle-même : adénocarcinome pancréatique (2 à 4 % de pancréatite révélatrice), tumeur intracanalair papillaire et mucineuse, ampullome vaterien. La preuve histologique peut être apportée par une ponction sous écho-endoscopie. Les examens biologiques comprendront la recherche systématique d'une élévation des marqueurs tumoraux (CA19-9, ACE, recherche de la mutation du Ki-ras dans le suc pancréatique).

Apport de la radiologie interventionnelle

Au cours des pancréatites aiguës sévères, la réalisation de scanners souvent répétée chez des patients hospitalisés en réanimation chirurgicale mettra en évidence des complications plus ou moins graves : coulées de nécrose pancréatique surinfectée (ponction exploratrice et prélèvement à visée bactériologique), pseudo-kyste, abcès pancréatique, complications vasculaires artérielles (faux anévrisme rompu dans un pseudo-kyste), thrombose veineuse spléno-portale. Les techniques de radiologie interventionnelle permettront de drainer des collections intra-abdominales (Fig.3), d'emboliser par cathétérisme hyper-sélectif les artères responsables de complications hémorragiques.

Figure 3 : Drainage percutané d'une collection surinfectée de l'arrière-cavité des épiploons à 15 jours d'une pancréatite aiguë compliquée et fébrile



La pancréatite chronique

Le diagnostic de pancréatite chronique est fondé sur la détection d'anomalies fonctionnelles ou morphologiques du pancréas : à la phase précoce de la maladie, les tests fonctionnels portant sur des prélèvements pathologiques sont plus précis que l'imagerie mais difficiles à mettre en œuvre, invasifs et mal tolérés par le patient. La méthode la plus pré-

cise nécessite une intubation duodénale avec recueil et analyse du liquide pancréatique. La plupart des centres ont abandonné cette technique directe longue et invasive, peu reproductible. D'autres méthodes plus simples consistent à mesurer la concentration fécale en élastase-1, diminuée et inférieure à 200 µg/g dans les pancréatites chroniques mais peu sensibles dans les formes débutantes et minimales qui ne présentent pas d'insuffisance exocrine [10].

La pancréatite chronique est caractérisée morphologiquement par une fibrose diffuse ou focale, avec constitution de calcifications parenchymateuses et/ou canalaire, associées à des altérations des canaux pancréatiques de différents degrés dont la classification morphologique était définie en 1983 au symposium de Cambridge [11] à partir des résultats de la cholangio-pancréatographie rétrograde per-endoscopique. Mais cette méthode invasive soumise à une grande variabilité inter-observateur dans l'interprétation des signes de pancréatite chronique, manque de spécificité pour le diagnostic précoce, peut provoquer des pancréatites aiguës, est abandonnée actuellement pour le diagnostic.

Depuis, le scanner et la cholangio-pancréatographie IRM (CPRM) se sont imposés comme alternatives non invasives de routine dans le diagnostic initial et les complications des pancréatites chroniques, apportant des informations à la fois morphologiques et fonctionnelles. L'apport de l'imagerie métabolique avec le TEP scanner constitue un moyen supplémentaire pour le diagnostic toujours difficile des transformations malignes des pancréatites chroniques évoluées, en particulier familiales. La limitation majeure de l'imagerie réside dans l'impossibilité de détecter une pancréatite chronique débutante ou de différencier le degré de sévérité, bien que la présentation clinique soit en faveur de ce diagnostic devant une douleur abdominale chronique.

La conduite diagnostique à tenir doit tenir compte du mode de survenue clinique : pancréatite chronique alcoolique la plus fréquente, pancréatite chronique familiale avec les difficultés de diagnostic précoce, pancréatite auto-immune de forme diffuse ou focale, pancréatite chronique obstructive sur tumeur qu'il faut savoir démasquer, pancréatite chronique au cours de la mucoviscidose. Toutes ces formes de pancréatite chronique présentent des modes évolutifs différents, avec des prises en charge thérapeutiques adaptées à chaque contexte étiologique

Pancréatite chronique de diagnostic facile : apport de l'imagerie morphologique

Ce sont des formes modérées à sévères qui ont la caractéristique commune de présenter

des anomalies canales du canal pancréatique principal et des canaux secondaires, associées à des signes de fibrose parenchymateuse et à des calcifications parenchymateuses et intra-canales. Cette maladie inflammatoire entraîne la destruction progressive et irréversible du pancréas aboutissant à une insuffisance exocrine et endocrine. Le scanner et l'IRM assurent facilement le diagnostic initial et le suivi évolutif de la maladie, émaillés de complications nécessitant parfois des gestes de radiologie interventionnelle.

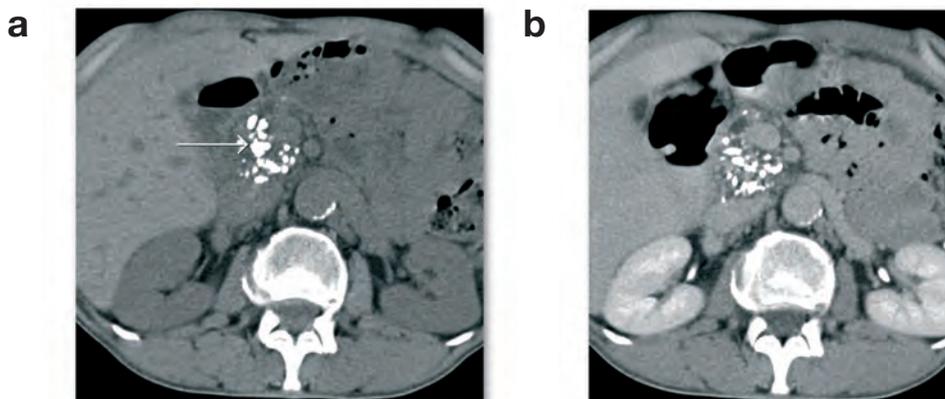
La fibrose se traduit soit par une atrophie, soit par l'élargissement diffus ou focal de la glande avec constitution de masses inflammatoires, en particulier au niveau de la tête du pancréas [12]. Elle s'accompagne de modifications du signal en IRM : hyposignal en T1 Fat Sat avec une sensibilité de 92% et une spécificité de 50%, critères qualitatifs dont la corrélation histologique n'est pas parfaitement établie. En écho-endoscopie, la fibrose est à l'origine d'un aspect macrolobulaire dont la description est opérateur-dépendante.

Les calcifications parenchymateuses (Fig. 4) sont visibles dans 20 à 30% des pancréatites chroniques au cours des trois premières années diagnostiques initiales, dans 85% à 15 ans d'évolution. C'est un signe pathognomonique dont le diagnostic est scannographique, échographique et écho-endoscopique.

Figure 4 : Pancréatite chronique calcifiante

a - scanner avant injection : calcifications disséminées dans la tête du pancréas

b - scanner après injection à la phase tardive : visualisation du canal pancréatique principal dilaté en amont de la masse fibreuse et calcifiée de la tête du pancréas

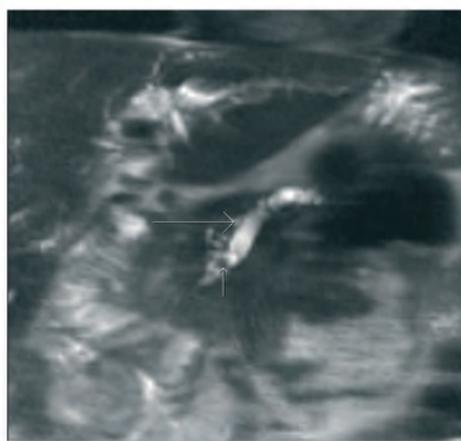


Les anomalies canales pancréatiques et biliaires sont mieux analysées par la CPRM (Fig. 5), standard de référence non invasif de l'imagerie canalaire : dilatations, sténoses, irrégularités, calculs, obstructions du canal principal et des canaux secondaires. La sténose de la voie biliaire principale au sein d'une masse inflammatoire céphalique s'accompagne d'une dilatation d'amont avec ou sans lithiase. Dans les formes avancées de pancréatite chronique, la sensibilité du scanner est de 75-80% avec une spécificité de 90%. La

CPRM est supérieure au scanner pour la détection des sténoses du canal pancréatique et de la voie biliaire principale, met en évidence des calcifications intra-canales mais les calcifications parenchymateuses ne sont pas détectables en IRM.

Le diagnostic de l'atteinte canalaire est également facile en écho-endoscopie [13], sensible à 90% et spécifique à 85%. La combinaison de l'écho-endoscopie et de la CPRM augmente la sensibilité et la spécificité globales pour le diagnostic de pancréatite chronique, ces deux méthodes étant complémentaires entre-elles.

Figure 5 : Pancréatite chronique familiale. IRM en séquence HASTE frontale : dilatation du canal pancréatique principal et des canaux collatéraux (grande flèche). Noter la lacune hypointense intraluminaire correspondant à un calcul intracanalair (petite flèche).



Les pancréatites chroniques de diagnostic difficile : apport de l'imagerie fonctionnelle

Ce sont les pancréatites chroniques débutantes et les formes minimales à modérées quelle que soit l'étiologie : éthylique la plus fréquente, familiale, auto-immune. Associée à l'imagerie morphologique, c'est dans ces formes difficiles que l'imagerie fonctionnelle va apporter une valeur parfois déterminante et désormais utilisable en routine. En effet, le diagnostic de pancréatite chronique est difficile chez des patients présentant des signes cliniques de pancréatite avec douleurs abdominales à répétition associées à une augmentation des enzymes pancréatiques (amylase, lipase), en l'absence d'anomalie morphologique pancréatique évidente au scanner et à l'écho-endoscopie. Ces formes révélées avant le développement de l'insuffisance exocrine et endocrine correspondent aux formes minimales de la classification de Cambridge.

La diminution de la perfusion pancréatique liée à des altérations focales de la microcirculation et l'augmentation de la pression interstitielle au cours de la pancréatite chronique

sont fonction du degré histologique de la fibrose d'où l'intérêt des acquisitions dynamiques du scanner et de l'IRM après injection du produit de contraste à la phase initiale de la maladie [14,15]. Ceci se traduit par un wash-in plus lent et un wash-out retardé après injection dont la fiabilité et la faisabilité restent à prouver en acquisition de routine dans la mesure où l'obtention des paramètres quantitatifs reste complexe avec toutefois une sensibilité de 92% et une spécificité de 75% pour les pancréatites chroniques débutantes.

L'IRM avec injection intraveineuse de Sécrétine [16,17] : en France, l'obtention de Sécrétine- Secrelux®- est soumise à une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) obtenue de l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS). La Sécrétine est une hormone sécrétée par la muqueuse duodénale qui stimule la sécrétion bicarbonatée du pancréas dans les canaux pancréatiques, augmente le tonus du sphincter d'Oddi pendant 5 minutes, inhibant le relargage dans le duodénum : ceci augmente le contenu du volume liquidien absolu intracanalair et remplit les canaux secondaires collabés physiologiquement. La Sécrétine permet de détecter les anomalies fonctionnelles de la pancréatite chronique : l'IRM de diffusion avant et après Sécrétine a fait l'objet d'études ayant démontré la sensibilisation de l'IRM dans le diagnostic des pancréatites chroniques débutantes et modérées. Sur le plan fonctionnel, la stimulation de la sécrétion exocrine après Sécrétine se traduit en CPRM par l'évaluation qualitative du remplissage liquidien du duodénum avec un score établi par Matos [18] : ce score est le témoin d'une diminution du remplissage duodénal chez les patients porteurs d'une pancréatite chronique.

Enfin la CPRM dynamique, après injection intraveineuse de Sécrétine, permet d'obtenir une meilleure étude anatomique grâce à la dilatation des canaux pancréatiques et facilite la détection de modifications canalaies minimales au cours des pancréatites chroniques non mises en évidence sur une CPRM classique sans injection de Sécrétine.

Formes particulières de pancréatites chroniques

La pancréatite auto-immune (PAI)

C'est une entité distincte des autres formes de pancréatite chronique qui s'exprime par des signes de pancréatite aiguë ou de pancréatite chronique parfois associés à un ictère.

Elle est caractérisée par une infiltration lymphoplasmocytaire et peut être associée à d'autres maladies auto-immunes incluant les voies biliaires (cholangite sclérosante), les reins, le rétropéritoine (fibrose rétropéritonéale), les glandes salivaires (syndrome de Goujerot Sjögren). L'élévation inconstante des IgG4 constitue le meilleur marqueur biologique. Il est

important de porter le diagnostic de pancréatite auto-immune car le traitement par corticothérapie d'au moins 4 semaines est efficace évitant ainsi une chirurgie inutile. La pancréatite auto-immune revêt deux formes, diffuse ou focale pseudo-tumorale [19,20].

Dans la forme focale, la pancréatite auto-immune est difficile à différencier d'un adénocarcinome, 6% des patients subissent une pancréatectomie pour suspicion de cancer. L'imagerie permet d'autre part de diagnostiquer et d'évaluer la réponse au traitement.

Dans la forme diffuse typique, le scanner et l'IRM montrent une augmentation de volume global d'un pancréas délobulé dont le rehaussement est retardé, hypodense à la phase artérielle et à la phase portale avec prise de contraste progressive à la phase tardive. Le canal pancréatique principal a un diamètre rétréci de façon diffuse ou focale, classiquement il n'y a pas de dilatation significative du canal pancréatique principal au cours de la pancréatite auto-immune. Au niveau de la voie biliaire principale, la sténose inflammatoire intra-pancréatique régulière avec une prise de contraste pariétale et une dilatation d'amont est visible dans près de 80% des pancréatites auto-immunes.

Le diagnostic différentiel des masses pseudo-tumorales peut être résolu grâce à la ponction à l'aiguille fine sous écho-endoscopie.

La pancréatite chronique héréditaire (PCH)

La PCH est due à une mutation autosomique dominante du trypsinogène cationique et constitue un facteur de risque d'adénocarcinome pancréatique. A la phase de début, les calcifications ne sont pas visibles au scanner alors que la CPRM peut détecter des lacunes intra-canalaires dues aux « plugs » protéiques, hypointenses, en particulier chez les jeunes patients asymptomatiques. Le risque relatif de développer un cancer chez les patients atteints de pancréatite chronique commune est multiplié par 15 à 20 et par 50 à 60 pour les formes héréditaires. Le rôle de l'imagerie réside donc dans le dépistage du cancer pancréatique dans les formes familiales [21].

Les complications de la pancréatite chronique

Le scanner reste l'examen diagnostique des complications, parfois complété par la CPRM : ce sont les pseudo-kystes, les complications biliaires (lithiase, sténose inflammatoire avec dilatation d'amont, angiocholite, abcès du foie), les complications vasculaires (thrombose veineuse, spléno et iléo-portale avec hypertension portale segmentaire, pseudo-anévrisme

artériel), les fistules avec ascite et épanchement pleural, les complications spléniques (pseudo-kyste, hématome, rupture), la pancréatite du sillon (dystrophie kystique sur pancréas aberrant).

La difficulté majeure est constituée par le cancer sur pancréatite chronique : les foyers adénocarcinomateux sont difficiles à détecter au sein des remaniements de la pancréatite chronique que ce soit par scanner ou IRM. La TEP pourrait contribuer au diagnostic d'adénocarcinome sur pancréatite chronique par la mesure de la SUV mettant en évidence des degrés différents d'hyperfixation du traceur [22], avec toutefois des faux positifs.

L'écho-endoscopie complémentaire dans le diagnostic des formes débutantes, permet la ponction à l'aiguille fine des masses pancréatiques suspectes dont l'indication peut être portée par la positivité de la TEP.

Les tumeurs pancréatiques

Les tumeurs solides sont plus fréquentes que les tumeurs kystiques du pancréas et l'adénocarcinome pancréatique représente 80% des tumeurs solides du pancréas. Toutefois, du fait du nombre croissant d'examens scanographiques et d'IRM, les lésions kystiques du pancréas sont de plus en plus souvent diagnostiquées de façon fortuite chez des patients asymptomatiques posant ainsi le problème de la conduite à tenir devant ces lésions.

Les tumeurs solides

La résection chirurgicale est le seul traitement curatif d'une tumeur primitive du pancréas à la condition que la tumeur n'envahisse pas les vaisseaux, en particulier les artères et en l'absence de métastases hépatiques, pulmonaires ou péritonéales. L'adénocarcinome pancréatique demeure une tumeur de très mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 5%, en effet dans 80% des cas la tumeur est non résécable au moment du diagnostic [23], le bilan d'opérabilité est capital et le scanner y participe au premier rang. L'imagerie a un triple objectif : le diagnostic positif d'une masse pancréatique, le bilan d'extension pré-thérapeutique, et la surveillance après traitement qu'il soit chirurgical ou médical dans la mesure où des thérapeutiques néo-adjuvantes, adjuvantes et palliatives se sont développées ces dernières années. L'imagerie permet également d'effectuer des ponctions guidées sous écho-endoscopie ou sous scanner, indispensable pour un diagnostic histologique précis avant une décision thérapeutique, en particulier non chirurgicale. Ces

ponctions sont importantes, en particulier pour les tumeurs endocrines pancréatiques et les autres tumeurs pancréatiques non exocrines et non endocrines représentées par les métastases et les lymphomes. L'imagerie permet enfin de diagnostiquer et de surveiller des lésions pré-cancéreuses représentées par les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas, les cystadénomes mucineux et les tumeurs pseudo-papillaires et solides.

Modalités d'imagerie

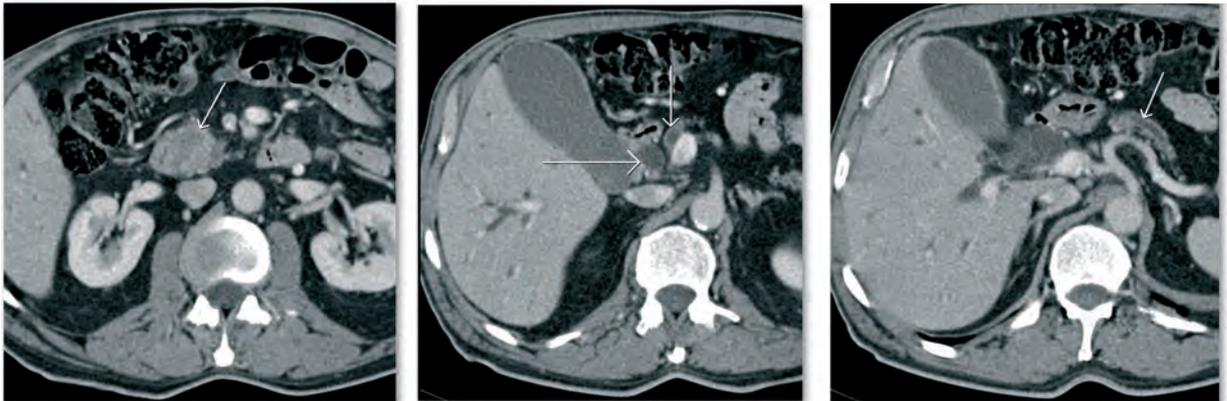
Devant un syndrome douloureux épigastrique associé à un ictère, l'échographie demeure l'examen de première intention avec une bonne spécificité à 90% pour les tumeurs pancréatiques supérieures à 2 cm permettant un diagnostic positif [1], mettant en évidence une dilatation bicanalaire des voies biliaires du canal pancréatique principal (Fig.6). L'étude par doppler analyse également la perméabilité vasculaire, en particulier de l'axe spléno-portal et iléo-portal. Le scanner est l'examen de référence pour le diagnostic positif et le bilan d'extension en précisant les critères de non résecabilité. L'IRM, dont la résolution spatiale est inférieure à celle du scanner, a une très bonne résolution en contraste et apporte une bonne imagerie canalaire biliaire et pancréatique mais aussi une bonne évaluation vasculaire grâce au progrès des séquences spécifiques d'angio-IRM. L'écho-endoscopie est réservée aux indications de ponction guidée. La TEP au 18-FDG désormais accessible dans la plupart des centres est complémentaire du scanner et s'impose de plus en plus dans le bilan d'extension pré-thérapeutique. Tous ces examens d'imagerie sont donc complémentaires, l'essentiel étant d'obtenir un maximum d'informations dans le but d'un traitement chirurgical curatif, sachant que la résection chirurgicale curative n'est réalisable que chez 5 à 22% des patients seulement.

Figure 6 : Adénocarcinome de la tête du pancréas : Ictère d'apparition brutale depuis 3 jours sans douleur ni fièvre chez un homme de 55 ans.

a - masse hypodense de 30 mm de la tête du pancréas

b - dilatation des voies biliaires intra-hépatiques, du canal hépatique commun (grande flèche horizontale) et du canal pancréatique principal (flèche verticale). La dilatation bicanalaire est située en amont de la masse tumorale obstructive.

c - atrophie corporéo-caudale en amont de la masse tumorale céphalique avec dilatation du canal pancréatique principal



a

b

c

Définition et localisation d'une tumeur pancréatique

- Les tumeurs de la tête du pancréas sont situées à droite du bord gauche de la veine mésentérique supérieure, l'uncus pancréatique est considéré comme appartenant à la tête du pancréas.
- Les tumeurs de l'isthme et du corps se situent entre le bord gauche de la veine mésentérique supérieure et le bord gauche de l'aorte.
- Les tumeurs de la queue du pancréas sont situées entre le bord gauche de l'aorte et le hile de la rate.

Bilan d'extension de l'adénocarcinome pancréatique : classification TNM

Lorsque la résection chirurgicale curative est réalisable, le taux de survie globale à 5 ans est de 10 à 20% en association avec les thérapeutiques adjuvantes. Les études ont montré que les patients avec des tumeurs diagnostiquées à moins de 2 cm de diamètre, ont un taux de survie à 5 ans de 30%, il est donc impératif de détecter ces tumeurs de petite taille. Grâce aux progrès de la chirurgie, le taux de mortalité des duodéno-pancréatectomies est inférieur à 5% mais la morbidité post-opératoire varie de 30 à 50% [23]. L'objectif

du bilan pré-opératoire est donc de distinguer les patients potentiellement résécables des patients non résécables afin d'éviter des procédures chirurgicales inutiles dans la mesure où seule la résection complète (R0) donne un bénéfice en terme de survie. La résécabilité est conditionnée par l'absence de métastase et d'envahissement artériel au niveau du tronc cœliaque ou de l'artère mésentérique supérieure et par la perméabilité de la confluence veineuse mésentéricoporte. Les patients dont la tumeur envahit partiellement la veine mésentérique supérieure peuvent être considérés comme résécables en fonction de la morphologie du patient et la longueur de l'atteinte veineuse. L'envahissement local des structures veineuses est retrouvé chez près de 33% des patients porteurs d'adénocarcinome pancréatique.

Bilan diagnostique d'une tumeur pancréatique

La tumeur pancréatique : la sensibilité de détection par le scanner de l'adénocarcinome pancréatique est élevée, estimée de 89 à 97% [24]. Les signes indirects de détection prennent toute leur importance pour suspecter la présence d'une tumeur : dilatation de la voie biliaire principale et/ou du canal pancréatique, atrophie distale du parenchyme pancréatique, interruption brutale et dilatation d'amont du canal pancréatique. La cholangio-pancréatographie IRM visualise parfaitement l'obstruction canalaire pancréatique.

Les signes d'invasion vasculaire [25] : le scanner détermine les critères d'envahissement artériel classant la tumeur en T4. Ce sont l'effacement de la graisse péri-artérielle, la contiguïté de la tumeur par rapport aux vaisseaux, l'irrégularité des parois vasculaires, les anomalies de calibre jusqu'à l'occlusion complète des vaisseaux, l'encerclement de l'artère par la tumeur au-delà de l'hémi-circonférence. Ces critères réunis ont une sensibilité à 79% et une très bonne spécificité proche de 100% évitant ainsi une exploration chirurgicale inutile. Le bilan sera effectué à la recherche de métastases hépatiques et péritonéales, plus rarement pulmonaires. Toutefois, des métastases hépatiques sous-capsulaires et/ ou inférieures à 1 cm sont découvertes chez 20% des patients en per-opératoire [24], non détectables à l'imagerie. L'identification pré-opératoire des métastases ganglionnaires est difficile, le critère de taille n'est pas discriminant et l'existence d'adénomégalies ne contre-indique pas l'exérèse chirurgicale.

L'examen histopathologique post-opératoire confirmera la nature de la tumeur, l'envahissement ou non des ganglions péri-pancréatiques et des structures adjacentes, et précisera

si la résection a été effectuée en zone saine (R0) ou si la marge de résection est en zone microscopiquement envahie (R1) ou zone macroscopiquement envahie (R2).

En résumé, la classification TNM du pancréas :

T1 : limitée au pancréas, inférieure ou égale à 2 cm,

T2 : limitée au pancréas, supérieure à 2 cm,

T3 : au-delà du pancréas,

T4 : pédicule cœliaque ou artère mésentérique supérieure envahi,

N1 : envahissement ganglionnaire régional,

M : métastase.

Les tumeurs endocrines pancréatiques

Elles sont rares (moins de 5% des tumeurs pancréatiques) [26], et constituent une population hétérogène de tumeurs présentant des caractéristiques fonctionnelles communes, notamment la surexpression des récepteurs de la Somatostatine. Le diagnostic de tumeur sécrétante est établi grâce aux examens biologiques, en particulier quand la lésion est de petite taille. Les tumeurs endocrines sont le plus souvent sporadiques mais peuvent s'inscrire dans un contexte familial : néoplasie endocrinienne multiple de type 1 ou 2 (NEM 1 – 2), neurofibromatose de type 1 (NF1), maladie de Von Hippel Lindau (VHL), sclérose tubéreuse de Bourneville.

Ces tumeurs qui possèdent des marqueurs spécifiques sont désormais mieux caractérisées grâce aux techniques d'immuno-histochimie qui ont fait évoluer leur classification OMS. Le développement des méthodes d'imagerie, y compris l'écho-endoscopie, augmente l'incidence des découvertes fortuites de ces tumeurs. La prise en charge diagnostique et thérapeutique des tumeurs endocrines pancréatiques, dont le classement pronostique est complexe, multidisciplinaire.

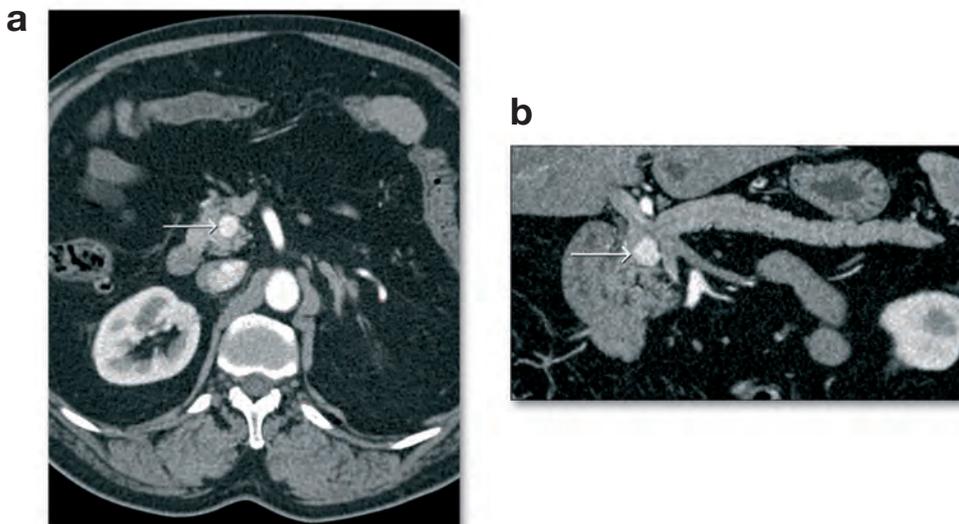
Les tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles ne sont pas différenciables histologiquement, mais le type de peptide produit est détecté par l'analyse immuno-histochimique. Les tumeurs endocrines pancréatiques produisent et secrètent toutes des hormones mais à des degrés variables et sont classées en tumeurs fonctionnelles et non fonctionnelles sur la base de critères cliniques et biologiques.

L'insulinome ([Fig. 7](#)) et le gastrinome sont les deux tumeurs fonctionnelles les plus fréquentes,

responsables d'un syndrome endocrinien permettant de les détecter précocement, ceci explique probablement leur petite taille lors du diagnostic initial. D'autres types de tumeurs fonctionnelles sont plus rares : le glucagonome, le VIPome (tumeur vaso-active intestinale) et le somatostatinoïde. Encore plus rares sont les tumeurs sécrétant de l'ACTH, le somatolibéromo sécrétant de la GH, les tumeurs avec syndrome carcinoïde et enfin les tumeurs avec hypercalcémie.

Figure 7 : Insulinome : Hypoglycémie organique chez un homme de 45 ans.

a - scanner en coupes axiales à la phase artérielle visualisant une petite tumeur hypervascularisée caractéristique d'une tumeur endocrine correspondant à un insulinome de 13 mm de diamètre
b - reconstructions multiplanaires précisant les rapports de la tumeur avec le système porte et sa topographie exacte sur le versant médial de la tête du pancréas



Les tumeurs non fonctionnelles, représentent plus de 50% des tumeurs endocrines pancréatiques et sont révélées par un syndrome tumoral de compression avec douleurs abdominales ou par des métastases hépatiques mises en évidence à l'échographie ou au scanner. Certaines sont de découvertes fortuites à l'imagerie mais plus souvent diagnostiquées à un stade tardif mesurant plus de 5 cm. Elles peuvent s'accompagner d'une élévation de la chromogranine A, marqueur général des tumeurs endocrines, sans effet biologique.

L'échographie de contraste est en plein essor ces dernières années dans les centres de référence à la fois pour la détection des tumeurs primitives et l'extension métastatique hépatique mais reste encore une technique opérateur-dépendante. Le scanner demeure toutefois l'examen principal, il permet de faire un bilan complet thoraco-abdomino-pelvien. La détection et la localisation des tumeurs endocrines pancréatiques inférieures à 2 cm restent un challenge pour l'imagerie.

Il s'agit le plus souvent de tumeurs hypervascularisées. La sensibilité globale de détection pré-opératoire des tumeurs endocrines pancréatiques par scanner est de 80%, en IRM de 85% pour les tumeurs de 2 cm ou moins [27,28].

L'écho-endoscopie reste essentielle dans la détection des tumeurs invisibles au scanner et/ou à l'IRM. Cet examen est considéré comme la référence [29] dans la détection des tumeurs fonctionnelles de petite taille. Sa sensibilité globale est estimée à 82-94%. Pour les tumeurs pancréatiques inférieures à 2 cm avec une sensibilité à 88%, l'écho-endoscopie est supérieure au scanner, à l'IRM et à la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine. La ponction à l'aiguille fine sous écho-endoscopie doit être réalisée en cas de doute diagnostique sur une tumeur non fonctionnelle [30]. Le rendement de la ponction sous écho-endoscopie est supérieur à la ponction sous scanner pour le diagnostic cytologique et pour l'étude immuno-histochimique.

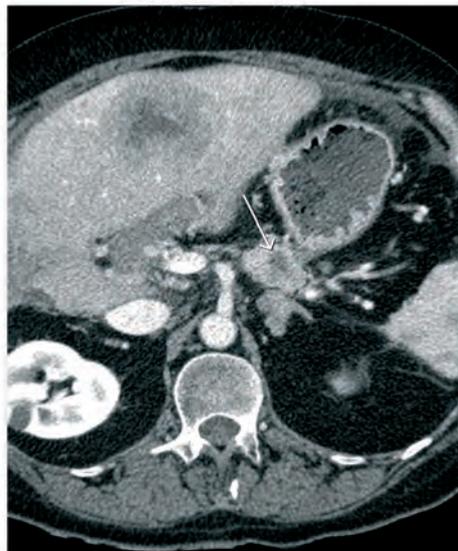
L'imagerie fonctionnelle scintigraphique : la scintigraphie des récepteurs de la somatostatine (Octréoscan®) est une technique d'imagerie fonctionnelle corps entier permettant non seulement de détecter la tumeur primitive mais également les différents sites métastatiques avec une résolution de 1 cm de diamètre [31]. La possibilité de disposer d'images de fusion par le SPECT-CT combine les imageries anatomiques et fonctionnelles avec une meilleure localisation des tumeurs, une meilleure spécificité, une meilleure détection des récurrences tumorales et des métastases avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 80%. La tomographie par émission de positrons au 18FDG (TEP-FDG) malgré son rôle grandissant en oncologie ne joue pas un rôle majeur dans le diagnostic des tumeurs endocrines pancréatiques car il s'agit de tumeurs bien différenciées, de croissance lente, d'activité métabolique faible. En revanche s'il s'agit de tumeurs plus agressives, peu différenciées moins susceptibles de posséder des récepteurs de la somatostatine, la sensibilité de la TEP-FDG augmente et devient supérieure à l'Octréoscan® avec une valeur pronostique ajoutée [32].

L'échographie per-opératoire est essentielle dans la détection des petites tumeurs pancréatiques non détectées avant l'intervention, particulièrement dans les insulinomes et dans la recherche de tumeurs multiples. Mais malgré les progrès du bilan morphologique, près de 10% des tumeurs endocrines pancréatiques primitives ne sont pas localisées par les explorations pré-opératoires. Ce sont le plus souvent des lésions inférieures à 1 cm rencontrées au cours des formes multiples de microadénomes pancréatiques dans les NEM 1.

Les tumeurs endocrines pancréatiques de découverte fortuite : ce sont des tumeurs sans syndrome fonctionnel apparent, découvertes lors de l'exploration d'une autre pathologie. Le plus souvent il s'agit de lésions de moins de 2 cm, solides ou kystiques. En pratique, devant une tumeur pancréatique de découverte fortuite de moins de 2 cm, hypervasculaire, sans expression clinique, sans retentissement canalaire, sans antécédent de cancer du rein ni contexte familial, un avis endocrinologique s'impose (dosage de la chromogranine A, du glucagon, du polypeptide P, des marqueurs tumoraux ACE, CA19-9) [33]. Si l'Octréoscan® est positif, il s'agit d'une tumeur endocrine. Devant la même tumeur solide hypervasculaire mais non fixante sur l'Octréoscan®, la microbiopsie sous écho-endoscopie s'impose.

Le bilan d'extension des tumeurs endocrines pancréatiques recherchera des métastases hépatiques les plus fréquentes, ganglionnaires, abdominales, médiastinales, osseuses ou pulmonaires. L'association métastases hépatiques (Fig.8) et ganglions abdominaux est spécifique des tumeurs endocrines pancréatiques. La taille de la tumeur primitive n'est pas corrélée au potentiel métastatique. La mise en évidence de métastases hépatiques constitue l'objectif initial en raison de leur fréquence et de leur valeur pronostique dans 60 à 75% des tumeurs endocrines bien différenciées.

Figure 8 : NEM 1 : Chez un patient de 55 ans avec métastases hépatiques secondaires à une tumeur endocrine primitive corporelle pancréatique (flèche) mise en évidence sur le scanner après injection.



Les autres tumeurs : métastases et lymphomes

Les métastases pancréatiques peuvent se développer à partir de tumeurs primitives du rein, du poumon, du sein, du côlon, de la peau. Le scanner a une contribution prépondérante dans le diagnostic des métastases pancréatiques : les métastases du cancer du rein sont hypervascularisées et très hyperdenses à la phase artérielle et parenchymateuse. Toutefois, l'aspect des métastases pancréatiques sur le scanner n'est pas suffisamment spécifique pour établir un diagnostic d'origine, le contexte clinique et biologique est essentiel, le diagnostic de certitude est apporté par la ponction guidée sous écho-endoscopie ou sous scanner. Le pronostic de métastases pancréatiques des cancers du rein qui surviennent très tardivement est meilleur que celui des autres métastases, fait discuter un traitement chirurgical d'exérèse susceptible d'apporter une survie prolongée.

Le lymphome pancréatique primitif est une entité rare des lymphomes B non hodgkinien. L'incidence augmente à 5% chez les patients porteurs du VIH. Il faut y penser devant une masse pancréatique car le traitement et le pronostic diffèrent significativement de ceux de l'adénocarcinome pancréatique. Cette masse est généralement détectée à l'échographie sous forme d'une volumineuse lésion homogène hypoéchogène dont le diagnostic sera assuré par la ponction guidée, évitant ainsi la chirurgie puisque la chimiothérapie constitue le traitement du lymphome pancréatique.

Les lésions kystiques pancréatiques

Devant la découverte d'une lésion kystique de la région pancréatique qu'elle soit symptomatique ou non, unique ou multiple, le challenge diagnostique consiste à répondre à plusieurs questions qui détermineront la conduite à tenir : peut-on affirmer l'origine pancréatique ? quel retentissement canalaire pancréatique ou biliaire et loco-régional ? peut-il s'agir d'un pseudo-kyste ? la lésion kystique présente-t-elle des signes de dégénérescence maligne potentielle ? Les moyens d'imagerie sont complémentaires entre eux, mais aucun n'a une valeur prédictive négative de 100% pour le potentiel dégénératif [34]. La ponction du liquide sous écho-endoscopie pour analyse biochimique et cytologique est souvent indispensable avant une décision d'exérèse chirurgicale en particulier s'il s'agit d'une lésion de petite taille inférieure à 2-3 cm. Tout algorithme décisionnel diagnostique et thérapeutique sera soumis à une confrontation multidisciplinaire, intégrant aux critères morphologiques et biochimiques, le contexte clinique, c'est-à-dire l'âge du patient, les facteurs de risque déterminant l'opérabilité et les limites d'une surveillance par imagerie. Les

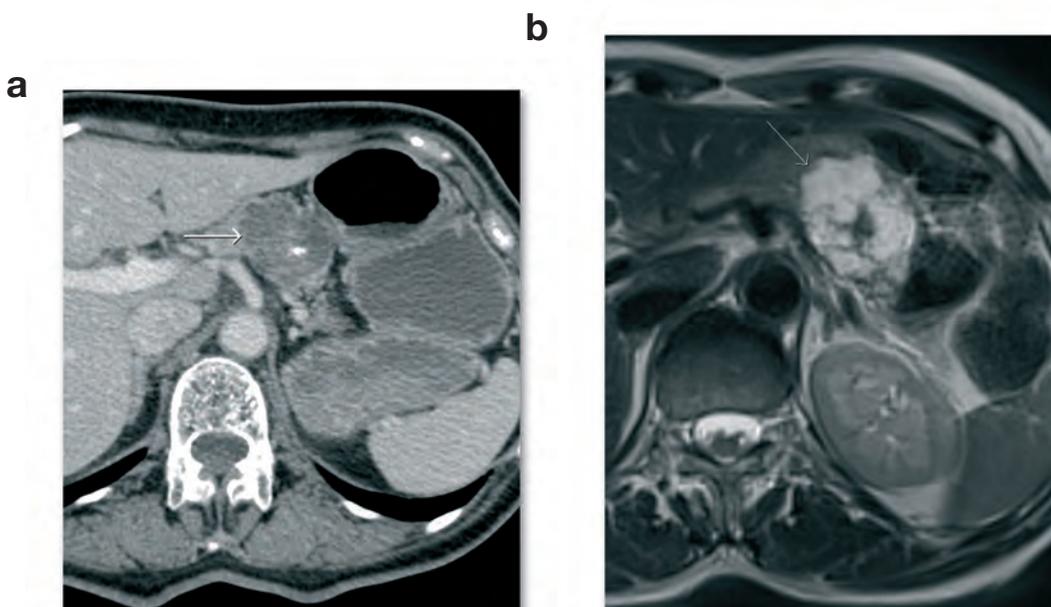
lésions kystiques pancréatiques, en dehors du pseudo-kyste, sont dominées par les cystadénomes bénins et malins qui totalisent 80% des tumeurs kystiques pancréatiques [35]. Grâce aux progrès de l'imagerie, ces lésions sont de plus en plus souvent détectées chez des patients asymptomatiques avec une incidence évaluée à 25% dans une série autopsique avec présence d'un carcinome in situ dans 3,4% des cas [36]. Leur pronostic est meilleur que celui de l'adénocarcinome canalaire du pancréas, ils sont habituellement guéris par la résection chirurgicale. Parmi les tumeurs d'origine épithéliale, les cystadénomes séreux et mucineux, les tumeurs intra-canales papillaires et mucineuses sont les plus fréquentes.

Le cystadénome séreux microkystique typique [37,38], lésion bénigne, est composé de multiples kystes de 0,2 à 2 cm (Fig.9). Au scanner, la prise de contraste est caractéristique, associée à une cicatrice centrale, l'IRM affirme le contenu liquidien et localise la lésion par rapport au canal pancréatique sans communication apparente. Les critères de l'écho-endoscopie et l'analyse du liquide kystique après ponction à l'aiguille fine permettent de distinguer les cystadénomes séreux macrokystiques des cystadénomes mucineux. La valeur de l'ACE inférieure à 5 ng/ml dans le liquide de ponction serait spécifique à 100% du cystadénome séreux [39].

Figure 9 : Cystadénome séreux typique : Chez une femme de 42 ans

a - scanner après injection à la phase portale : calcification centrale d'une lésion kystique multiloculaire mesurant 40 mm de diamètre, confirmée par l'écho-endoscopie.

b - IRM en séquence T2 affirmant la nature liquidienne avec l'hyperintensité des microkystes. Noter la zone centrale hypointense correspondant à la calcification visible au scanner.



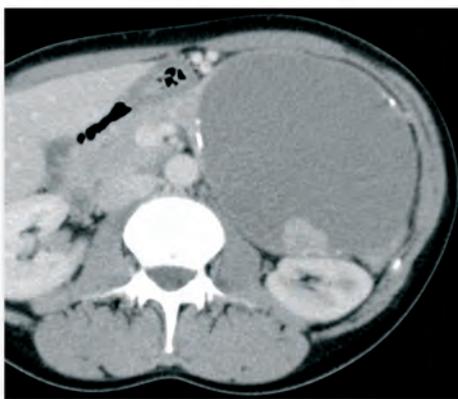
Le cystadénome mucineux (Fig.10), le plus souvent macrokystique, supérieur à 2 cm, uniloculaire, regroupe les formes bénignes et celles avec dysplasie modérée ou borderline [40-42]. Ces lésions sont considérées comme potentiellement malignes. Au scanner les calcifications pariétales périphériques et/ou curvilignes sont caractéristiques. L'IRM confirme le caractère liquidien et permet de mieux détecter des végétations intra-kystiques. En écho-endoscopie, la combinaison d'une paroi kystique épaisse et l'absence de microkyste a une sensibilité de 100% et une spécificité de 78% pour le diagnostic de cystadénome mucineux. L'exclusion certaine de la malignité est impossible sur les seuls critères de l'imagerie et l'analyse biochimique du liquide de ponction intra-kystique sous écho-endoscopie est utile au diagnostic lorsque le taux d'ACE est supérieur à 5 ng/ml avec une spécificité proche de 100% pour des taux de 300 à 400 ng/ml. En revanche, le CA19-9 intra-kystique n'est pas marqueur discriminant pour le diagnostic d'une tumeur kystique du pancréas. De même la présence ou non de mucine dans la lésion ne permet pas de différencier si c'est un adénome séreux ou un adénome mucineux. Les cystadénomes mucineux peuvent être confondus avec un pseudo-kyste à contenu nécrotico-hémorragique. Le pronostic après résection pancréatique d'un cystadénocarcinome mucineux est meilleur que celui des adénocarcinomes pancréatiques avec un taux de survie supérieur à 50%.

Figure 10 : Cystadénome mucineux dégénéré : Chez une femme de 35 ans présentant des douleurs abdominales associées à une masse palpable depuis un mois.

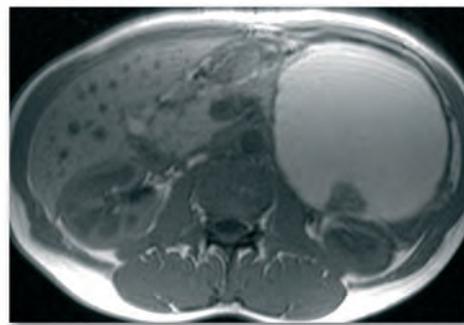
a - scanner : volumineuse masse de 10 cm corporéo-caudale pancréatique avec calcifications pariétales et végétation tumorale intra-kystique hyperdense après injection

b - IRM en séquence axiale T2 superposable aux données scanographiques.

a



b

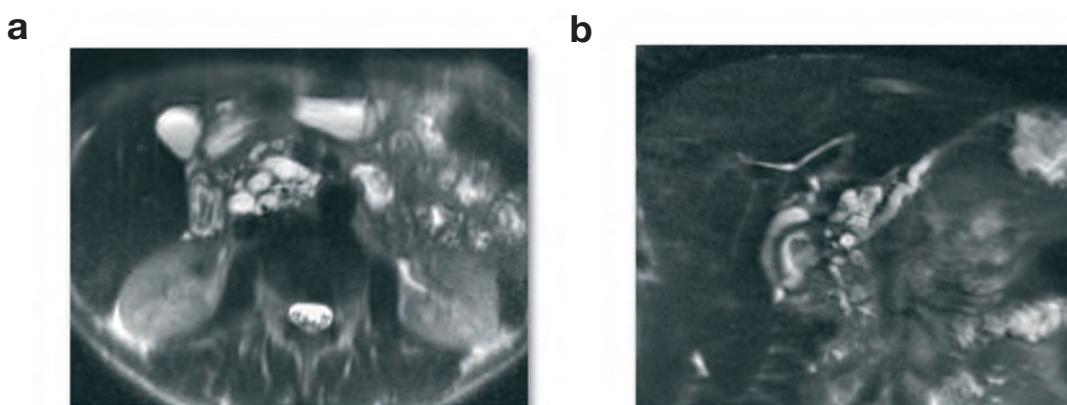


Les tumeurs intra-canaliaires papillaires et mucineuses du pancréas (TIPMP) sont révélées par une dilatation des canaux pancréatiques [43]. La cholangio-pancréatographie IRM est l'examen de référence pour cette maladie pancréatique canalaire (Fig.11), avec une sensibilité de 100% et une spécificité de 94%. Au cours de la surveillance de ces lésions, l'imagerie a pour objectif de détecter des signes de dégénérescence (diamètre du canal principal supérieur à 10 mm, nodule mural supérieur à 10 mm, dilatation kystique supérieure à 3 cm, épaissement pariétal supérieur à 5 mm). Toute suspicion de dégénérescence doit porter l'indication d'une ponction guidée sous écho-endoscopie en vue d'une indication chirurgicale.

Figure 11 : Tumeur intracanaléaire papillaire et mucineuse du pancréas (TIPMP)

a - IRM en coupe axiale T2 mettant en évidence des lésions microkystiques communicantes de la tête du pancréas car certaines sont tubulaires évoquant une dilatation des canaux collatéraux.

b - séquence HASTE frontale : dilatation du canal pancréatique principal associé à la dilatation des canaux collatéraux, confirmant le diagnostic d'une TIPMP de type mixte.



Les autres tumeurs kystiques du pancréas sont plus rares : tumeur pseudo-papillaire et solide [44], tératome mature, tumeur à cellules géantes, adénocarcinome mucineux kystique, pancréatoblastome.

Certains principes sont désormais admis dans l'approche diagnostique et thérapeutique de ces lésions kystiques pancréatiques [45-47] :

- La plupart des séries rapportent les limites de toutes les techniques d'imagerie morphologique, y compris de l'écho-endoscopie, dans les aptitudes de la caractérisation des lésions kystiques pancréatiques.

- La découverte de petits kystes, 2-3 cm, chez le sujet âgé n'est pas rare et peut correspondre à de simples kystes épithéliaux sans potentiel malin pouvant s'apparenter à la découverte de kystes sains dans d'autres organes (foie, reins).
- Les critères classiques des cystadénomes séreux microkystiques avec calcification centrale ne sont mis en évidence que dans un faible pourcentage des cas. Certains cystadénomes séreux (10-15%) sont composés d'un kyste simple, uniloculaire, ressemblant à un cystadénome mucineux ou à un pseudo-kyste non compliqué, mais le plus souvent ils sont lobulés. D'autres types de cystadénomes séreux restent difficiles à différencier d'une TIPMP type collatéral.
- Toutes les lésions kystiques ne doivent pas être réséquées même si elles sont potentiellement résécables : c'est le cas chez un patient asymptomatique, avec une lésion de découverte fortuite sans critère de malignité évident dont les résultats du liquide de ponction sous écho-endoscopie éliminent un cystadénome mucineux (taux d'ACE inférieur à 5 ng/ml). La surveillance par imagerie peut être envisagée, cette lésion peut rester stable plusieurs années bien qu'aucun consensus sur le rythme des moyens d'imagerie médicale ne soit encore établi concernant la surveillance.

Eléments du diagnostic clinique des lésions kystiques du pancréas de découverte fortuite :

- L'incidence des incidentalomes kystiques du pancréas se situe entre 35 et 40% (avec une réserve liée au biais du recrutement des séries chirurgicales).
- La découverte d'un incidentalome kystique concerne plus souvent les femmes (60-80%).
- Les tumeurs kystiques mucineuses (cystadénome mucineux et TIPMP) représentent 30 à 55% des lésions kystiques asymptomatiques donc à potentiel malin.
- La proportion des pseudo-kystes parmi les incidentalomes kystiques est inférieure à 5%.
- Un bilan biologique adapté constitue une référence pour le suivi : marqueurs tumoraux sériques (ACE, CA19-9, chromogranine A), amylasémie, lipasémie, CRP.

Bibliographie

- 1) Lévy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Traité de pancréatologie clinique. Flammarion Médecine-Sciences. Paris, 2005.
- 2) ANAES. Pancréatite aiguë. Conférence de Consensus. Paris 2001. Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 177-92.
- 3) Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, Ranson JH. Acute pancreatitis : value of CT in establishing prognosis. Radiology 1990 ; 174 : 331-336.
- 4) Bradley EL 3rd, Murphy F, Ferguson C. Prediction of pancreatic necrosis by dynamic pancréatography. Ann Surg 1989 ; 210 : 495-503 ; discussion : 503-504.
- 5) Johnson CD, Stephens DH, Sarr MG. CT of acute pancreatitis : correlation between lack of contrast enhancement and pancreatic necrosis. AJR 1991 ; 156 : 93-95.
- 6) Balthazar EJ. Acute pancreatitis : assessment of severity with clinical and CT evaluation. Radiology 2002 : 223 ; 603-13.
- 7) Maury E, Lecesne R. Comment et à quel moment établir la gravité d'une pancréatite aiguë ? Gastroenterol Clin Biol 2001 : 25 : 1S169-82.
- 8) Balthazar EJ. CT diagnosis and staging of acute pancreatitis. Radiol Clin North Am 1989 ; 27 : 19-37.
- 9) Barthet M. Comment poser le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? Gastroenterol Clin Biol 2001 ; 25 : 1S121S17.
- 10) Lieb JG, Draganov PV. Pancreatic function testing : Here to stay for the 21st century. World J Gastroenterol 2008 ; 14 : 3149-3158.
- 11) Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. Gut 1984 ; 25 : 756-9.
- 12) Miller FH, Keppke AL, Wadhwa A, Ly JN, Dalal K, KamlerVA. MRI of pancreatitis and its complications : part 2, chronic pancreatitis. Am J Roentgenol 2004 ; 183 : 1645-1652.
- 13) Kaul V, Catalano MF. EUS and chronic pancreatitis: seeing is believing ? Gastrointest Endosc 2007 ; 66 : 510-512.
- 14) Bize PE, Platon A, Becker CD, Poletti PA. Perfusion measurement in acute pancreatitis using dynamic perfusion MDCT. Am J Roentgenol 2006 ; 186 : 114-118.
- 15) Coenegrachts K, Van Steenberghe W, De Keyzer F et al. J Magn Reson Imaging 2004 ; 20 : 990-997.
- 16) Akisik MF, Sandra Segaran K, Aisen AA, Maglinte DT, Sherman S, Lehman GA. Dynamic secretin-enhanced MR Cholangiopancreatography. Radiographics 2006 ; 26 : 655-677.
- 17) Sugiyama M, Haradome H, Atomi Y. Magnetic resonance imaging for diagnosing chronic pancreatitis. J Gastroenterol 2007 ; 42 : 108-112.
- 18) Matos C, Metens T, Deviere J et al. Pancreatic duct : morphologic and functional evaluation with dynamic MR pancreatography after secretin stimulation. Radiology 1997 ; 203 : 435-441.

- 19) Bodily KD, Takahashi N, Fletcher JG et al. Autoimmune pancreatitis : pancreatic and extrapancreatic imaging findings. Am J Roentgenol 2009 ; 1092 : 431-437.
- 20) Kawamoto S ; Siegelman SS, Hruban RH, Fishman EK. Lymphoplasmocytic sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis): evaluation with multidetector CT. Radiographics 2008 ; 28 : 157-170.
- 21) Rebours V, Boutron-Ruault MC, Fere C et al. Taux d'incidence standardisé de l'adénocarcinome pancréatique au cours de la pancréatite chronique héréditaire (PCH). Communication orale. SNFGE 20 mars 2006.
- 22) Van Kouwen MC, Jansen JB, Van Gour H, de Castro S, Oyen WJ, Drenth JP. FDG-PET is able to detect pancreatic carcinoma in chronic pancreatitis. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2005 ; 32 : 399-404.
- 23) Baulieux J, Delpero JR. Surgical treatment of pancreatic cancer: curative resections. Ann Chir 2000 ; 125 : 609-617.
- 24) Valls C, Andia E, Sanchez A et al. Dual-phase helical CT of pancreatic adenocarcinoma : assessment of resectability before surgery. AJR 2002. 178 : 821-826.
- 25) Horton KM, Fishman EK. Multidetector CT angiography of pancreatic carcinoma : part 1, evaluation of arterial involvement. AJR 2002 ; 178 : 827-831.
- 26) Thomas RM, Sobin LH. Gastrointestinal cancer. Cancer 1995 ; 75 : 154-70.
- 27) Horton KM, Hruban RH, Yeo C, Fishman EK. Multi-detector row CT of pancreatic islet cell tumors. Radiographics 2006 ; 26 : 453-64.
- 28) Ichikawa T, Peterson MS, Federle MP, Baron RL, Haradone H, Kawamori Y et al. Islet cell tumor of the pancreas : biphasic CT versus MR imaging in tumor detection. Radiology 2000 ; 216 : 163-71.
- 29) Thomas-Marques L, Murat A, Delemer B, Penfornis A, Cardot-Bauters C Baudin E et al. Prospective endoscopic ultrasonographic evaluation of the frequency of nonfunctioning pancreaticoduodenal endocrine tumors in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. Am J Gastroenterol 2006 ; 101 : 266-73.
- 30) Jhala D, Eloubeidi M, Chhieng DC, Frost A, Eltorum IA, Roberson J et al. Fine needle aspiration biopsy of the islet cell tumor of pancreas : a comparaison between computerized axial tomography and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration biopsy. Ann Diagn Pathol 2002 ; 6 : 106-12.
- 31) Kumbasar B, Kamel IR, Tekes A, Eng J, Fishman EK, Wahl RL. Imaging of neuroendocrine tumors : accuracy of helical CT versus SRS. Abdom Imaging 2004 ; 29 : 696-702.
- 32) Kalra MK, Maher MM, Boland GW, Saini S, Fishman AJ. Correlation of positron emission tomography and CT in evaluating pancreatic tumors : technical and clinical implications. AJR 2003 ; 181 : 387-93.
- 33) Baudin E, Degorce F. Méthodologie et utilisation du dosage de la Chromogranine A en biologie clinique. Medecine/sciences 2001 ; 17 : 438-47.
- 34) Napoléon B, Lefort C. Lésions kystiques pancréatiques de découverte fortuite. Gastroenterol Clin Biol 2007 ; 31 : 210-215.

- 35) Le Borgne J, de Calan L, Partensky C. Les tumeurs kystiques du pancréas. Paris, Arnette, 1997.
- 36) Kimura W, Nagai H, Kuroda A, Muto T, Esaki Y. Analysis of small cystic lesions of the pancreas. *Int J Pancreatol* 1995 ; 18 : 197-206.
- 37) Yeh HC, Stancato-Pasik A, Shapiro RS. Microcystic features at US : a nonspecific sign for microcystic adenomas of the pancreas. *Radiographics* 2001; 21: 1455-1461.
- 38) Khurana B, Mortelé KJ, Glickman j et al. Macrocystic serous adenoma of the pancreas : radiologic-pathologic correlation. *Am J Roentgenol* 2003 ; 181 : 119-123.
- 39) O'Toole D, Palazzo L, Hammel P et al. Macrocystic pancreatic cystadenoma. The role of EUS and cyst fluid analysis in distinguishing mucinous and serous lesions. *Gastrointest Endosc* 2004 ; 59 : 823-9.
- 40) Demos TC, Posniak HV, Harmath C. Cystic lesions of the pancreas. *Am J Roentgenol* 2002 ; 179 : 1375-88.
- 41) Procacci C, Biasiutti C, Carbognin G et al. Characterization of cystic tumors of the pancreas : CT accuracy. *J Comput Assist Tomogr* 1999 ; 23 : 906-12.
- 42) Sahani DV, Kadavigere R, Saokar A et al. Cystic pancreatic lesions : a simple imaging-based classification system for guiding management. *Radiographics* 2005 ; 25 : 1471-1484.
- 43) Taouli B, Vilgrain V, Vullierme MP et al. Intraductal papillary mucinous tumors of the pancreas : helical CT with histopathologic correlation. *Radiology* 2000 ; 217 : 757-64.
- 44) Choi JY, Kim MJ, Kim JH. Solid pseudopapillary tumor of the pancreas: typical and atypical manifestations. *Am J Roentgenol* 2006 ; 187 : 178-186.
- 45) Sahani DV, Saokar A, Hahn PF et al. Pancreatic cysts 3 cm or smaller : How aggressive should treatment be ? *Radiology* 2006 ; 238 : 912-919.
- 46) Katz DS, Friedel DM, Kho D et al. Relative accuracy of CT and MRI for characterization of cystic pancreatic masses. *Am J Roentgenol* 2007 ; 189 : 657-661.
- 47) Visser BC, Yeh BM, Qayyum A et al. Characterization of cystic pancreatic masses : relative accuracy of CT and MR. *Am J Roentgenol* 2007 ; 189 : 648-656.

La mucoviscidose

D. Feldmann

A. Conte

R. Couderc

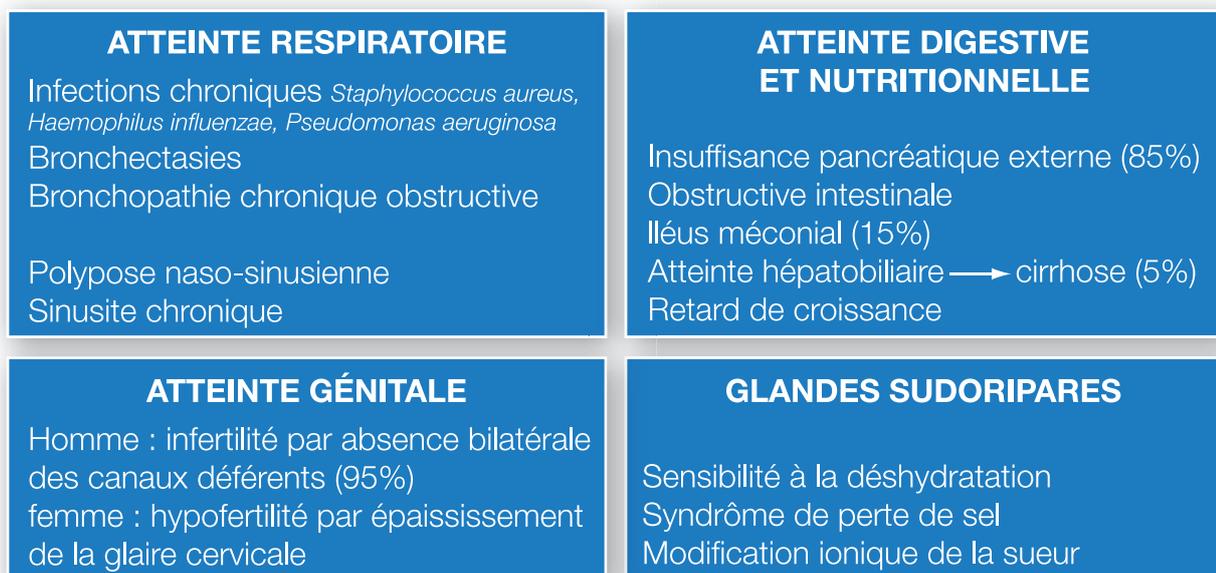
CHAPITRE VIII

La mucoviscidose est une maladie héréditaire fréquente dans les populations caucasiennes et se transmettant suivant un mode récessif. Sa fréquence en France est de 1/4387 naissances avec des variations régionales importantes (de 1/2460 dans l'île de la Réunion à 1/6760 en Midi-Pyrénées) d'après les données récentes du dépistage néonatal (Roussey *et al*, 2009). Lors de la description de la maladie en 1938, l'espérance de vie d'un nouveau né atteint n'était que de quelques semaines, elle est maintenant passée en moyenne à 37 ans (O'Sullivan *et al*, 2009) et pourrait dépasser ce chiffre dans les prochaines années si les espoirs dus aux nouveaux traitements se concrétisent.

Une avancée fondamentale dans la connaissance de la maladie a été la découverte du gène et donc de la protéine responsable de la maladie (Kerem *et al*, 1989). La protéine « Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) » est exprimée dans les cellules épithéliales de nombreux organes dont le pancréas, les canaux biliaires, le tube digestif, les voies respiratoires, les canaux déférents, les glandes sudoripares et même le rein. Les fonctions de cette protéine sont complexes (Mehta, 2005). Sa principale fonction est d'être un canal chlorure, de plus elle régule de nombreux transports épithéliaux (sodium, chlorure, eau, ATP, bicarbonate...), elle favorise l'exocytose cellulaire, régule le pH intracellulaire et module les cytokines proinflammatoires. Un défaut de la protéine va provoquer l'atteinte de nombreuses cellules épithéliales exocrines, un épaissement des sécrétions et une obstruction des canaux sécrétoires.

Les manifestations cliniques de la maladie vont donc être multiples et évoluer au cours de la vie (O'Sullivan *et al*, 2009) (Figure 1).

Figure 1 : Les principales manifestations cliniques de la mucoviscidose



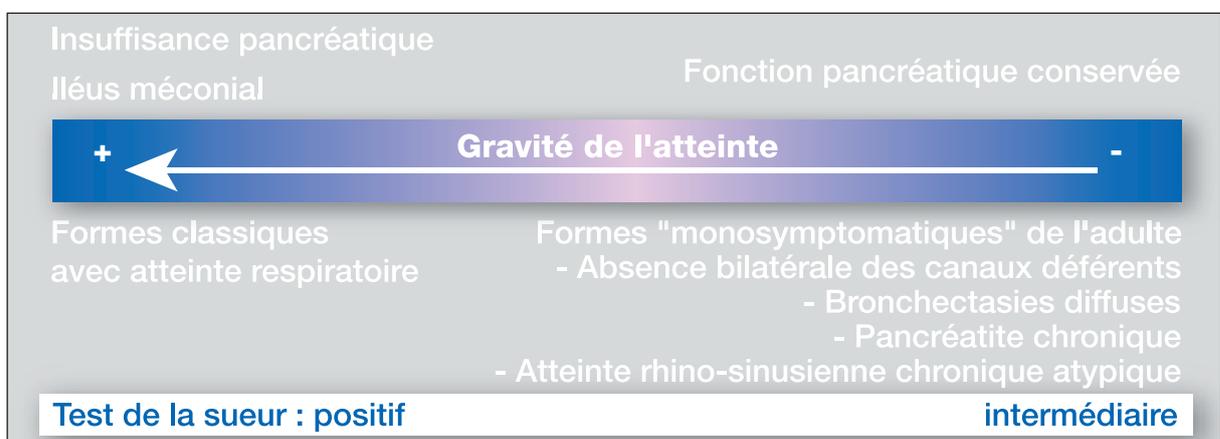
L'atteinte respiratoire est souvent présente dès la naissance. Elle est due aux altérations bronchiques provoquées par des sécrétions visqueuses et obstructives qui entraînent une toux persistante. L'atteinte de la sphère ORL est constante. Au niveau pulmonaire, la diminution du système d'épuration muco-ciliaire favorise l'installation précoce d'une surinfection à *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* et/ou à *Pseudomonas aeruginosa*. Ces bactéries développent des colonies muqueuses sous l'influence d'un environnement bronchique anormal. L'atteinte respiratoire conditionne le diagnostic, en effet, les décès surviennent dans 70 à 90 % des cas dans un tableau d'insuffisance respiratoire. L'atteinte pancréatique est, le plus souvent, exocrine. Elle se manifeste par un déficit en enzymes pancréatiques (lipase, colipase et phospholipase A₂ pancréatiques) qui, associée à la malabsorption intestinale et au déficit en sels biliaires, est responsable d'une stéatorrhée. Il existe souvent en alternance une constipation et une diarrhée chronique. Ces signes sont présents avant le sixième mois de la vie dans 80 % des cas.

Au niveau intestinal, l'absorption des acides gras, des acides aminés, des vitamines et des acides biliaires est diminuée. Ce phénomène favorise la stase stercorale dans le grêle terminal.

Avec l'évolution, l'atteinte pancréatique peut aussi être endocrine dans 9 à 15 % des cas (diabète sucré Type 1). Il existe également une atteinte hépatique variable mais pouvant conduire à une cirrhose et d'autres complications viscérales comme une myocardiopathie.

Environ 95 % des garçons malades présentent une azoospermie par anomalie du tractus génital (agénésie des canaux déférents). Cependant il existe une grande variabilité dans l'expression de la maladie suivant les patients. A côté des formes typiques de l'enfant, des formes modérées sans atteinte digestive et même des formes monosymptomatique de l'adulte peuvent s'observer (Boyle 2003) (Figure 2).

Figure 2 : Variabilité d'expression de la maladie



Epidémiologie

La fréquence ou prévalence de la maladie à la naissance a été réévaluée à la suite du dépistage national de la mucoviscidose. D'après les données du dépistage entre 2002 et 2007, la prévalence est estimée à 1/4387 nouveaux nés avec des variations régionales importantes : de 1/2460 dans l'île de la Réunion à 1/6760 en Midi-Pyrénées (*Munck et al, 2008, Roussey et Munck, 2009*). Les régions avec une incidence supérieure à la moyenne nationale sont La Réunion, Bretagne, Limousin, Alsace, Normandie, Rhône-Alpes, Champagne-Ardenne, Bourgogne, Picardie, Franche-Comté, Nord Pas de Calais.

Le diagnostic de la mucoviscidose

En présence d'un ou de plusieurs des symptômes, la maladie va être recherchée. Le diagnostic sera posé en fonction du résultat du test de la sueur et de l'analyse moléculaire.

Un consensus a été établi pour l'établissement du diagnostic (*Farrell et al, 2008*) :

Mucoviscidose typique :

- un ou plusieurs signes cliniques
- test de la sueur : Cl⁻ >60 mmol/L
- une mutation délétère sur chaque allèle

Mucoviscidose atypique (modérée ou frontière) :

- un ou plusieurs signes cliniques
- test de la sueur : Cl⁻ normal ou intermédiaire
- une mutation délétère sur chaque allèle
- et/ou une différence de potentiel nasale transépithéliale anormale.

Le test de la sueur

Ce test mesure la concentration en chlorure de la sueur. Chez les patients atteints de mucoviscidose, la concentration sudorale de l'ion chlorure est élevée. Cette élévation est due à une atteinte de la protéine CFTR présente dans les cellules épithéliales des canaux des glandes sudoripares entraînant un défaut de réabsorption de l'ion chlorure. Développé par Gibson et Cooke dès 1959, ce test fondamental pour le diagnostic de la mucoviscidose se heurte à

plusieurs difficultés : le recueil de la sueur en quantité suffisante, le dosage précis de l'ion chlorure dans un liquide peu concentré. C'est pourquoi, des recommandations pour la réalisation du test de la sueur ont été rédigées dans différents pays. En France, les recommandations ont été élaborées de façon consensuelle par des biologistes membres des Centres de Ressources et de Compétences pour la Mucoviscidose (CRCM) et du groupe de travail « Test de la sueur » du Collège National de Biochimie des Hôpitaux (CNBH), en fonction de l'état actuel des connaissances sur le sujet, de l'expérience des praticiens et des recommandations établies dans d'autres pays (Rota et al, 2008). **Le respect de ces recommandations conditionne la qualité du test de la sueur et la fiabilité du résultat.**

En bref, le laboratoire effectuant le test de la sueur doit pouvoir justifier d'une expertise suffisante (nombre de tests effectués par mois, inscription à un contrôle de qualité). Différents appareillages sont disponibles dans le commerce permettant une standardisation du test. La stimulation de la sécrétion de la sueur doit se faire par la méthode de l'iontophorèse à la pilocarpine à l'aide d'une méthode standardisée. Le recueil de la sueur peut se faire dans des collecteurs commerciaux. Le débit de la sueur sécrétée doit être au moins égal à 1g de sueur/m² de peau stimulée par minute de recueil afin d'éviter la réabsorption des ions en cas de débit de sueur insuffisant et avec un temps de recueil ne dépassant pas 30 min. Le dosage de l'ion chlorure doit se faire en utilisant une méthode avec une précision d'au moins 5%. Les méthodes telles que la titrimétrie, la potentiométrie et la coulométrie permettent le dosage spécifique de l'ion chlorure alors que la mesure de la conductivité de la sueur dose un ensemble d'ions dont majoritairement l'ion chlorure et le résultat est exprimé en équivalent NaCl. Les valeurs usuelles sont différentes dans le cas d'une mesure spécifique du chlorure ou de l'équivalent NaCl (Tableau 1). Il est donc nécessaire que sur le rendu du résultat soit mentionné la méthode de dosage et les valeurs usuelles.

Tableau 1 : Valeurs usuelles du test de la sueur

	ION CHLORURE (titrimétrie, coulométrie, électrochimie ou potentiométrie)	IONS SUDORAUX (conductimétrie)
Valeurs usuelles	< 40 mmol/l Chez les jeunes enfants (< 6 mois) < 30 mmol/L	< 60 mmol/L équivalent NaCl
Valeurs intermédiaires	40 à 60 mmol/l Chez les jeunes enfants (< 6 mois) 30 à 60 mmol/l	60 à 90 mmol/l équivalent NaCl
Valeurs pathologiques	> 60 mmol/l	> 90 mmol/l équivalent NaCl

L'interprétation du test de la sueur.

Elle se fait toujours en collaboration étroite entre le clinicien et le biologiste. L'interprétation du test de la sueur a été revue suite aux nombreux travaux sur la maladie et à l'identification des génotypes de patients.

Les valeurs de chlorure sudorales supérieures à 60 mmol/L sont toujours fortement indicatrices de la maladie, cependant il peut exister de rares cas de faux positifs comme un recueil insuffisant de sueur, de l'eczéma présent sur la peau au niveau du recueil ou une malnutrition.

La concentration en chlorure dans la sueur augmente pendant la première année de vie. Chez l'enfant de moins de 6 mois les valeurs usuelles sont inférieures à 30 mmol/L (*Farrell et al, 1996*). Chez l'enfant de plus de 6 mois le seuil des valeurs usuelles est 40 mmol/L. De rares cas de faux négatifs ont été décrits. Il s'agit de patients porteurs des mutations 3849 + 10KbC > T ou A455E (Ala455Glu) responsables de formes graves ou de mutations comme la mutation R117H (Arg117His) responsables de formes atténuées (frontières) de mucoviscidose (*Desmarquest et al, 2000, Feldmann et al, 2003, Lebecque et al, 2002, Padoan et al, 2002*).

Reste les valeurs entre 30 ou 40 mmol/L et 60 mmol/L ou valeurs intermédiaires. Dans cet intervalle, les valeurs normales et les valeurs pathologiques se chevauchent. Le test de la sueur ne peut être interprété. En pratique on renouvelle le test et si des valeurs intermédiaires persistent et lorsque la symptomatologie est évocatrice, une analyse moléculaire est proposée.

Le diagnostic moléculaire

Dès l'identification du gène CFTR en 1989, la recherche des mutations responsables de la maladie a été rendue possible. La maladie se transmettant suivant un mode autosomique récessif, les malades possèdent une mutation sur chacune des deux copies du gène. Plus de 1500 mutations sont actuellement répertoriées et colligées dans une database <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>. La répartition des mutations est fonction des populations (*Tsui, 1992*).

Une mutation fréquente, $\Delta F508$ (F508del) a rapidement été identifiée dans la population caucasienne. Sa répartition suit un gradient Nord-Sud (**Figure 3**). Elle est présente dans 67% des chromosomes mutés en France. Une étude collaborative portant sur l'analyse de plus de 3000 patients atteints de mucoviscidose et 800 atteints d'absence congénitale des

canaux déférents a permis de connaître la fréquence des différentes mutations dans notre pays (Claustres et al, 2000). Seules 11 mutations ont une fréquence supérieure à 0.4% parmi les patients atteints de mucoviscidose. Plusieurs troussees commerciales sont disponibles sur le marché. Elles permettent la recherche ciblée des mutations les plus fréquentes. Une trousse « ELUCIGENE™ CF 30 » utilisant la méthode d'amplification allèle spécifique commercialisée par Tepnel diagnostic (Figure 4) permet la détection des 30 mutations les plus fréquentes en France avec une sensibilité moyenne de 86% (Claustres et al, 2000).

Depuis 2003, un réseau des laboratoires effectuant le diagnostic moléculaire s'est organisé. Les laboratoires et les praticiens effectuant l'analyse moléculaire doivent avoir un agrément ministériel. Des aides de la DHOS ont été apportées à un petit nombre de laboratoires référents. Ces laboratoires assurent l'étude de la totalité des séquences codantes du gène ainsi que la recherche des grandes délétions emportant plusieurs exons et introns et récemment mises en évidence (Niel et al, 2006, Taulan et al, 2007). Actuellement l'identification des 2 allèles mutés de chaque patient est réalisée dans environ 97% des cas.

L'interprétation des génotypes des patients reste une partie fondamentale effectuée par les biologistes référents. En effet à coté des mutations dont le caractère délétère est bien connu, il n'est pas rare que l'étude des nombreux exons du gène mette en évidence de nouveaux variants dont l'effet est difficile à préciser.

Figure 3 : Répartition des mutations les plus fréquentes (>1%) en Europe

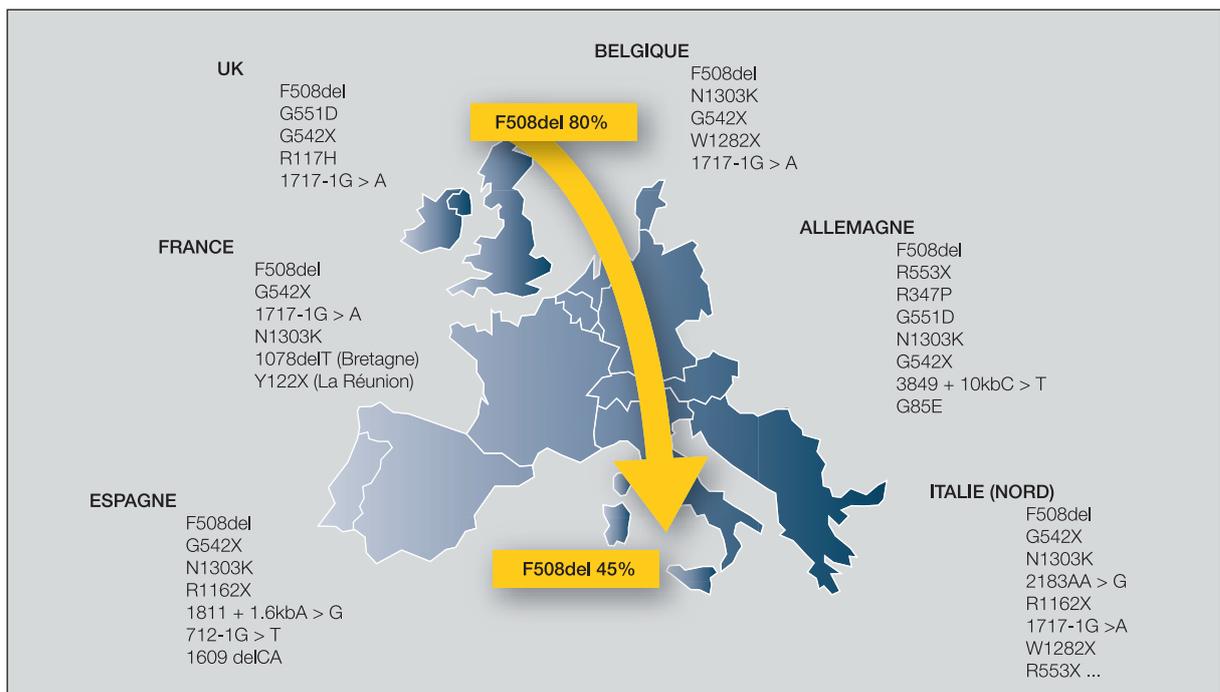
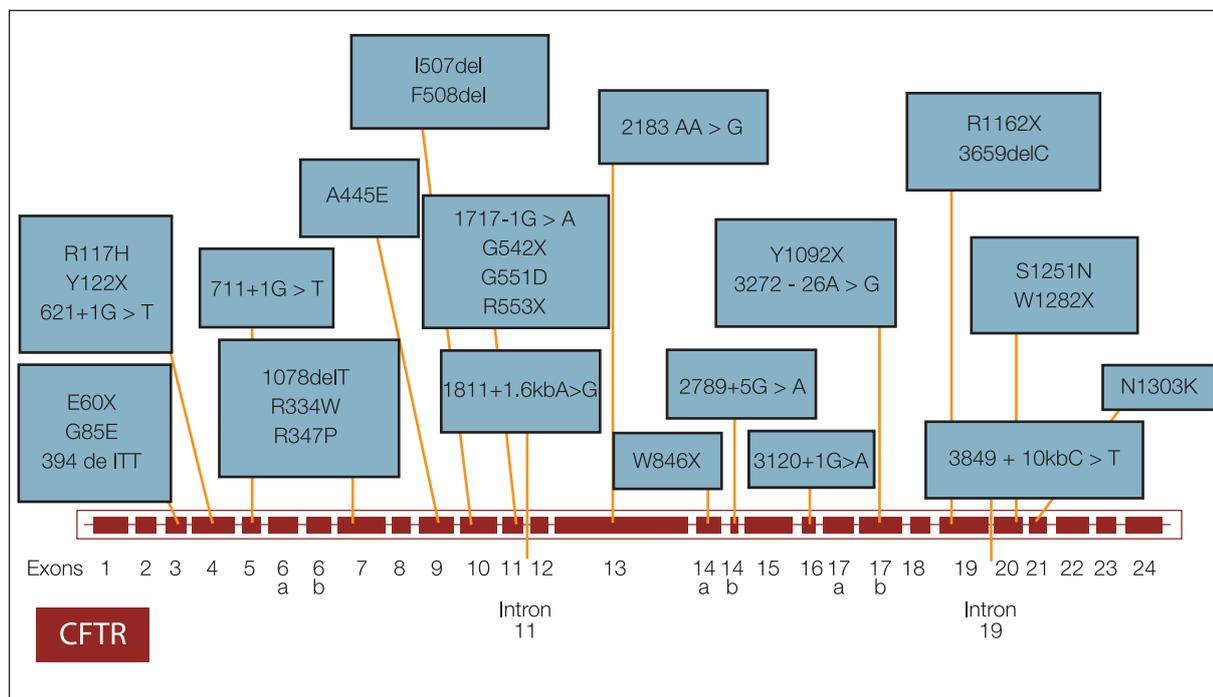


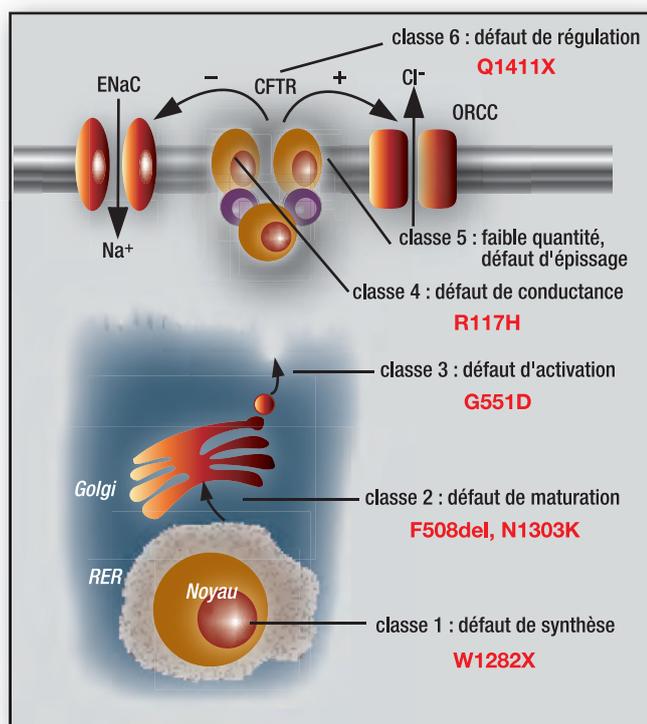
Figure 4 : Les 30 mutations les plus fréquentes du gène CFTR en France.
La détection de ces 30 mutations permet d'identifier au moins 80% des chromosomes mutés.



Les corrélations génotype-phénotype

L'expression de la maladie est en partie liée aux types de mutations présentes chez les patients. Des efforts ont été faits pour classer les mutations en fonction de leur effet sur la protéine (Zielenski, 2000). Six classes ont été définies (Figure 5). Les mutations de classe 1, 2 et 3 sont le plus souvent responsables de formes sévères de la maladie, alors que celles de classe 4 à 6 sont responsables de formes atténuées de la maladie. Les patients hétérozygotes composites c'est-à-dire portant une mutation différente sur leurs deux allèles ont un phénotype déterminé par la mutation la moins sévère. Les études épidémiologiques et celles du consortium « cystic fibrosis genotype-phenotype » ont mis en évidence une corrélation entre le type de mutation et l'atteinte pancréatique. Une telle corrélation n'a pas été retrouvée avec l'atteinte pulmonaire soumise à une grande variabilité individuelle. Ces variabilités phénotypiques sont à prendre en compte pour le pronostic.

Figure 5 : Les différentes classes de mutation en fonction de leur effet sur la protéine



Le dépistage neonatal

Le dépistage néo-natal (DNN) de la mucoviscidose a été mis en place à l'échelle nationale au cours de l'année 2002 en même temps que la création de CRCM (Centres de Ressources et de Compétences de la Mucoviscidose). L'AFDPHE (Association Française pour le Dépistage et la Prévention des Handicaps de l'Enfant) assure la responsabilité de ce dépistage en partenariat avec la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) (Feldmann, 2002, Munck et al, 2008, Munck et al, 2008).

L'intérêt du dépistage néo-natal systématique a longtemps été discuté en France du fait de l'absence de thérapeutique radicalement efficace. Cependant l'AFDPHE a souligné que les caractéristiques de cette maladie rentrent dans le cadre des maladies nécessitant un dépistage néo-natal : c'est une maladie connue, grave et relativement fréquente. Le test de dépistage est fiable, applicable au grand nombre et d'un coût acceptable ; enfin, il existe un bénéfice individuel pour le patient lors du diagnostic précoce.

En effet, de nombreuses études ont montré un réel bénéfice chez les enfants dépistés versus les enfants malades non dépistés notamment sur le plan nutritionnel (Farrell et al, 1992, Gregg et al, 1997). Les bénéfices d'une prise en charge précoce au niveau pulmonaire sont

mitigés. Il semble néanmoins que le dépistage néonatal permette de poser le diagnostic un an plus tôt par rapport aux cas non dépistés. De plus, la prise en charge par des centres spécialisés laisse espérer une amélioration du pronostic à long terme. Un état des lieux du dépistage néonatal en France et les perspectives après 5 ans de fonctionnement sont disponibles sur le site de l'HAS :

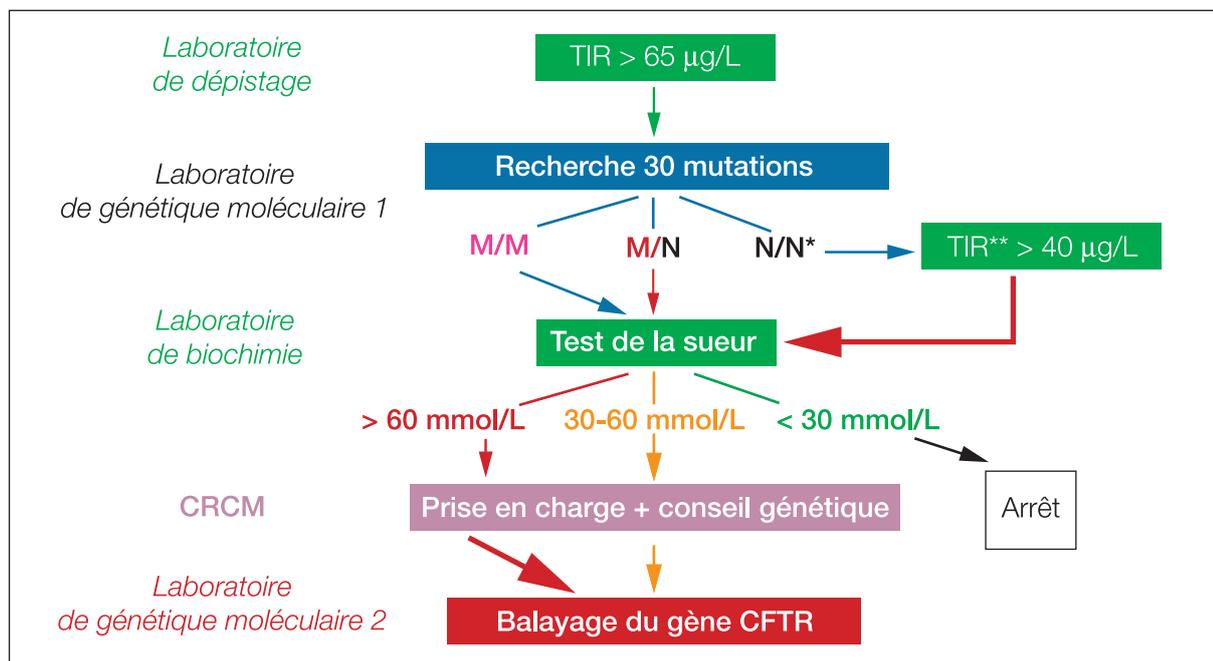
http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/200904/rapport_depistage_neonatal_systematique_de_la_mucoviscidose_en_france.pdf

Les étapes du dépistage

La méthodologie du dépistage comprend deux analyses successives réalisées à partir des prélèvements de sang séché du papier buvard dit de Guthrie à J3 soit 72 heures après la naissance (Figure 6) :

Figure 6 : Organigramme du dépistage néonatal utilisé en France.

N/N* Absence de mutation et TIR>100µg/L. TIR sur un deuxième prélèvement à J21.**



Dosage de la trypsine immunoréactive

Le dosage de la trypsine immuno-réactive (TIR) dans le plasma est un bon indicateur de mucoviscidose chez le nouveau-né. En effet, la destruction du parenchyme pancréatique débute durant la vie foetale et s'accompagne d'une augmentation du trypsinogène et de la trypsine dans le sang circulant. L'hypertrypsinémie n'est cependant pas spécifique de la

mucoviscidose ; il existe en effet des hypertrypsinémies néonatales transitoires (associées à une hypoxie ou à une souffrance foetale) ou persistantes (associées aux trisomies 13, 18 ou 21, aux insuffisances rénales, aux pathologies pancréatiques, hépatiques ou intestinales).

Ainsi pour chaque nouveau-né est réalisé un dosage de TIR avec une vérification en doublon sur le même échantillon permettant de retenir les valeurs au-dessus du « seuil d'action » fixé à 65 µg/l. Si le dosage est supérieur à cette dernière valeur, le prélèvement est orienté vers un laboratoire de biologie moléculaire référent afin de réaliser un génotypage, les parents ayant signé leur consentement préalable au dos du papier buvard.

Biologie moléculaire

La recherche des 30 mutations les plus fréquentes en France est effectuée à l'aide de la trousse commerciale « ELUCIGENE™ CF 30 » Tepnel Diagnostics Ltd (Figure 5). La recherche permet d'identifier au moins 80% des mutations dans toutes les régions de France.

Interprétation des résultats du dépistage

Une fois l'analyse génétique réalisée, l'Association Régionale qui centralise les résultats adresse l'enfant à un CRCM dans trois situations :

- Le nouveau-né a deux mutations : le diagnostic de mucoviscidose est confirmé par le test de la sueur. Il s'ensuit un entretien avec les deux parents autour de la maladie et de sa prise en charge.

- Le nouveau-né a une mutation identifiée : soit le test de la sueur est anormal (Cl- >60 mmol/L) : le diagnostic de mucoviscidose sera posé. L'analyse moléculaire sera complétée en vue d'identifier le génotype complet du patient.

Soit le test de la sueur est normal (Cl- <29 mmol/L) : un entretien détaillé explique aux parents que leur enfant n'est pas malade mais leur propose un conseil génétique.

Soit le test de la sueur est intermédiaire (Cl- 30 à 59 mmol/L) : Le test est renouvelé, si le résultat est toujours intermédiaire, une analyse moléculaire exhaustive du gène est demandée.

- Le nouveau-né ne présente aucune mutation : la valeur de la TIR est contrôlée à J21 et si elle reste supérieure au seuil de 40 µg/l, le risque de mucoviscidose est faible, mais un test de la sueur est demandé.

Le nombre d'enfants convoqués pour ce contrôle à J21 a fortement diminué depuis fin 2004 lorsqu'il a été décidé de ne faire ce rappel que lorsque la TIR à J3 dépassait un seuil égal ou supérieur à 100 µg/L. Effectivement le nombre d'enfants atteints repérés à J21 était très faible alors qu'il y avait un nombre considérable de faux positifs.

Les résultats et les questions soulevées par le dépistage

Les résultats ont été largement détaillés (*Munck et al, 2008, Roussey et Munck, 2009*) et exposés dans le rapport de l'HAS. Outre des effets bénéfiques comme un diagnostic plus précoce, une prise en charge harmonisée dans les CRCM, le dépistage a permis une meilleure connaissance de la prévalence de la maladie dans les régions et des recommandations concernant le diagnostic et le suivi des patients dans les CRCM ont été élaborés, aboutissant à une meilleure prise en charge.

Certaines questions demeurent :

Les faux positifs

Le nombre d'enfants sains à convoquer après un dépistage positif a été limité par la remontée du seuil de TIR et par l'utilisation de la biologie moléculaire. Pour limiter l'anxiété des parents, ceux-ci sont convoqués par un médecin du CRCM et le test de la sueur est pratiqué le jour même ou le lendemain de l'annonce. Ceci permet de limiter les conséquences négatives des faux positifs.

Les faux négatifs

L'existence de patients atteints de la maladie ayant une TIR basse à la naissance était déjà connue. Entre 2002 et fin 2007, on estime à 3.7% (31/987) le nombre de patients qui ont échappé au dépistage à cause d'une TIR inférieure au seuil à la naissance.

A ces cas il faut ajouter les 15 patients atteints d'un ileus méconial à la naissance et chez qui la TIR à J3 est normale. L'existence de ces faux négatifs du dépistage justifie que le test de la sueur continue d'être effectué chez des enfants nés après 2002 et ayant des signes cliniques.

Le dépistage des hétérozygotes

Une des conséquences de l'analyse moléculaire effectuée lors du dépistage est la découverte d'enfants porteurs d'une mutation mais parfaitement sains. Cette conséquence n'est pas voulue par le dépistage cependant elle doit être prise en compte. L'annonce du résultat aux parents est faite dans le CRCM et il leur est alors proposé un conseil génétique justifié par le

fait que le couple a un risque supérieure à celui de la population générale d'avoir un enfant atteint lors d'une prochaine grossesse.

Le dépistage des formes frontières

Le dépistage de patients atteints de formes modérées de la maladie intervient lorsque une ou deux mutations responsables de ce type de phénotype sont identifiées. Cela peut intervenir lors de l'analyse par le CF30 ou lors de l'analyse exhaustive de la séquence codante du gène. Cette situation n'est pas rare et concerne près de 15% des dépistés (*Roussey et al, 2007*). Cette situation est due principalement à la mutation R117H présente dans le kit CF30. La mutation R117H est responsable de formes modérées voire de forme monosymptomatique de l'adulte comme une absence de canaux déférents si elle est présente à l'état homozygote ou associée en trans à une autre mutation délétère de CFTR. Cependant en présence du variant 5T d'épissage de l'exon 9 sur le même allèle que R117H, une forme sévère de la maladie peut survenir. C'est pourquoi ce variant est systématiquement recherché en présence de R117H. Enfin certains cas très rares de formes sévères de mucoviscidose sont décrits associés à des mutations classées comme modérées. Le suivi de ces enfants est le plus souvent favorable mais l'incertitude peut entraîner chez les parents incompréhension et anxiété. D'autre part comme les prises en charge de ces patients peuvent varier suivant les équipes un consensus européen vient d'être publié pour une meilleure harmonisation des pratiques (*Gaillard et al, 2009, Mayell et al, 2009*).

Le conseil génétique

Il est proposé à tous les couples qui ont eu un enfant porteur d'une ou deux mutations. Il est aussi proposé aux apparentés d'un enfant atteint ou hétérozygote. Si les deux membres d'un couple sont porteurs d'une mutation, leur risque d'avoir un enfant atteint est de 1 sur 4. L'information génétique est complexe et souvent difficile à comprendre par des parents, ce qui justifie l'organisation d'une consultation spécifique.

Le diagnostic prénatal

Il est proposé par un généticien aux couples porteurs chacun d'une mutation et à risque d'avoir un enfant atteint. Ce diagnostic est très encadré et se fait au sein d'une équipe

pluridisciplinaire dans un centre de diagnostic prénatal. Dans les formes modérées, il n'est pas recommandé. Enfin l'augmentation de l'espérance de vie des patients va être de plus en plus à prendre en compte.

Le diagnostic préimplantatoire

Il reste limité à de très rares cas sélectionnés et n'est réalisé que dans trois centres en France. Lors d'une fécondation in vitro, les embryons non atteints sont sélectionnés avant le transfert in utero. Cette technique évite les éventuelles interruptions de grossesse lors des diagnostics prénataux, mais il s'agit d'une procédure compliquée et faisant intervenir une sélection des embryons.

La prise en charge des patients

Des recommandations relatives à la liste des examens complémentaires à effectuer dans le bilan initial de patient dépisté, le bilan initial de patient diagnostiqué sur signes cliniques, le bilan trimestriel, le bilan à 6 mois de vie et le bilan annuel ont été éditées par l'HAS

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/07-025-mucovisidose-guide_sans_lap.pdf

Ce sont des examens permettant d'apprécier l'état nutritionnel et la fonction pancréatique, l'inflammation, la fonction pulmonaire, les éventuelles infections bactériennes et les éventuelles complications.

Les espoirs thérapeutiques

A coté de la prise en charge des patients qui reste souvent lourde, des espoirs thérapeutiques sont récents (*Frerichs et al, 2009, O'Sullivan et Freedman, 2009*).

- Les mutations non-sens de classe 1 provoquent un arrêt prématuré de la transcription de l'ARN messager et la synthèse d'une protéine tronquée. Environ 10% des patients atteints sont concernés. Des molécules ont été reconnues comme capables de passer

le codon stop anormal et de rétablir la synthèse d'une protéine de taille correcte. Des essais en phase II sont actuellement en cours.

- Des mutations comme la mutation F508del altèrent le trafic intracellulaire de la protéine. Les protéines mutées ne peuvent sortir du réticulum endoplasmique et se lier aux molécules chaperonnes. Des molécules susceptibles de corriger le transport défectueux de ces protéines mutées sont en cours d'étude.
- Enfin certaines mutations provoquent une diminution de l'activité de la protéine. La protéine est alors bien localisée à la membrane mais elle n'est pas régulée de façon adéquate par l'AMPcyclique. Une série de molécules permettant de potentialiser l'action de la protéine sont en cours d'étude.
- La thérapie génique a d'abord donné des résultats décevants du fait de la toxicité des vecteurs et d'une faible efficacité. Mais les essais continuent avec de nouveaux vecteurs et même des vecteurs non viraux.

Conclusion

La mucoviscidose est une maladie aux multiples facettes. Les patients sont maintenant pris en charge par des équipes multidisciplinaires constituées de médecins, biologistes, généticien, infirmières, nutritionniste, psychologue, etc. Le biologiste a un rôle fondamental dans l'établissement du diagnostic et la prise en charge du patient.

Bibliographie

Boyle MP : Nonclassic cystic fibrosis and CFTR-related diseases. Current opinion in pulmonary medicine, 2003, 9(6) : 498-503.

Claustres M, Guittard C, Bozon D, Chevalier F, Verlingue C, Ferec C, Girodon E, Cazeneuve C, Bienvenu T, Lalau G et al : Spectrum of CFTR mutations in cystic fibrosis and in congenital absence of the vas deferens in France. Human mutation, 2000, 16(2) :143-156.

Desmarquest P, Feldmann D, Tamalat A, Boule M, Fauroux B, Tournier G, Clement A: Genotype analysis and phenotypic manifestations of children with intermediate sweat chloride test results. Chest, 2000, 118(6) : 1591-1597.

- Farrell PM, Kosciak RE : Sweat chloride concentrations in infants homozygous or heterozygous for F508 cystic fibrosis. *Pediatrics*, 1996, 97(4) : 524-528.
- Farrell PM, Mischler EH: Newborn screening for cystic fibrosis. The Cystic Fibrosis Neonatal Screening Study Group. *Advances in pediatrics*, 1992, 39:35-70.
- Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, Durie PR, Legrys VA, Massie J, Parad RB et al: Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults : Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *The Journal of pediatrics*, 2008, 153(2) : S4-S14.
- Feldmann D : [The French neonatal screening of cystic fibrosis]. *Annales de biologie clinique*, 2002, 60(6) : 693-695.
- Feldmann D, Couderc R, Audrezet MP, Ferec C, Bienvenu T, Desgeorges M, Claustres M, Mittre H, Blayau M, Bozon D et al : CFTR genotypes in patients with normal or borderline sweat chloride levels. *Human mutation*, 2003, 22(4) : 340.
- Frerichs C, Smyth A : Treatment strategies for cystic fibrosis : what's in the pipeline ? Expert opinion on pharmacotherapy, 2009, 10(7) :1191-1202.
- Gaillard D, Clavel C, Bessaci-Kabouya K, Abely M : Mild cystic fibrosis: genetics - extending follow-up is necessary. *Arch Pediatr*, 2009, 16(4) : 387-390.
- Gregg RG, Simantel A, Farrell PM, Kosciak R, Kosorok MR, Laxova A, Laessig R, Hoffman G, Hassemer D, Mischler EH et al : Newborn screening for cystic fibrosis in Wisconsin : comparison of biochemical and molecular methods. *Pediatrics*, 1997, 99(6) : 819-824.
- Kerem B, Rommens JM, Buchanan JA, Markiewicz D, Cox TK, Chakravarti A, Buchwald M, Tsui LC: Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science (New York, NY)*, 1989, 245(4922) : 1073-1080.
- Lebecque P, Leal T, De Boeck C, Jaspers M, Cuppens H, Cassiman JJ : Mutations of the cystic fibrosis gene and intermediate sweat chloride levels in children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002, 165(6) : 757-761.
- Mayell SJ, Munck A, Craig JV, Sermet I, Brownlee KG, Schwarz MJ, Castellani C, Southern KW : A European consensus for the evaluation and management of infants with an equivocal diagnosis following newborn screening for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, 2009, 8(1) : 71-78.
- Mehta A : CFTR : more than just a chloride channel. *Pediatric pulmonology*, 2005, 39(4) : 292-298.
- Munck A, Dhondt JL, Sahler C, Roussey M: Implementation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *The Journal of pediatrics*, 2008, 153(2) : 228-233, 233 e221.
- Munck A, Houssin E, Roussey M : Evaluation of the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program. *Arch Pediatr*, 2008, 15(5) : 741-743.
- Munck A, Roussey M: The French nationwide cystic fibrosis newborn screening program: strategy and results. *Arch Pediatr*, 2008, 15 Suppl 1 : S1-6.
- Niel F, Legendre M, Bienvenu T, Bieth E, Lalau G, Sermet I, Bondeux D, Boukari R, Derelle J, Levy P et al : A new large CFTR rearrangement illustrates the importance of searching for complex alleles. *Human mutation*, 2006, 27(7) : 716-717.
- O'Sullivan BP, Freedman SD : Cystic fibrosis. *Lancet*, 2009, 373(9678) : 1891-1904.
- Padoan R, Bassotti A, Seia M, Corbetta C: Negative sweat test in hypertrypsinemic infants

with cystic fibrosis carrying rare CFTR mutations. *European journal of pediatrics*, 2002, 161(4) : 212-215.

Rota M, Nguyen-Khoa T, Marchand M, Feldmann D, Dumont J, Khalfon D, Vassault A, Borgard JP : Sweat testing: review of technical requirements. *Annales de biologie clinique*, 2008, 66(2) : 221-227.

Roussey M, Le Bihannic A, Scotet V, Audrezet MP, Blayau M, Dagonne M, David V, Deneuve E, Ginies JL, Laurans M et al : Neonatal screening of cystic fibrosis : diagnostic problems with CFTR mild mutations. *Journal of inherited metabolic disease*, 2007, 30(4) : 613.

Roussey M, Munck A : Questions raised and answers provided since the French nationwide cystic fibrosis newborn screening program was initiated. *Arch Pediatr*, 2009, 16(6) : 540-542.

Taulan M, Girardet A, Guittard C, Altieri JP, Templin C, Beroud C, des Georges M, Claustres M : Large genomic rearrangements in the CFTR gene contribute to CBAVD. *BMC medical genetics*, 2007, 8 : 22.

Tsui LC : Mutations and sequence variations detected in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene : a report from the Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. *Human mutation*, 1992, 1(3) : 197-203.

Zielenski J : Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration; international review of thoracic diseases*, 2000, 67(2) : 117-133.

Physiopathologie des voies biliaires

Anne Myara

CHAPITRE IX

Fonction biliaire : voies biliaires et cholérèse

La fonction biliaire, spécifique du foie, assure l'élimination des endobiotiques potentiellement toxiques et des xénobiotiques, après leur biotransformation hépatique.

Ce chapitre introduit quelques éléments relatifs à la formation de la bile avant d'aborder les maladies des voies biliaires et les cholestases chroniques.

Système biliaire

Les voies biliaires intrahépatiques ont leur origine dans les canalicules biliaires. Le canalicule biliaire est l'espace clos de quelques micromètres délimité par le pôle luminal de l'hépatocyte, cellule dont la membrane plasmique est polarisée. Les canalicules biliaires ont une longueur totale de 2 kilomètres, ils rejoignent les canaux biliaires interlobulaires, puis segmentaires, bordés par des cholangiocytes. Les canalicules biliaires se jettent dans les canaux périlobulaires ensuite anastomosés entre eux pour former les canaux biliaires intra-hépatiques. Ceux-ci convergent pour former les canaux biliaires droit et gauche.

Voies biliaires extra-hépatiques : à la sortie du foie, les canaux biliaires droit et gauche se réunissent pour former le canal hépatique commun. Celui-ci s'unit au canal cystique, venant de la vésicule biliaire, pour former le canal cholédoque. Ce dernier, comprend une partie proximale à paroi mince et lumière large, et une partie distale à paroi épaisse et lumière étroite entourée du sphincter d'Oddi. Ce cholédoque distal rejoint le canal de Wirsung venant du pancréas avant qu'il ne s'insère dans le duodénum. La vésicule biliaire est un réservoir membraneux piriforme, mesurant 8 à 10 cm de long sur 3 à 4 cm de large situé sous le lobe droit du foie. Le canal cystique fait communiquer la vésicule avec le canal cholédoque, voie biliaire principale. La vésicule biliaire et le canal cystique constituent la voie biliaire accessoire.

La bile

Le débit biliaire canaliculaire résulte de la filtration osmotique d'eau et d'électrolytes en réponse à la sécrétion active de substances dans la lumière canaliculaire. Les acides biliaires sont la principale substance sécrétée et induisent le débit acide biliaire-dépendant. Les

acides biliaires primaires (acide cholique et chénodésoxycholique) sont formés à partir du cholestérol dans l'hépatocyte, par une série de transformation du noyau stéroïdien et de sa chaîne hydrocarbonée, impliquant différentes enzymes. Excrétés dans la bile après avoir été conjugués dans le foie, ces acides biliaires primaires seront transformés par les bactéries intestinales en acides biliaires secondaires (acide désoxycholique et lithocholique). Acides biliaires primaires et secondaires sont partiellement réabsorbés dans l'intestin : c'est le cycle entérohépatique. D'autres substances sont à l'origine du débit indépendant des acides biliaires ; quantitativement les 2 types de sécrétion canaliculaire sont globalement équivalents. Il existe également une sécrétion canalaire et ductulaire moindre. Le foie sécrète 1 à 2 litres de bile par jour. La pression dans le canal cholédoque est régulée par le sphincter d'Oddi :

- En période de jeûne, la pression du cholédoque est supérieure à celle de la vésicule, le flux biliaire rejoint la vésicule où il est concentré 10 fois par réabsorption d'eau et d'électrolytes.

- En période de repas, la cholecystokinine libérée par la muqueuse duodénale provoque la contraction de la vésicule biliaire et la bile s'écoule dans le duodénum. Le tonus de la vésicule est maintenu par l'activité vagale.

La bile hépatique contient 97.5% d'eau, 1.1% d'acides biliaires et 0.1% de cholestérol. La bile est modifiée au cours de son cheminement à travers les canaux biliaires, par des processus de filtration et de réabsorption. Dans la vésicule, elle est plus concentrée (eau : 92%) et la concentration en acides biliaires (6%) et en cholestérol (0.3 à 0.9%) augmente. La bile contient également des protéines (albumine, glycoprotéines, IgA), des électrolytes (osmolarité biliaire autour de 300 milliosmoles/L) et des métabolites divers.

Le principal déterminant de la formation de la bile est donc la sécrétion active de substances au pôle canaliculaire de l'hépatocyte. Ces mécanismes de transport nécessitent de l'énergie.

Les principaux transporteurs hépatocytaires impliqués dans l'homéostasie biliaire appartiennent à la famille des « Solute Carriers »(SLCs), dont le rôle est d'assurer le transport vectoriel des substances osmotiquement actives (acides biliaires, substances organiques). Ils sont présents soit au pôle sinusoidal, soit au pôle canaliculaire de l'hépatocyte et/ou dans les cholangiocytes, cellules de l'arbre biliaire. Ces principaux transporteurs sont présentés dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 : Nature et fonctions des transporteurs membranaires équipant les hépatocytes

(d'après Rosmorduc O et Poupon R. Gastroenterol Clin Biol 2004 ;28 : D1126D120).

Transporteurs membranaires basolatéraux	NTCP OATPs	Principal transporteur des AB, sodium dépendant Transport de nombreux anions organiques, sodium indépendant
Transporteurs canaliculaires	MDR1 MDR3 MRP2 BSEP AE2	Excrétion ATP-dépendante de cations organiques, xénobiotiques et cytotoxines Translocation ATP-dépendante des phospholipides Transport ATP-dépendant d'anions organiques, du glutathion Transport ATP-dépendant des acides biliaires Sécrétion de bicarbonates
Transporteurs cholangiocytaires	ASBT CFTR AE2	Transport des acides biliaires, également dans l'intestin Canal chlore facilitant l'échange chlore-bicarbonate Sécrétion de bicarbonates

Des récepteurs nucléaires (FXR, LXR) sont impliqués dans la régulation de l'expression des gènes chargés de l'homéostasie des acides biliaires et des constituants biliaires, donc dans la formation de la bile.

Toutes ces anomalies : malformation des voies biliaires congénitales ou acquise, déficits en enzyme de synthèse, défaut d'un système de transport, dysrégulation provoquant des déséquilibres de concentration entre les principaux constituants de la bile,... s'exprimeront cliniquement au niveau du système biliaire par deux grandes pathologies : les cholestases et les lithiases.

Pathologies des fonctions biliaires

Au sein des pathologies biliaires, la lithiase est la plus fréquente des maladies (prévalence > à 1/1000, 10 à 15% de la population en Europe). D'autres pathologies sont plus rares, comme le cancer des voies biliaires, la cirrhose biliaire primitive, l'atrésie des voies biliaires, voire très rares comme la paucité des voies biliaires ou certaines cholestases familiales.

Lithiases

La lithiase biliaire est définie par la présence de calculs dans les voies biliaires : vésicule biliaire, où ils se forment principalement avec possibilité de migration vers le canal cholédoque, voie biliaire principale ou, plus rarement voies biliaires intrahépatiques.

Elle concerne 7% des hommes et 15% femmes de 18 à 65 ans avant 40 ans, 3 femmes pour 1 homme sont touchées, l'incidence est de 2000 nouveaux cas et 100 000 cholécystectomies par an en France. 75% des porteurs de calculs sont asymptomatiques et moins de 10% développent des complications graves (angiocholite, pancréatite).

Lithiase vésiculaire

- Nature des calculs

Deux types de calculs sont décrits: cholestéroliques et pigmentaires. Les calculs de cholestérol représentent 80% des calculs biliaires dans les pays occidentaux et sont constitués en majorité de cholestérol (> 50% de leur poids). S'ils contiennent également des pigments biliaires et du calcium : ce sont les calculs appelés mixtes, qui partagent la physiopathologie des calculs de cholestérol pur. Dans tous les cas, si le % de calcium entrant dans la composition du calcul est > 4%, ce dernier est visible sur une radiographie abdominale.

Les calculs de cholestérol, blancs ou jaunes sont constitués de cholestérol monohydraté insoluble en milieu aqueux, s'il n'y a pas formation de micelles pour le solubiliser.

Les facteurs de risques de former des calculs de cholestérol sont regroupés dans le [tableau 2](#). La lithiase cholestérolique est une maladie complexe résultant d'interactions entre des facteurs liés à l'individu et environnementaux et l'activité de plusieurs gènes. La susceptibilité à la lithiase est probablement polygénique dans la forme commune de

lithiase de cholestérol chez l'Homme. Les gènes impliqués sont différents gènes appelés LITH et les mécanismes diffèrent : ainsi, si le gène CYP7A1 est concerné, il y a une diminution du catabolisme du cholestérol en acides biliaires ; et pour le gène de l'APOE, une augmentation de la captation hépatique du cholestérol... La constitution d'une lithiase est alors favorisée, en association avec d'autres facteurs. À l'opposé, il existe aussi des formes monogéniques ou oligogéniques de lithiases de cholestérol : ainsi une anomalie du gène ABCB4 entraîne une diminution de la sécrétion des phospholipides dans la bile, et une anomalie du gène CCKAR altère la motilité biliaire et intestinale, ces 2 mécanismes favorisant ainsi la lithiase.

Tableau 2 : Facteurs de risque de lithiase cholestérolique.

Facteur	Mécanisme impliqué
Age : rare avant 10 ans ; prévalence augmente avec l'âge, maximale vers 60-70 ans	↗ Élimination du cholestérol
Sexe : prévalence 2 fois plus élevée chez la femme à tout âge (à 60 ans prévalence 20%)	↗ Élimination du cholestérol
Grossesse	↗ Élimination du cholestérol et ↘ sécrétion des acides biliaires
Alimentation : régime alimentaire hypercalorique ou riche en AG polyinsaturés Obésité, Diabète sucré Type 2	↗ Élimination du cholestérol ↗ Synthèse et élimination du cholestérol
Perte de poids rapide	↗ Élimination du cholestérol
Facteurs ethniques, génétiques : fréquence plus élevée dans certains pays (Scandinavie), ou si antécédents familiaux de lithiases	Susceptibilité génétique
Stase vésiculaire, nutrition parentérale, jeûne	Vidange vésiculaire altérée
Maladies intestinales, mucoviscidose	Sursaturation de la bile en cholestérol par baisse de la sécrétion des acides biliaires dans la bile
Médicaments : certains hypocholestérolémiants, œstrogènes, ciclosporine	↗ Élimination du cholestérol

Les calculs pigmentaires représentent 20% des lithiases biliaires, ils sont de 2 types (Tableau 3). Les facteurs de risque conduisant à leur formation sont soit une production augmentée de bilirubine, soit une hydrolyse de la bilirubine conjuguée excrétée dans la bile par des glucuronidases bactériennes.

Tableau 3 : Différents types de calculs pigmentaires, composition et facteurs de risques.

Aspect	Composant principal	Étiologie	Pathologie associée
Noir non friable	Polymère de bilirubinate de calcium	Augmentation de bilirubine non conjuguée dans la bile	Hémolyse, cirrhose, résection iléale
Brun friable	Cristaux de bilirubinate de calcium	Hydrolyse de la bilirubine conjuguée par glucuronidase bactérienne	Infection biliaire surtout voie biliaire principale, stase biliaire

Étiologie des lithiases vésiculaires

De nombreux facteurs sont impliqués dans la formation des calculs.

Précédant le stade où les calculs sont vraiment constitués, la bile, lithogène, contient de nombreux cristaux, précurseurs de calculs. Cela forme la boue biliaire, agglomérat de cristaux englobés dans un gel de mucus dont la formation est favorisée par le jeûne, la nutrition parentérale et la grossesse. Le plus souvent asymptomatique, cette boue est ensuite dissoute ou éliminée dans la vésicule. Elle peut parfois provoquer des troubles similaires à une réelle lithiase. Si elle persiste, elle est à l'origine des calculs de cholestérol.

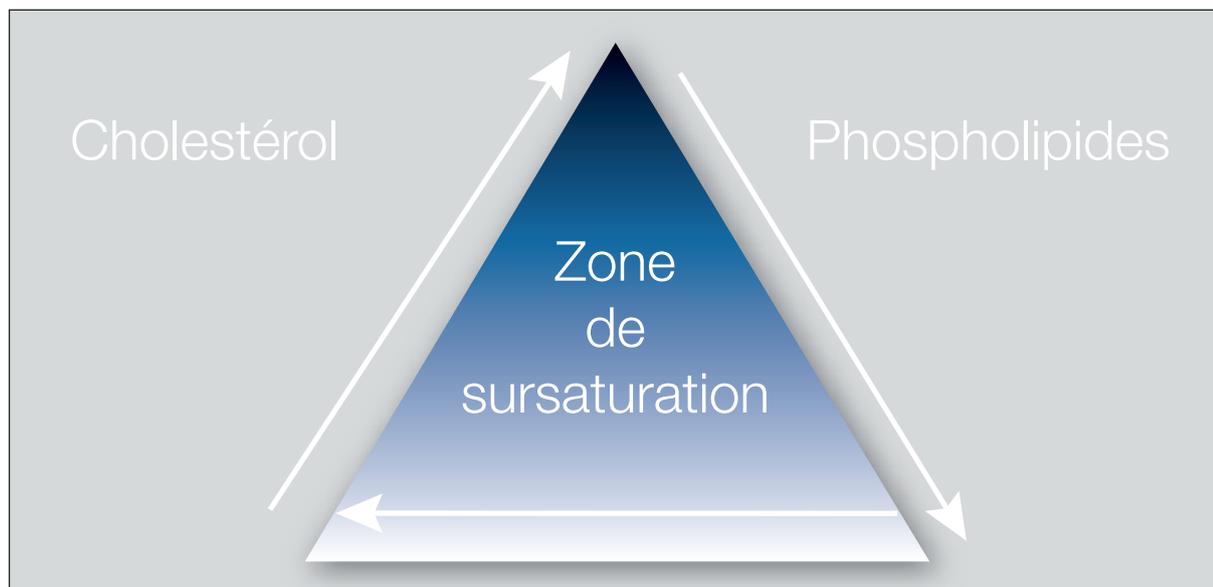
Les calculs de cholestérol se forment quand il y a un excès de cholestérol dans la bile :

- soit par déficit d'acides biliaires, conséquence d'un déficit de synthèse hépatique ou d'une perte intestinale excessive en acides biliaires (d'où dysfonctionnement du cycle entérohépatique),
- soit par excrétion excessive de cholestérol dans la bile.

Dans des conditions normales, le cholestérol est éliminé dans la bile en se solubilisant dans des micelles constituées d'acides biliaires, de phospholipides et de cholestérol.

Ce dernier est solubilisé dans la partie centrale de la micelle. Les concentrations de ces 3 groupes de molécules sont dans des rapports permettant la constitution des micelles, tels que l'illustre le diagramme d'Admirand et Small (Figure 1).

Figure 1 : Rapports de concentration pour la miscellisation des constituants de la bile et formation de lithiase.



Lorsque se produit un déséquilibre entre les 3 concentrations, les micelles ne peuvent se constituer correctement, le cholestérol biliaire n'étant plus solubilisé, la bile devient sursaturée en cholestérol. Le cholestérol est alors solubilisé sous une autre forme : des vésicules phospholipidiques sont formées au pôle canaliculaire de l'hépatocyte sous l'effet détergent des sels biliaires. Ces vésicules, contrairement aux micelles, sont instables, en particulier en présence des mucines synthétisées par les cellules épithéliales biliaires ; elles fusionnent en **vésicules multilamellaires**, donnant naissance aux cristaux de cholestérol : ce processus s'appelle la nucléation. Ce phénomène existe à l'état physiologique chez les individus normaux, mais les cristaux formés sont éliminés dans la voie biliaire principale sous l'influence de la contraction vésiculaire postprandiale.

Plusieurs facteurs de nucléation modulent la cristallisation dans la bile sursaturée en cholestérol : mucine, IgM, calcium, acides gras, protéines telle la fibronectine, l'haptoglobine, l'alpha1glycoprotéine acide... Les apolipoprotéines A1 et A2, les IgA, sont des agents anti-nucléants.

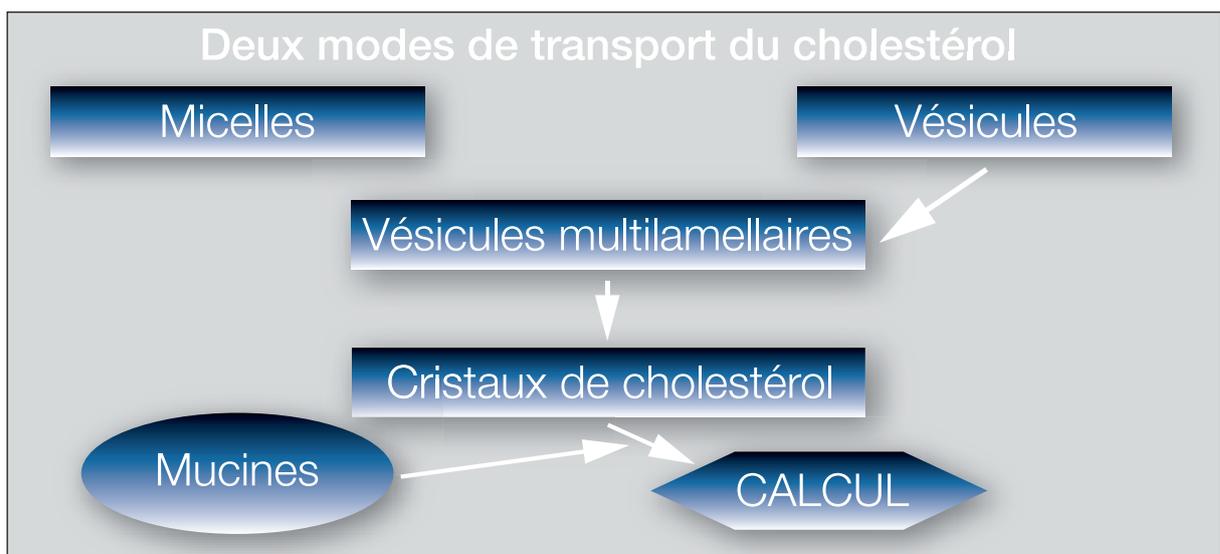
La sécrétion des 3 lipides biliaires est régulée par des transporteurs situés dans la membrane canaliculaire :

- ABCB11 (BSEP « bile salt export pump »), qui transporte les acides biliaires du foie vers la bile
- ABCB4 (MDR3) qui permet la translocation des molécules de phosphatidylcholine de la membrane canaliculaire vers la bile
- ABCG5 et ABCG8, qui permettent la sécrétion du cholestérol dans la bile.

L'ensemble de ces protéines est sous le contrôle de facteurs de transcription présents dans l'hépatocyte : FXR (« farnesoïd X receptor »), dont les agonistes préviennent la formation de lithiase, et LXR (« liver X receptor ») dont les agonistes favorisent au contraire la précipitation du cholestérol.

Les calculs sont formés par addition successive de cristaux, favorisée souvent par une hypotonie de la vésicule biliaire (Figure 2).

Figure 2 : Formation d'un calcul de cholestérol



Les calculs pigmentaires ont des étiologies différentes selon leur nature :

- Calculs bruns : favorisés par l'hydrolyse de la bilirubine conjuguée présente dans la bile, par des glucuronidases bactériennes ou tissulaires, lors des maladies inflammatoires de l'intestin ou d'anomalies des voies biliaires s'accompagnant de sténose favorisant l'infection.
- Calculs noirs : formation favorisée quand la concentration de bilirubine non conjuguée dans la bile (habituellement très faible) est anormalement augmentée, en raison soit d'hémolyse chronique (surproduction) soit de réabsorption intestinale accrue dans certaines pathologies comme la maladie de Crohn ou la mucoviscidose.

La vésicule a également son propre rôle dans la formation des lithiases. Normalement, elle concentre la bile hépatique et l'envoie dans le duodénum en période postprandiale en se contractant sous l'effet de la cholecystokinine duodénale. Une anomalie de la motilité de la vésicule (obésité, perte rapide de poids chez l'obèse, nutrition parentérale prolongée, inflammation ou infection de la vésicule) provoque une stase biliaire et augmente le risque de lithiase.

Un transit intestinal ralenti peut enfin faciliter la lithiase : la production excessive de désoxycholate, acide biliaire secondaire formé dans l'intestin à partir de l'acide cholique, suivie de sa réabsorption via le cycle entérohépatique, augmente la saturation de la bile en cholestérol.

Manifestations cliniques et biologiques

Beaucoup de lithiases sont asymptomatiques, puisque seulement 10% des patients touchés développent des manifestations cliniques (colique hépatique, cholécystite) lorsqu'un calcul se bloque dans les voies biliaires et provoque une obstruction. La douleur biliaire est le seul symptôme spécifique de la lithiase biliaire, lié à la distension aiguë des voies biliaires. Diverses complications peuvent survenir, consécutives à l'occlusion prolongée du canal cystique : cholécystite aiguë ou chronique, lithiase du cholédoque, pancréatite, cancer de la vésicule biliaire (rare, le plus souvent après 60 ans ; plus de 95% des patients atteints ont des calculs biliaires). Une douleur de plus de 6h évoque une cholécystite ou une pancréatite aiguë.

Sur le plan biologique, la migration du calcul associée à la mise en tension des voies biliaires peut s'accompagner d'une augmentation très importante (>10N) des aminotransférases. Les valeurs redeviennent rapidement normales à l'immobilisation du calcul.

Traitement

Découverte souvent fortuitement, la lithiase biliaire asymptomatique n'est pas traitée. Sinon le traitement est chirurgical (cholécystectomie sous coelioscopie), ou médical : dissolution des calculs radio-transparents donc non calcifiés, de diamètre inférieur à 15 mm, par l'acide ursodésoxycholique (AUDC), acide biliaire hydrophile découvert chez l'ours (10mg/kg/j). Le traitement réussit chez 75% des patients non-obèses. Les calculs peuvent aussi être fragmentés par lithotriptie (utilisation d'ondes de choc extracorporelles), cette technique étant maintenant peu utilisée et réservée aux lithiases intrahépatiques ou aux tableaux complexes). Les traitements sans cholécystectomie comportent une récurrence à 5 ans dans 50% des cas.

Lithiase de la voie biliaire principale

Elle est le plus souvent consécutive à la migration d'un ou plusieurs calculs à partir de la vésicule ou bien formés *in situ* en amont d'une sténose (dans ce cas ce sont des calculs pigmentaires bruns). Une lithiase primaire peut se développer dans le cholédoque à distance d'une cholécystectomie : elle est consécutive à une accumulation de boue biliaire secondaire au dysfonctionnement du sphincter d'Oddi. Des douleurs apparaissent s'il y a blocage de la voie biliaire en particulier au niveau de l'ampoule de Vater : mise en tension des voies biliaires (d'où élévation importante des aminotransférases), angiocholite par infections par des germes intestinaux, ictère cholestatique, voir pancréatite aiguë. La lithiase peut rester latente si les calculs flottent librement.

Sur le plan biologique, on observe une hyperleucocytose parfois $> 20\ 000/\text{mm}^3$, et des aminotransférases souvent très élevées, parfois $> 50\text{N}$. Le diagnostic différentiel avec une hépatite aiguë peut se poser alors. Les aminotransférases redescendent très rapidement quand l'obstacle est levé.

Le traitement est discuté : coelioscopie, sphinctérotomie exploratrice...

Lithiase intrahépatique

Caractérisée par des calculs dans les voies biliaires intrahépatiques, avant la convergence des canaux hépatiques, le plus souvent formés *in situ*, et parfois secondaire à une anomalie des voies biliaires. Les calculs sont pigmentaires bruns, en raison de la stase biliaire et de l'infection. Plus rarement ce sont des calculs de cholestérol : une mutation du transporteur canaliculaire MDR3, indispensable à l'excrétion biliaire des phospholipides est alors associée à cette pathologie. Les micelles ne se constituent pas normalement par déficit biliaire en phospholipides, d'où sursaturation de la bile en cholestérol.

Un cholangiocarcinome peut compliquer la lithiase.

Les signes sont une douleur inconstante, une angiocholite ou simplement une anomalie persistante des tests hépatiques. Elle est parfois découverte fortuitement. Le traitement consiste en une exérèse localisée jusqu'à transplantation si la lithiase est disséminée et accompagnée d'une angiocholite récidivante.

Lithiases médicamenteuses : rares (traitement par ceftriaxone), et plus souvent des cristaux sous forme de sludge.

Particularités des lithiases en pédiatrie

Lithiase le plus souvent pigmentaire (cholestérolique chez l'adolescente), son incidence est de 2% ; l'âge de découverte se situe soit au cours de la première année, soit après l'âge de 10 ans. Elle est découverte soit à l'occasion d'une échographie réalisée pour une autre pathologie (lithiase asymptomatique) soit devant un ictère cholestatique et des douleurs abdominales. Le diagnostic se fait par imagerie. Les principales causes sont regroupées dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 : Mécanismes et pathologies prédisposant aux lithiases biliaires en pédiatrie

	Nourrisson < 1 an	Enfant
Nutrition parentérale prolongée	*	*
Cycle entérohépatique des AB altéré (Résection du grêle, mucoviscidose chez l'enfant)	*	*
Concentration des AB abaissée dans la bile (cholestases fibrogènes familiales, cirrhose)		*
Anomalie des voies biliaires (stase de la bile + infection possible)	*	*
Surproduction de bilirubine (hémolyse : hémoglobinopathies, anomalies constitutionnelles du GR, prothèse cardiaque)		*
Anomalie de conjugaison de la bilirubine (maladie de Gilbert)		*

Analyse des calculs biliaires

L'analyse précise des calculs si nécessaire, est effectuée par spectrophotométrie infrarouge.

Cholécystites et angiocholites aiguës

L'angiocholite aiguë est une infection du contenu de la voie biliaire principale. Due à une infection compliquant un obstacle à l'écoulement de la bile, par des germes aérobies (E Coli, Streptococcus faecalis) ou anaérobies (B Fragilis). La bile peut être trouble voir purulente. Dans 90% des cas, l'obstacle est une lithiase, plus rarement un parasite (douve, ascaris), une tumeur ou une malformation. Une angiocholite peut se voir après toute intervention chirurgicale ou exploratrice des voies biliaires. Elle se manifeste par la triade : douleur (colite hépatique), puis fièvre (> 39°C) brutale avec frissons, puis ictère. Prolongée, elle provoque une infiltration inflammatoire et fibreuse du pédicule hépatique avec possible thrombose portale.

L'angiocholite aiguë est une urgence médicale. Le diagnostic est basé sur le tableau clinique, les examens d'imagerie (échographie, rarement échoendoscopie) et la biologie :

- Hyperleucocytose, hémoculture positive, tableau de cholestase : élévation des PAL et de la bilirubine conjuguée, parfois associé à une élévation des aminotransférases et/ou une hyperamylasémie. L'évolution est variable, elle peut ne durer que quelques jours si antibiothérapie efficace et mesures pour rééquilibrer le bilan hydroélectrolytique. Dans les formes graves, il faut lever en urgence l'obstacle par sphinctérotomie endoscopique du sphincter d'Oddi et drainage des voies biliaires, ou par cholécystectomie. L'aggravation fait apparaître septicémie, insuffisance rénale aiguë ; collapsus. Les critères de gravité sont : l'âge > 60 ans, l'augmentation de la créatininémie, de la kaliémie, l'acidose, la thrombopénie (<150 G/L), les troubles de la conscience.

La cholécystite aiguë, lésion inflammatoire de la vésicule, est une urgence médicale, presque toujours associée à l'obstruction du col de la vésicule ou du canal cystique par un calcul dans la grande majorité des cas, un parasite, du mucus ou un cancer sténosant le canal cystique. Elle peut survenir au cours d'un état de choc. Elle correspond à des lésions inflammatoires de la muqueuse vésiculaire, dues à un effet toxique des acides biliaires et des phospholipides, pouvant se surinfecter secondairement en particulier chez les patients fragilisés.

Elle se manifeste par une douleur vive caractéristique de l'hypochondre droit et une fièvre modérée (< 39°C). Une échographie peut montrer des calculs et une vésicule parfois dilatée. Le bilan biologique comporte une hyperleucocytose, une discrète cholestase (l'ictère est présent chez 1/4 des patients), une discrète élévation des aminotransférases et/ou une hyperamylasémie. Ce bilan est nécessaire pour faire le diagnostic différentiel avec d'autres pathologies : pancréatite aiguë, foie cardiaque, pyélonéphrite, pneumopathie droite...

Dans 10% des cas, une obstruction associée de la voie biliaire principale entraîne la mise en tension des voies biliaires (augmentation très importante des aminotransférases). Le traitement est médical (antibiothérapie) et chirurgical (cholécystectomie).

Cholécystite chronique

L'inflammation chronique de la vésicule est presque toujours associée à la présence de calculs. L'affection peut être asymptomatique. Un cas particulier correspond à la vésicule "porcelaine", totalement ou partiellement calcifiée, facteur de risque de cancer vésiculaire.

Tumeurs de la vésicule et des voies biliaires

Les tumeurs les plus fréquentes sont

- Carcinomes de la vésicule biliaire : favorisés par la lithiase car les calculs sont habituellement présents chez les patients atteints. Rare (prévalence 10-4), l'adénocarcinome touche surtout les femmes après 70 ans. Les signes cliniques sont ceux qui sont retrouvés dans la lithiase vésiculaire, plus ou moins associés à une perte de poids. La biologie montre un tableau de cholestase.
- Cholangiocarcinome : également rare, il se développe n'importe où dans l'arbre biliaire, des petits canaux intrahépatiques à l'ampoule de Vater. Maladie complexe associée à une lithiase ou à une cholangite sclérosante.
- Ampullomes vatriens : adénocarcinome siégeant sur la papille, d'origine biliaire, pancréatique ou duodénale.

Affections diverses

Parmi les autres cholangiopathies non-tumorales intra ou extrahépatiques, citons :

- La cirrhose biliaire primitive et cholangite sclérosante primitive : traitées dans le chapitre concernant les cholestases chroniques.
- Les troubles de la motilité biliaire : dyskinésie biliaire, concernant la vésicule ou le sphincter d'Oddi. Caractérisés par des douleurs récurrentes épigastriques ou de l'hypochondre droit.

Cholestases intra et extra-hépatiques

Anne Myara

CHAPITRE X

La cholestase est définie par un défaut de transport des acides biliaires du foie vers l'intestin. Cette altération de la sécrétion biliaire peut être due à une pathologie de l'hépatocyte ou des voies biliaires intra ou extra-hépatiques. Une cholestase peut survenir au cours de très nombreuses maladies hépatobiliaires, comme les hépatites ou les maladies alcooliques du foie. Nous décrirons dans ce chapitre les cholestases chroniques dont la définition est plus restrictive : ce sont des pathologies constitutionnelles ou acquises des voies biliaires intra ou extrahépatiques susceptibles d'évoluer, en l'absence de traitement, vers un tableau terminal de cirrhose, d'hypertension portale ou d'insuffisance hépatocellulaire, tant chez l'adulte qu'en pédiatrie

Cholestases chroniques de l'adulte

Diagnostic : signes clinicobiologiques et conséquences d'une cholestase

La cholestase est au départ anictérique, mais toujours caractérisée par une augmentation de la concentration des acides biliaires sanguins, de l'activité des phosphatases alcalines (PAL) et des gammaglutamyltransférases (γ GT). L'activité des aminotransférases est alors modérément élevée. La cholestase anictérique est en général asymptomatique ou s'accompagne d'une asthénie ou d'un prurit. La cholestase devient ensuite ictérique : augmentation de la bilirubine sanguine, dépassant rarement 500 micromoles par litre, avec prédominance de bilirubine conjuguée qui est éliminée en partie par le rein. Si la bilirubinémie dépasse ce seuil, il faut rechercher soit une insuffisance rénale (ayant pour conséquence un défaut d'élimination de la bilirubine conjuguée) soit une hémolyse (surproduction de bilirubine se surajoutant à la cholestase pour accentuer l'ictère) associées. Le taux de prothrombine peut être abaissé du fait de la malabsorption de la vitamine K liposoluble, mais le facteur V ne diminue pas sauf lors d'une insuffisance hépatocellulaire en phase terminale de la maladie.

Les caractéristiques des principaux marqueurs utilisés pour le diagnostic du syndrome de cholestase sont regroupées dans le [tableau 1](#).

Tableau 1 : Caractéristiques des différents marqueurs diagnostiques dans le cadre d'une cholestase

	Phosphatases alcalines (PAL)	Gamma-glutamyl transférase (γGT)	Bilirubine conjuguée (BC)	Acides biliaires totaux (AB)
Nature	Enzyme membranaire Tissus riches : foie, os, intestins, placenta, reins, leucocytes	Enzyme membranaire localisée dans les reins, le foie le pancréas, les intestins	Tétrapyrrole issu de la dégradation de l'hème et conjugué dans l'hépatocyte	Composés stéroïdiens synthétisés par le foie à partir du cholestérol et modifiés par les bactéries intestinales
Forme circulante	Hépatique et osseuse : 90%	Hépatique	BC régurgitée du foie vers le sang	AB régurgités du foie vers le sang
1/2 vie	3 j	10 j (X par 2 ou 3 en cas de cirrhose)	Selon cycle entérohépatique	Selon cycle entérohépatique
Sensibilité	++	+++	+	+++
Spécificité	++	- (augmente dans toute hépatopathie)	+++	+++
Facteurs d'augmentation	Indice de masse corporelle, croissance, tabac, contraception orale, grossesse	Age, indice de masse corporelle, jeûne, tabac, race noire, alcool, médicaments	Jeûne (augmentation de la réabsorption intestinale)	Jeûne (augmentation de la réabsorption intestinale)
Techniques de dosage	Cinétique à 37°C avec calibration	Cinétique à 37°C avec calibration	Diazoréaction Oxydation	Enzymatique (3alpha hydroxystéroïde déshydrogénase)
Conservation	7 j à +4°C 2 ans à -20°C	7 j à +4°C 2 ans à -20°C	7 j à +4°C 1 ans à -20°C	7 j à +4°C 2 ans à -20°C

Sur le plan clinique, une cholestase prolongée entraîne un prurit, un ictère pouvant s'associer à une accumulation de mélanine, majoré par le grattage, un amaigrissement, l'apparition de xanthomes sous-cutanés au niveau des paupières (en raison de l'hypercholestérolémie).

Le prurit est induit probablement par plusieurs substances accumulées lors de la cholestase dans la circulation systémique et par des composés opioïdes endogènes libérés par les canaux biliaires. Il n'existe pas de corrélation entre l'intensité du prurit et la concentration sérique des acides biliaires. La malabsorption des vitamines A, D et E est le plus souvent sans conséquences chez l'adulte, mais associée à des retards de croissance chez l'enfant. L'ostéoporose est fréquente, parfois responsable de fractures et tassements vertébraux.

Sur le plan anatomocytopathologique, différentes anomalies sont décrites en fonction du degré et de la durée de la cholestase : dépôts pigmentaires dans les hépatocytes, infarctus biliaires, corps de Mallory, fibrose portale et prolifération ductulaire. La fibrose portale peut s'étendre pour aboutir à une cirrhose biliaire secondaire créant une hypertension portale. L'ascite est peu fréquente. Cette fibrose est la conséquence de plusieurs phénomènes :

- la distension mécanique des voies biliaires
- la possible infection des voies biliaires lors de l'obstruction des canaux biliaires extrahépatiques
- l'action cytotoxique et détergente des acides biliaires accumulés dans tous les types de cholestase.

La toxicité cellulaire des acides biliaires a pour cible les membranes, les mitochondries, le cytosquelette, l'ADN.

Diagnostic étiologique de la cholestase

En fonction du contexte (signes particuliers variables selon les différentes étiologies de la cholestase : prurit, fatigue, signes extrahépatiques...) des tests spécifiques peuvent être pratiqués pour étayer le diagnostic étiologique. Le [tableau 2](#) résume les différentes étiologies d'une cholestase chronique, replacées au sein des cholestases de l'adulte.

Tableau 2 : Diagnostic étiologique d'une cholestase de l'adulte

Cholestase biologique : ↑ PAL ↑ γGT Bilirubine conjuguée N ou ↑	
Examens d'imagerie médicale	
Cholestase intrahépatique	Cholestase extrahépatique
Tumeur CBP, CSP Hépatite, cirrhose Cholestase récurrente bénigne Cholestase gravidique Toxique, médicament Alimentation parentérale prolongée	Lithiase Pancréatite Tumeurs des voies biliaires ou du pancréas

Les deux principales étiologies des cholestases chroniques de l'adulte sont la cirrhose biliaire primitive (CBP) et la cholangite sclérosante primitive (CSP). Contrairement aux lithiases, ce sont des maladies rares (prévalence 10-4). Les étiologies moins fréquentes regroupent les cholangites médicamenteuses, la sarcoïdose, la nutrition parentérale prolongée, la ductopénie idiopathique, et dans le cadre des greffes, le rejet de greffe hépatique et la maladie du greffon contre l'hôte.

Cirrhose Biliaire Primitive (CBP)

Considérée comme une maladie autoimmune des voies biliaires, la CBP est une inflammation portale et une nécrose segmentaire des canaux biliaires interlobulaires

Elle commence par la destruction des petites voies biliaires intrahépatiques, ce qui a pour conséquence une baisse progressive du nombre de canaux biliaires perméables, ayant pour conséquence une cholestase. Cette maladie, évolutive et sévère, atteint les femmes dans 9 cas sur 10, à partir de 30 ans, son diagnostic étant posé en général entre 50 et 70 ans. Elle évolue classiquement en trois phases :

- phase préclinique asymptomatique de plusieurs années, caractérisée par la présence d'anticorps antimitochondries mais découverte le plus souvent par une élévation modérée de l'activité des PAL ou de la γGT, mise en évidence au cours d'un bilan systématique

(cas le plus fréquent) ou de l'exploration d'une pathologie extrahépatique associée à la CBP.

- phase clinique (5 à 10 ans), avec fatigue, prurit, ictère inconstant
- phase terminale, avec bilirubinémie > 100 micromoles/L et cirrhose.

Histologiquement quatre stades sont décrits, allant des lésions portales de cholangite (stade 1) au stade de cirrhose (stade 4).

A ces signes peuvent s'ajouter :

- une hépatite autoimmune : forme mixte de CBP ; dans ce cas, une cytolyse (augmentation des ALAT) est souvent associée
- des manifestations extrahépatiques autoimmunes : syndrome de Sjögren, de Raynaud, de CREST, thyroïdite, polyarthrite rhumatoïde ...
- hypertension portale pouvant survenir à un stade précoce de la maladie

Différents paramètres ont été identifiés comme ayant une valeur pronostique pour la survie des patients : principalement la bilirubinémie, mais aussi l'âge, l'albuminémie, le TP... Cependant les intervalles de confiance sont larges.

La pathogénie de la maladie est multifactorielle :

- immunologique : ce facteur est prépondérant. Le canal biliaire interlobulaire est la cible d'un conflit immunologique, en présence d'un néoantigène viral, bactérien, toxique ou médicamenteux
- génétique : prévalence élevée de certains groupes HLA (DRw8, C4B2 et C4Q0), implication de 2 gènes de synthèse de l'interleukine 2, observation de cas familiaux.
- virale : certains virus sont connus pour être pathogènes pour les cellules biliaires ; on observe une prévalence d'anticorps antimitochondries naturels (survenant lors des infections) dans le sérum des patients et il existe des relations croisées entre les Ac antimitochondries et certains déterminants antigéniques bactériens.

Le diagnostic d'une CBP repose sur la présence d'au moins 2 des 3 critères suivants :

- Syndrome biologique de cholestase chronique
- Présence d'anticorps antimitochondries anti M2 à un titre supérieur ou égal à 1/100 (sensibilité 95% et spécificité > 97%), associée à la présence éventuelle d'anticorps antinucléaires.
- Histologie : cholangite destructrice lymphocytaire.

L'imagerie est peu parlante.

Cholangite Sclérosante Primitive (CSP)

C'est une maladie caractérisée par une atteinte inflammatoire et fibrosante des voies biliaires intra et/ou extrahépatiques, évoluant le plus souvent vers la cirrhose. Elle touche plutôt les hommes, avant 40 ans et est associée à une rectocolite hémorragique dans 75% des cas.

La CSP et la maladie inflammatoire de l'intestin évoluent chacune indépendamment. Au cours de l'aggravation peut survenir un cholangiocarcinome.

L'étiologie de la maladie est probablement multifactorielle, il existe plusieurs hypothèses : métabolisme anormal des acides biliaires par la flore intestinale, infections virales, anomalies génétiques de l'immunorégulation.

Le diagnostic d'une CSP repose sur 4 signes dont le principal est la présence d'anomalies radiologiques des voies biliaires :

- tableau biologique d'un cholestase chronique. Il existe cependant des CSP à PAL normales. Des ANCA sont parfois présents mais la sensibilité et la spécificité sont très inférieures à celle des Ac anti M2 de la CBP
- anomalies des voies biliaires intra ou/et extrahépatiques mises en évidence par imagerie médicale
- au plan histologique, 4 types de lésions sont individualisées (fibrose, prolifération néoductulaire, diminution du nombre de canaux biliaires, nécrose hépatocytaire parcellaire) mais leur répartition dans le foie n'est pas homogène, rendant délicate l'interprétation et la biopsie hépatique
- association à une autre maladie, en particulier une maladie inflammatoire du colon.

La CSP peut, comme dans le cas de la CBP, être également associée à une hépatite auto-immune, ou à d'autres affections extrahépatiques en particulier des affections dysimmunitaires (lupus, polyarthrite rhumatoïde, diabète sucré ...).

La surveillance biologique comporte un bilan hépatique tous les 6 mois ainsi qu'un dosage des marqueurs ACE et CA19 9.

Il est parfois difficile de poser le diagnostic différentiel avec d'autres affections responsables de cholangite sclérosante dont les aspects radiologiques et histologiques sont identiques : cholangite sclérosante secondaire à une lithiase de la voie biliaire principale, traumatisme chirurgical des voies biliaires, certains cholangiocarcinomes par exemple.

Autres causes de cholestases chroniques

- Cholestases médicamenteuses : certains médicaments (chlorpromazine, antidépresseurs tricycliques...) peuvent provoquer des lésions chroniques des petits canaux biliaires interlobulaires. La maladie ressemble cliniquement, biologiquement et histologiquement à une CBP. L'arrêt du médicament est suivi d'une amélioration, bien que des formes sévères évoluant vers la cirrhose soient décrites.
- Cholestase récurrente bénigne, caractérisée par des anomalies de fonctionnement de certains transporteurs (BRIC 1 et BRIC 2).
- Sarcoïdose : cette affection est une cause de granulomatose hépatique. Les granulomes existent dans tout le lobule hépatique, leur présence dans l'espace porte réalise une image de cholangite identique à la CBP. Le diagnostic différentiel repose alors sur les signes extrahépatiques, en particulier pulmonaires, de la sarcoïdose.
- Nutrition parentérale prolongée : la nutrition parentérale totale et prolongée est responsable d'une inflammation portale et d'une fibrose, pour des raisons multifactorielles : type de nutrition, endotoxémie, anomalies du métabolisme des acides biliaires.
- Rejet de greffe : le rejet chronique d'une greffe hépatique peut se traduire par une cholestase prolongée avec paucité des canaux biliaires interlobulaires pouvant aboutir à une cirrhose biliaire secondaire et nécessitant parfois une retransplantation. La maladie du greffon contre l'hôte, principalement observée après greffe de moelle osseuse, atteint l'épithélium biliaire d'où disparition des canaux biliaires interlobulaires.
- Ductopénie idiopathique : c'est l'hypothèse diagnostique quand aucune cause ne peut être retrouvée. Il existe de rares formes familiales.

Traitement des maladies cholestatiques chroniques

Le traitement est à la fois symptomatique et étiologique. Le traitement du prurit repose sur une complexation des acides biliaires dans la lumière intestinale par la cholestyramine. Cela interrompt le cycle entérohépatique. La rifampicine, qui permet une meilleure hydroxylation des acides biliaires, facilitant ainsi leur élimination urinaire, est également efficace. Les antagonistes opiacés, voire une plasmaphérèse peuvent être proposés en cas de prurit très réfractaire. Le traitement préventif de l'ostéopénie associe apports calciques et vitamine D.

Le traitement de la cholestase utilise l'acide ursodésoxycholique (AUDC). L'AUDC est un acide biliaire naturel, présent chez de nombreux mammifères mais à l'état de traces chez l'homme. À l'inverse des acides biliaires endogènes toxiques, l'AUDC est fortement hydrophile et dépourvu de toxicité. Il est métabolisé en acide lithocholique, lui même rapidement excrété, donc ne s'accumulant pas dans la circulation entérohépatique. Son utilisation représente un progrès thérapeutique majeur dans les cholestases chroniques, l'amélioration des tests hépatiques est rapide en quelques semaines.

Les mécanismes d'action de l' AUDC sont décrits dans le [tableau 3](#).

Tableau 3 : Mécanismes d'action de l'AUDC lors d' une administration prolongée

Mécanismes	Conséquences
Diminution de la réabsorption active intestinale des acides biliaires endogènes	AUDC conjugué devient l'acide biliaire prédominant Diminution des acides biliaires endogènes
Augmentation du flux biliaire : fonction cholérétique	
Diminution de l'insertion des acides biliaires endogènes dans la membrane	Stabilisation de la membrane
Stabilisation du potentiel mitochondrial	Effet anti oxydant et antiapoptotique
Diminution de l'expression des molécules HLA de classe 1 sur les hépatocytes	Effet immunomodulateur

Dans la CBP, l'AUDC est le seul traitement non toxique à l'efficacité démontrée, modifiant le pronostic de la maladie de façon importante, notamment au stade précoce. Les autres médicaments, majoritairement des immunosuppresseurs, n'ont qu'une faible efficacité et des effets indésirables importants. Pour les formes évoluées, une transplantation hépatique peut être envisagée, d'autant plus qu'il s'agit le plus souvent de patientes d'âge moyen sans défaillance viscérale associée. Les critères retenus sont : bilirubinémie > 100 micromoles/L et/ou une ascite et/ou une encéphalopathie. La transplantation est devenue peu fréquente depuis l'emploi répandu et précoce de l'AUDC.

L'AUDC est également utilisé dans le traitement des CSP, ainsi que les immunosuppresseurs. Un traitement par l'AUDC au long cours est associé à une diminution de la prévalence des anomalies coliques dans la CSP. Les formes évoluées (bilirubinémie > 100 micromoles/L, angiocholites à répétition, cirrhose) peuvent bénéficier d'une transplantation hépatique. Les patients transplantés ayant une rectocolite ulcérohémorragique ont une surveillance coloscopique régulière.

L'AUDC est très largement utilisé dans les différentes cholestases chroniques, bien que le bénéfice du traitement n'ait été montré de façon indiscutable que dans la CBP.

Cholestases pédiatriques

La cholestase de l'enfant est la conséquence d'une obstruction ou d'une malformation des voies biliaires, ou bien d'une diminution de la production de bile du fait d'une atteinte hépatocytaire.

À la naissance, la maturité morphologique structurelle et fonctionnelle du système biliaire est partiellement achevée, faisant du nouveau-né un candidat idéal pour une cholestase. L'incidence des cholestases néonatales est de 1/2500 naissances.

La maladie cholestatique pédiatrique est majoritairement observée en période néonatale et sa découverte impose une démarche diagnostique et étiologique rigoureuse, souvent urgente pour instaurer le plus rapidement possible un traitement approprié, médical ou chirurgical, et prévenir les complications.

Sans traitement, l'évolution a lieu en quelques mois ou plusieurs années vers la cirrhose et l'insuffisance hépatocellulaire constituant 80% des indications de transplantation hépatique de l'enfant.

Les causes de ces cholestases sont multiples, mais la présentation clinique est homogène et caractéristique.

Diagnostic clinique et biologique de la cholestase chez l'enfant

La clinique met en évidence :

- un ictère d'intensité variable persistant au delà de 2 semaines de vie. Chez l'enfant plus grand et l'adulte les cholestases anictériques sont relativement fréquentes. En pédiatrie, les ictères à bilirubine conjuguée sont quasiment toujours la conséquence d'une cholestase. Les rares déficits de transport de la bilirubine conjuguée par les hépatocytes, responsables d'un ictère à bilirubine conjuguée sans cholestase associée (syndrome de Dubin- Johnson et de Rotor) ne sont rencontrés qu'à la puberté ou chez le jeune adulte
- une coloration plus ou moins foncée des urines, expliquée par l'excrétion de la bilirubine conjuguée par les reins après régurgitation du foie vers le sang
- une décoloration des selles
- une fréquente hépatomégalie
- un prurit : variable, il n'apparaît jamais avant l'âge de 4 à 6 mois même en cas de cholestase importante
- des oedèmes, signe d'insuffisance hépatocellulaire

Les examens biologiques objectivent le syndrome de cholestase :

- une hyperbilirubinémie conjuguée ou mixte à prédominance conjuguée : le dosage de la bilirubine conjuguée est le test biologique le plus discriminant pour objectiver la cholestase et la différencier de la fréquente hyperbilirubinémie non conjuguée de la période néonatale le plus souvent bénigne (« ictère physiologique du nouveau-né »)
- augmentation variable des γ GT et PAL, augmentation non spécifique de la concentration sérique du cholestérol
- hypoalbuminémie, hyperammoniémie, hyper ou hypoglycémie : ces tests permettent d'évaluer les répercussions hépatiques de la cholestase. Un syndrome de malabsorption est souvent présent avec stéatorrhée, carences en vitamines liposolubles (baisse du TP secondaire à un déficit en vitamine K) et répercussion sur l'état nutritionnel de l'enfant .

Bilan étiologique

Il nécessite la réalisation d'examens spécifiques biologiques et radiologiques complémentaires. La démarche diagnostique est décrite dans le [tableau 4](#).

Tableau 4 : Diagnostic étiologique d'une cholestase pédiatrique

Echographie abdominale			
Voies biliaires dilatées	Recherche d'une atrésie des voies biliaires ou un obstacle (causes extrahépatiques)		
Voies biliaires dilatées	Activité γGT normale	Absence de prurit	Recherche d'un déficit de synthèse des acides biliaires par spectrométrie de masse des acides biliaires urinaires
		Présence de prurit	Recherche d'un déficit de transporteur canaliculaire des acides biliaires
	Activité γGT augmentée	<ul style="list-style-type: none"> - Recherche d'un syndrome d'Alagille, d'un déficit en alpha1 antitrypsine, d'une mucoviscidose - Cholangite sclérosante (voies biliaires anormales sur biopsie) - Cholangite autoimmune, déficit en transporteur canaliculaire des phospholipides 	

Une série **d'examens biologiques** permettra d'identifier l'étiologie de la cholestase et de débiter un traitement adapté : examens microbiologiques (sepsis), bilan thyroïdien (hypothyroïdie), dosage de l'alpha1 antitrypsine et phénotypage (déficit). Certains examens ciblés font le diagnostic de maladies métaboliques : étude des acides organiques urinaires, étude des acides aminés sanguins et urinaires, dosage du lactate sanguin, de la ferritine. L'étude sérique et urinaire des acides biliaires et de leurs précurseurs par des

techniques de chromatographie couplée à la spectrométrie de masse permet le diagnostic d'un déficit de synthèse. Des tests génétiques peuvent être prescrits dans la recherche de fibrose kystique, syndrome d'Alagille et dans certains types de cholestases fibrogènes familiales.

La biopsie hépatique complète le bilan en permettant d'évaluer les répercussions hépatiques de la cholestase .

Cholestases extra hépatiques

Elles représentent moins de 10% des cholestases de l'enfant et la plupart d'entre elles font l'objet d'un traitement chirurgical.

- L'atrésie des voies biliaires est la plus fréquente des cholestases néonatales (la moitié des cholestases du nourisson en France).

Cette cholestase d'évolution dramatique nécessite un diagnostic rapide et constitue une urgence chirurgicale de la période néonatale.

Elle est caractérisée par une inflammation progressive et une complète occlusion d'une partie des canaux biliaires extra hépatiques associée à des lésions des voies biliaires intra hépatiques. La cause de l'atrésie reste inconnue (virale ?).

La prolongation d'une hyperbilirubinémie au delà de 10 jours, des selles décolorées et des urines foncées doivent faire évoquer sans tarder ce type de cholestase. Le diagnostic est confirmé par la biopsie hépatique dans 90% des cas.

Sans traitement cette cholestase évolue rapidement en cirrhose biliaire mortelle. L'intervention chirurgicale de Kasai ou hépato-porto-entérostomie réalisée avant l'âge de six semaines permet de restaurer une sécrétion biliaire efficace dans un certain nombre de cas. Mais la persistance de la cholestase, l'installation d'une hypertension portale ou des signes d'insuffisance hépatocellulaire sont de mauvais pronostic et 80% des patients avec une atrésie des voies biliaires nécessiteront à terme une transplantation hépatique.

- Une cholangite sclérosante peut être évoquée dès la période néonatale et l'évolution cirrhogène est fréquente. La cholangiographie montrant des anomalies des voies biliaires intra et extra hépatiques avec sténose et dilatation pose le diagnostic étiologique.

L'existence d'une cholangite sclérosante chez l'enfant doit faire rechercher une histiocytose X, un déficit immunitaire ou une origine auto immune (association avec hépatite auto

immune, maladie intestinale inflammatoire). Un traitement par l'acide ursodeoxycholique peut améliorer la fonction hépatique mais le pronostic reste souvent mauvais.

Cholestases intra hépatiques

Les causes de cholestases intra hépatiques sont extrêmement nombreuses, surtout dans la période néonatale. Elles touchent les voies biliaires ou le fonctionnement de l'hépatocyte (synthèse, transports au pôle biliaire).

- Paucité ductulaire syndromatique ou maladie d'Alagille

Une diminution de plus de 50% du nombre des canalicules biliaires au sein des espaces portes signe une paucité ductulaire dont la plus fréquente est la maladie d'Alagille. La prévalence est de 1/100000 naissances. Cette maladie génétique monogénique rare se transmet sur le mode autosomique dominant. L'origine génétique est une mutation impliquant un des acteurs de la voie de signalisation Notch : soit une mutation du gène Jagged 1, ligand des récepteurs Notch (70% des sujets atteints), donnant le plus souvent des protéines tronquées, soit une mutation de Notch 2, modifiant ainsi la signalisation cellulaire.

Cette maladie est évoquée devant une cholestase précoce parfois incomplète présentant des signes non spécifiques de cholestase avec une carence en vitamines liposolubles, associée à un syndrome malformatif comprenant un ensemble d'anomalies cardiaques (sténose des branches de l'artère pulmonaire) ophtalmologiques (embryotoxon), radiologique (vertèbre dorsale en ailes de papillon), neurologiques et une dysmorphie faciale.

Dans 1/3 des cas l'amélioration de la cholestase est spontanée au cours des premiers mois ou années de vie avec un pronostic hépatique globalement bon. Pour les autres, le pronostic est lié à l'importance de la cardiopathie ou à l'évolution cirrhogène de la cholestase pouvant nécessiter une transplantation (40% des cas).

- Cholestases intra-hépatiques fibrogènes familiales :

C'est un groupe hétérogène regroupant des cholestases intrahépatiques sévères d'origine hépatocellulaire débutant les premiers mois de la vie. La morphologie des voies biliaires intra et extra-hépatiques est toujours normale ; ce sont les voies de synthèse ou les systèmes de transport situés dans la membrane canaliculaire de l'hépatocyte, qui sont altérés.

L'incidence est de 1/100000 naissances, ce qui représente 10 à 15% des cholestases néonatales. Ce sont des maladies génétiques à transmission autosomale récessive.

Selon des critères cliniques biologiques et histologiques, plusieurs types peuvent être identifiés.

- cholestases intrahépatiques fibrogènes familiales avec activité GGT normale et concentration sérique des acides biliaires élevée : PFIC1 ou maladie de Byler (mutation du gène FIC1 ou ATP8B1 codant pour une ATPase, chromosome 18) dans laquelle le prurit est sévère, avec possible association de pancréatite ; PFIC2 ou syndrome de Byler (mutation du gène codant pour un transporteur canaliculaire des acides biliaires primaires BSEP ou ABCB11, chromosome 2). Un traitement par l'acide ursodésoxycholique (AUDC) dont les mécanismes d'action sont multiples est efficace dans 40% des cas, en cas d'échec une dérivation biliaire partielle est pratiquée.

- cholestase intrahépatique fibrogène familiale avec activité GGT et concentration sérique des acides biliaires élevées ou PFIC3 : caractérisée par un déficit en transporteur canaliculaire des phospholipides (MDR3, multi drug resistance ou ABCB4, chromosome 7). Le traitement est une administration chronique d'AUDC. Si le traitement est inefficace, le recours à la transplantation hépatique est nécessaire.

- déficits héréditaires de synthèse des acides biliaires dont les deux plus fréquents sont le déficit en 3 β -hydroxy-C27-stéroïde-deshydrogénase et le déficit en Δ 4-3 oxostéroïde 5 β -réductase. Ces 2 enzymes interviennent dans la voie de synthèse des acides biliaires en modifiant le noyau stéroïde du cholestérol. Ces déficits s'accompagnent d'une cholestase sans prurit, caractérisée biologiquement par une activité GGT normale ou peu augmentée, une concentration normale ou basse d'acides biliaires physiologiques, mais une concentration importante d'acides biliaires anormaux, résultant de la déviation métabolique et responsables de la cytotoxicité hépatique. Leur identification s'effectue par chromatographie couplée à la spectrométrie de masse. Un traitement spécifique par l'acide cholique est efficace et sans effet secondaire décrit.

- Déficit en alpha 1 antitrypsine

Une concentration sérique basse en alpha 1 antitrypsine liée au phénotype PiZZ est retrouvée lors d'une naissance sur 2000. 10-15% des enfants présentant ce phénotype développent une cholestase néonatale qui régresse le plus souvent en quelques mois. Il n'existe pas de traitement spécifique et la transplantation hépatique est le traitement pour les enfants dont la cholestase évolue vers la cirrhose.

- Cholestase et nutrition parentérale

Les enfants (particulièrement les prématurés), nourris par alimentation parentale prolongée

peuvent développer une cholestase. L'incidence est inversement corrélée au poids de naissance, la fréquence est de 50% si ce poids est inférieur à 1000gr. La progression de la cholestase est facilitée par un mauvais état clinique. Cette cholestase semble être multifactorielle. Il n'y a pas de traitement spécifique, mais l'administration d' AUCD associée à une l'alimentation entérale débutée le plus rapidement possible permet d'initier le flux biliaire, la contraction vésiculaire et la mobilité intestinale.

- Mucoviscidose

C'est une cause habituelle de cholestase chez l'enfant mais rare en période néonatale. Seule une partie des enfants atteints de mucoviscidose ont des répercussions hépatique.

- Hépatite idiopathique néonatale

En période néonatale, lorsque aucune étiologie de la cholestase n'a été retrouvée, on parle d'hépatite idiopathique aussi dénommée hépatite à cellules géantes.

Certaines sont sporadiques, d'autres familiales, ce qui suggère une cause métabolique ou génétique encore non connue. Le traitement consiste à éviter les complications de la cholestase, le pronostic est variable, de bon dans 90% des cas sporadiques à mauvais dans les cas familiaux.

Bibliographie

- Debray D. La lithiase biliaire de l'enfant. Rev Prat 2007,57,2118-2119.
- Dray X, Joly F, Reijasse D, Attar A, Alves A, Panis Y, Valleur P, Messing B. Incidence, risk factors and complications of cholelithiasis in patients with home parenteral nutrition. J Am Coll Surg 2007,204(1), 13-21.
- Erlinger S. La formation de la bile. Rev.Prat.1991,41 ,2341-2346.
- Erlinger S. La lithiase biliaire. Gastroenterol Clin Biol 2002 ; 26 ,1018-1025.
- Gonzales E, Davit-Spraul A, Baussan C, Buffet C, Maurice M, Jacquemin E. Liver diseases related to MDR3(ABCB4)gene deficiency. Front Biosci 2009,1(14), 4242-4256.
- Höblinger A, Lammert F. Genetics of biliary tract diseases : new insights into gallstone disease and biliary tract cancers. Curr Opin Gastroenterol 2008, 24(3), 363-371.

- Hofmann A, Hagey L. Bile Acids: chemistry, pathochemistry, biology, pathobiology and therapeutics. *Cell Mol Life Sci* 2008, 65, 2461-2483.
- Imbert-Bismut F., Myara A., Gerhardt MF., Voitot H., Bonyhay L., Thibault V. *Revue Francophone des Laboratoires* 2007, 394, dossier scientifique.
- Labrune P, Myara A, Imbert-Bismut F, Gerhardt MF. Maladies du foie en pédiatrie. *Pathol Biol* 1999, 47(9), 966-973.
- Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Acide ursodésoxycholique : mécanismes d'action et utilisation clinique dans les troubles hépatobiliaires. *J Hepatol*, 2001 ; 35 : 134-146.
- Lindor K. Ursodeoxycholic acid for the treatment of primary biliary cirrhosis. *N Engl J Med* 2007, 357, 1524-1529.
- Moesch C. Analyse des calculs digestifs par spectrométrie infrarouge. *Eurobiologiste* 1996,30(223),295-302.
- Poupon R. Physiopathologie de la lithiase biliaire. *Rev Prat* 2007, 57, 2115-2121.
- Rosmorduc O, Poupon R. Transporteurs biliaires : de la génétique à la clinique. *Gastroenterol Clin Biol* 2004 ; 28, D112-D120.
- Site Orphanet (portail des maladies rares et des médicaments orphelins) : <http://www.orpha.net>.
- Venigalla S, Gourley GR. Neonatal cholestasis. *Semin. Perinatol.* 2004 ; 28, 348-355.
- Wang DQ, Cohen DE, Carey MC. Biliary lipids and cholesterol gallstone disease. *J Lip Res* 2009, 50 supp : S406-411.

ISSN : 1293-2892
ISBN : 2-913633-55-2
SOUS-TITRE
19, avenue d'Italie 75013 Paris
Dépôt légal : Novembre 2009



CAHIER DE **Formation** Biologie médicale

Cahiers de formation déjà parus

- | | |
|---|---|
| N° 1 : Hématologie | N° 25 : Les moisissures d'intérêt médical |
| N° 2 : Immunoanalyse | N° 26 : Immuno-hématologie et groupes sanguins |
| N° 3 : Parasitologie | N° 27 : Les marqueurs cardiaques |
| N° 4 : Bactériologie | N° 28 : Immunoglobulines monoclonales |
| N° 5 : Hormonologie - Gazométrie | N° 29 : Mycobactéries - Mycobactérioses |
| N° 6 : G.B.E.A | N° 30 : Exploration de la fonction de reproduction - versant féminin |
| N° 7 : Immuno-allergie (1) | N° 31 : Les dermatophytes |
| N° 8 : Hémoglobines glyquées - Lipides | N° 32 : Les marqueurs tumoraux sériques des tumeurs solides |
| N° 9 : Dosage des médicaments Tome I | N° 33 : Sport et Biologie |
| N° 10 : Hématologie Cas illustrés | N° 34 : Borréliose de Lyme |
| N° 11 : Amibes et flagellés intestinaux | N° 35 : L'Inflammation |
| N° 12 : Les maladies à Prions | N° 36 : Le virus Epstein-Barr et les marqueurs de l'infection |
| N° 13 : Autoimmunité et autoanticorps | N° 37 : Maladies auto-immunes du foie |
| N° 14 : L'exploration de la thyroïde | N° 38 : Les vitamines |
| N° 15 : Dépistage de la trisomie 21 | N° 39 : Les dosages biologiques dans l'ostéoporose |
| N° 16 : Immuno-allergie (2) | N° 40 : Des agents très spéciaux en bactériologie |
| N° 17 : Virus des hépatites A (VHA) et E (VHE) | N° 41 : Le vieillissement hormonal - Tome 1 |
| N° 18 : Dosage des médicaments Tome II | N° 42 : Exploration de la fonction de reproduction - versant masculin |
| N° 19 : Vaginites et vaginoses | |
| N° 20 : Hémostase et thrombose | |
| N° 21 : Virus des hépatites B (VHB), Delta (VDH), C (VHC), autres | |
| N° 22 : Syndrome des anti-phospholipides | |
| N° 23 : Parasites sanguins | |
| N° 24 : Biochimie pédiatrique | |
-

BIOFORMA est la structure nationale qui gère et organise la formation continue conventionnelle des directeurs et directeurs adjoints de L.a.b.m privés.

Cette formation continue est financée par les trois Caisses Nationales de l'Assurance Maladie (C.N.A.M.T.S., C.C.M.S.A. et R.S.I.) dans le cadre de la convention passée entre elles et les trois syndicats de biologistes (S.d.B., S.N.M.B. et S.L.B.C.).

A ce titre, BIOFORMA édite des cahiers de formation comme celui-ci.

Ces ouvrages sont distribués à chaque laboratoire d'analyse de biologie médicale, privé ou hospitalier, aux inspecteurs des DRASS, aux pharmaciens et médecins conseils des CRAM, aux responsables de la DGS et du Ministère de la Santé. Les précédents numéros sont disponibles à la consultation sur le site Internet www.bioforma.net.

Ces livres ne sont pas en vente dans le commerce et le tirage est de 6500 exemplaires.

ISSN : 1293-2892

ISBN : 2-913633-55-2

Dépôt légal : NOVEMBRE 2009