

# Pancréatite aiguë

J. MYARA

Laboratoire de biochimie appliquée, UFR de pharmacie Paris-XI.

## I. Physiopathologie

- A. Activation enzymatique
- B. Métabolisme de l'alcool

## II. Aspects cliniques

- A. Signes cliniques
- B. Classification
- C. Étiologies
- D. Thérapeutique
- E. Séquelles

## III. Marqueurs diagnostiques : lipase, amylase

- A. Propriétés physicochimiques
- B. Localisation tissulaire
- C. Variations pathologiques
- D. Évolution des activités au cours d'une PA

## IV. Marqueurs pronostiques

- A. Score de Ranson
- B. Paramètres pronostiques isolés

## V. Recherche étiologique

## VI. Suivi de la thérapeutique et des complications

## VII. Détection des séquelles

Les pancréatites aiguës (PA) sont des affections fréquentes (incidence : 0,2 %) qui se caractérisent par une activation des enzymes pancréatiques provoquant une autodigestion du pancréas. Elles constituent une urgence médicale. La biologie permet :

- d'établir le diagnostic de PA par la détermination en urgence de la lipasémie ;
- de prévoir les complications par l'établissement de scores pronostiques ;
- de rechercher l'étiologie ;
- de suivre l'efficacité de la thérapeutique et l'apparition des complications ;
- de détecter les séquelles.

## I. Physiopathologie

### A. Activation enzymatique

Une grande majorité (80 %) des protéines présentes dans le liquide pancréatique possède une activité enzymatique. Deux groupes d'enzymes sont sécrétés par le pancréas :

- enzymes directement actives (amylase, lipase) ;
- proenzymes ou zymogènes (trypsinogène, chymotrypsinogène, proélastase, etc.) qui sont activées dans la lumière intestinale par une entérokinase. Pour éviter l'activation des proenzymes au sein même du tissu pancréatique, les acini sécrètent des inhibiteurs enzymatiques comme l'IPT (inhibiteur pancréatique de la trypsine).

Les PA se caractérisent par une activation enzymatique intrapancréatique à l'origine d'une autodigestion de la glande. Le rôle initiateur est attribué à la trypsine qui secondairement activerait les autres enzymes. Deux hypothèses sont avancées pour expliquer l'activation initiale de la trypsine :

- emballement de l'activation du trypsinogène dont l'origine reste inconnue ;
- insuffisance de protection de l'IPT résultant d'une mutation de la protéine.

Une phase de régénération (avec apparition d'une fibrose) suit l'autolyse de la glande.

### B. Métabolisme de l'alcool

Le pancréas est capable de métaboliser l'alcool en acétaldéhyde par une voie oxydative faisant intervenir trois systèmes enzymatiques, le cytochrome P-450-E1, l'alcool déshydrogénase et l'aldéhyde déshydrogénase. Une voie non oxydative existe également à l'origine de la formation d'esters éthyliques d'acides gras toxiques pour le pancréas.

## II. Aspects cliniques

### A. Signes cliniques

La douleur constitue le principal symptôme révélateur. Elle est épigastrique et le plus souvent intense. La douleur peut parfois être absente. Les autres signes cliniques (vomissements, tachycardie, fièvre) sont peu spécifiques.

## B. Classification

On distingue classiquement les PA œdémateuses (80 % des cas) et les PA nécrosantes – ou nécrotico-hémorragiques – (20 % des cas).

### 1. PA œdémateuses

Elles se caractérisent par une réaction inflammatoire modérée se traduisant par un œdème interstitiel du pancréas. La réaction inflammatoire régresse rapidement (un ou deux jours), le plus souvent sans complication.

### 2. PA nécrosantes

Elles se caractérisent par une mortalité importante (20 à 30 %) qui nécessite une prise en charge rapide par un service de réanimation. L'évolution se déroule en deux phases :

- une *phase initiale* caractérisée par une inflammation locale, la libération de substances vasoactives et d'enzymes activées, l'activation du complément et la création d'un troisième secteur liée à la séquestration liquidienne péritonéale. Il en résulte :
  - un choc circulatoire (dû à l'hypovolémie et aux substances vasoactives),
  - des complications respiratoires mécaniques (hypoxémie),
  - des complications rénales (dues à l'hypovolémie et au choc circulatoire),
  - des troubles de la coagulation (CIVD),
  - des troubles métaboliques (hypoperfusion tissulaire et acidose lactique).

Grâce aux progrès de la réanimation, la plupart des patients survivent à cette phase initiale ;

- une *phase secondaire* débutant vers la deuxième semaine et dominée par des complications :
  - locales : surinfections (responsables de 80 % des décès), abcès du pancréas, formation de « faux kystes du pancréas » (collection liquidienne dans les tissus extrapancréatiques environnants),
  - générales : défaillance d'organes (poumon, foie, rein).

Au début de la maladie, il n'est pas possible de prédire la survenue des complications sur des arguments exclusivement cliniques. L'identification des formes sévères est importante car la prise en charge thérapeutique est différente, d'où l'intérêt de rechercher des paramètres pronostiques biologiques ou radiologiques prévoyant la survenue de ces complications.

## C. Étiologies

En France, la lithiase biliaire et l'alcoolisme représentent les deux causes principales de PA.

- *Lithiase biliaire* : 40 % des cas. La PA est la conséquence de l'obstruction du canal pancréatique après migration du calcul. Environ 15 % des microlithiases vésiculaires se compliquent d'une PA.
- *Alcoolisme* : 40 % des cas. Comme indiqué précédemment, le métabolisme pancréatique de l'alcool aboutit à la formation de dérivés toxiques. La PA est en général secondaire à une ingestion massive et aiguë d'alcool.

- **Autres causes** : 10 % des cas :
  - *traumatismes et suites postopératoires* (moins de 1,5 % de l'ensemble des PA) ;
  - *hypercalcémies* ;
  - *hypertriglycéridémies* ;
  - *médicaments* : acide valproïque, antirétroviraux, azathioprine, cimétidine, énalapril, estrogènes, FK506, furosémide, isoniazide, méthyl-dopa, métronidazole, paracétamol, rifampicine, sulfamides, tétracyclines, thiazidiques, etc. ;
  - *infections virales* (CMV), bactériennes ou parasitaires ;
  - *maladies auto-immunes* (LED, etc.) ;
  - *tumeurs* ;
  - *anomalies congénitales pancréatiques*.
- **Aucune cause retrouvée** : 10 % des cas. Une origine génétique est à envisager (mutations sur le gène du trypsinogène, de l'inhibiteur pancréatique de la trypsine, etc.).

## D. Thérapeutique

Il n'existe aucun traitement spécifique. Le traitement symptomatique consiste en la mise au repos du tube digestif (arrêt des apports alimentaires par voie orale), contrôle de la douleur et une équilibration hydro-électrolytique et acido-basique.

## E. Séquelles

Le diabète et l'insuffisance pancréatique exocrine sont les deux séquelles majeures susceptibles de survenir à la suite d'une pancréatite aiguë.

# III. Marqueurs diagnostiques : lipase, amylase

Depuis 2009, la Haute Autorité de santé (HAS) recommande pour le diagnostic d'une PA le remplacement de la détermination de l'activité amylasique sanguine et urinaire par la lipasémie.

## A. Propriétés physicochimiques

**Tableau 1.** Propriétés physicochimiques de l'amylase et de la lipase

	<b>Lipase</b> Triacylglycérol acylhydrolase (E.C. 3.1.1.3)	<b>Amylase</b> $\alpha$ -1,4-glucan-4-glucanohydrolase (E.C. 3.2.1.1)
Masse moléculaire	≈ 50 000	≈ 50 000
pH optimal	7,4 – 10,0	7,0
Substrats naturels	Triglycérides	Amidon (liaison $\alpha$ -1,4)
Activateurs	Colipase Acides biliaires Calcium	Chlorures
Isoformes plasmatiques	≥ deux isoformes	Type pancréatique (type P) : 40 % Type extrapancréatique (salivaire) (type S) : 60 %

## B. Localisation tissulaire

**Tableau 2.** Principales localisations tissulaires des amylases et de la lipase

Lipase	Amylase type P (pancréatique)	Amylase type S (salivaire)
Pancréas* Tractus digestif	Pancréas	Glandes salivaires Poumon Ovaires Tumeurs

\* Activité cinq fois supérieure à celle de l'amylase.

## C. Variations pathologiques

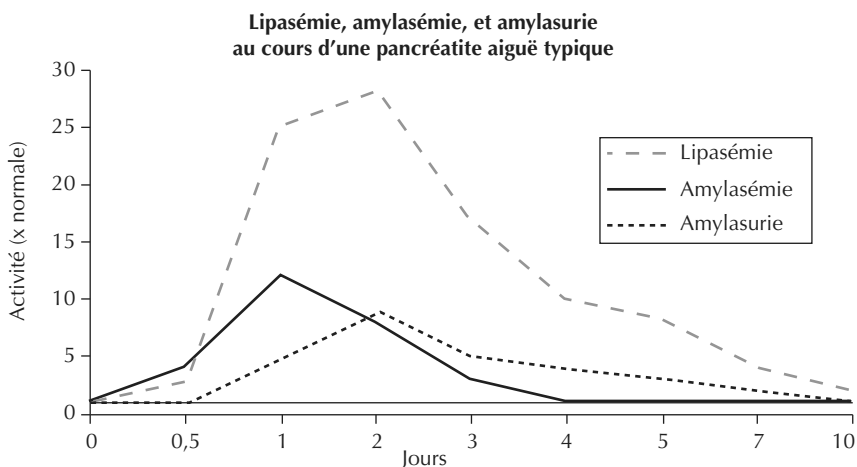
**Tableau 3.** Principales variations pathologiques de la lipasémie et de l'amylasémie

	Lipasémie	Amylasémie
Pancréatite aiguë	↗ ou ↗↗	↗ ou ↗↗ (type P)
Macroamylasémie	N	↗ (type P ou S)
Pathologies abdominales : – troubles hépatobiliaires – ulcère, occlusion intestinale – infarctus mésentérique – appendicite aiguë	N ou ↗	N ou ↗ (type P ou S)
Insuffisances rénales	↗	↗ (types P et S)
Chirurgie cardiaque	N	N ou ↗ (type S)
Oreillons	N	↗ (type S)
Cancer ovarien	N	↗ (type S)
Cancer bronchique	N	↗ (type S)
Acidocétose diabétique	↗	↗ (types S et P) (dans 50 % des cas)

**Tableau 4.** Macroamylase

- Une macroamylase est constituée par l'association d'une macromolécule (immunoglobulines, en particulier) et d'une amylase (de type S ou P).
- La présence d'une macroamylase dans le sérum n'est pas pathologique.
- Du fait d'une masse moléculaire importante, le complexe n'est pas éliminé par le rein et s'accumule dans le plasma.
- Le diagnostic de macroamylase est évoqué par l'association hyperamylasémie + amylasurie et lipasémie normale, et confirmé par électrophorèse, filtration sur gel ou précipitation par le PEG.
- Les macrolipases sont exceptionnelles.

## D. Évolution des activités au cours d'une PA



**Figure 1.** Lipasémie et amylasémie, amylosurie au cours d'une pancréatite aiguë typique

Dans les PA typiques, l'*amylasémie* s'élève dès la troisième heure pour atteindre une concentration maximale après vingt à trente heures et demeure élevée environ quatre jours.

L'*amylosurie* s'élève plus tardivement (quelques heures après l'*amylasémie*), mais persiste plus longtemps (sept à dix jours). La cinétique de la *lipasémie* associe la précocité de l'élévation de l'*amylasémie* et la normalisation tardive de l'*amylosurie*. La lipasémie remplace actuellement avantageusement l'*amylasémie* et l'*amylosurie* car :

- elle est plus spécifique du pancréas ;
- son élévation au cours d'une PA est plus importante que celle de l'*amylasémie* ;
- elle autorise un diagnostic tardif (même cinétique que l'*amylosurie*).

Une élévation de la lipasémie (dans les 48 premières heures) > 3 N est fortement évocatrice d'une PA (sensibilité 100 %) (HAS, 2009).

La *lipasurie* n'est jamais prescrite car, en l'absence d'une insuffisance rénale, la lipase qui est filtrée par le glomérule, est totalement réabsorbée par le tubule rénal. En dehors des bandelettes réactives urinaires qui apprécient le trypsinogène de type 2 (intéressantes pour éliminer une PA), aucun autre marqueur biologique proposé n'a démontré actuellement son intérêt en pratique quotidienne.

Si la biologie n'est pas suffisante, une tomodensitométrie (TDM) réalisée en deuxième intention pourra aider à établir le diagnostic.

## IV. Marqueurs pronostiques

### A. Score de Ranson

Des scores pronostiques clinico-biologiques et radiologiques (tomodensitométrie pour le score de Balthazar) ont été établis pour différencier les PA bénignes, d'évolution spontanément favorable, des formes graves, susceptibles de se compliquer. Le score clinico-biologique le plus utilisé actuellement est celui défini par Ranson. Il comporte onze paramètres déterminés lors de l'admission et répétés 48 heures plus tard pour certains d'entre eux :

Tableau 5. Paramètres du score de Ranson

Paramètres déterminés uniquement à l'admission	Paramètres déterminés à l'admission et 48 h plus tard
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Âge &gt; 55 ans</li> <li>- Leucocytes &gt; 16 000/mm<sup>3</sup></li> <li>- Glycémie &gt; 11 mmol/L (sauf diabète)</li> <li>- LDH &gt; 1,5 N</li> <li>- ASAT &gt; 6 N</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Calcémie &lt; 2 mmol/L</li> <li>- Augmentation de l'hématocrite &gt; 10 %</li> <li>- PaO<sub>2</sub> &lt; 60 mmHg (8 kPa)</li> <li>- Diminution du bicarbonate &gt; 4 mmol/L</li> <li>- Augmentation de l'urée plasmatique &gt; 1,8 mmol/L</li> <li>- Séquestration liquidienne* &gt; 6 L</li> </ul>

\* Séquestration liquidienne = volume des perfusions - volume urinaire - volume des aspirations gastriques.

Chaque paramètre est affecté d'un coefficient 1, l'indice peut varier de 0 à 11. Une PA est considérée comme sévère si l'indice est supérieur à 3. La mortalité est de 100 % si l'indice est égal ou supérieur à 7.

### B. Paramètres pronostiques isolés

- *Liquide d'ascite* : il est présent chez plus de 50 % des patients souffrant d'une PA nécrosante. Sa couleur varie du jaune paille au brun foncé. Les principaux critères péjoratifs sont la couleur foncée et une activité lipasique supérieure à celle du plasma. En raison de son caractère trop invasif et de sa faible valeur pronostique, l'étude du liquide d'ascite n'est pas recommandée.
- *Hypoxémie* : forme sévère si PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg à l'admission.
- *CRP* : forme sévère si > 150 mg/L à la 48<sup>e</sup> heure.

## V. Recherche étiologique

Un bilan hépatique à la recherche d'une origine biliaire et le dosage de certains marqueurs d'une intoxication alcoolique chronique seront effectués pour aider au diagnostic des deux principales causes de PA. Une hypercalcémie et une hypertriglycéridémie seront recherchées. La calcémie et le bilan lipidique devront être réalisés à distance de l'épisode aigu. Une origine infectieuse éventuelle sera mise en évi-

dence par des examens bactériologiques, viraux et parasitaires. Les PA d'origine génétique seront recherchées chez les individus jeunes après avoir exclu les autres causes.

## VI. Suivi de la thérapeutique et des complications

Un suivi biologique est réalisé au cours de l'équilibration hydro-électrolytique et acido-basique (ionogrammes). Les vomissements sont à l'origine d'une déshydratation extracellulaire et d'une alcalose métabolique.

Pour prévenir la survenue d'une défaillance viscérale, un bilan hépatique, un bilan rénal et des gazométries seront régulièrement effectués. La prescription d'une NFS quotidienne et le dosage bihebdomadaire de la CRP sont également recommandés. Une étude microbiologique sera réalisée sur les prélèvements obtenus après ponction des épanchements liquidiens.

Le dosage répété de la lipasémie n'a que peu d'intérêt.

## VII. Détection des séquelles

La surveillance se portera sur la glycémie pour détecter un diabète sucré éventuel et, en cas de besoin, une exploration de la fonction exocrine du pancréas sera entreprise (tubage duodéal, PABA test, examen des selles, etc.). Cette exploration ne fait pas partie du programme du concours de l'internat en pharmacie.

## Conclusion

La détermination de la lipasémie est incontournable pour le diagnostic de PA, mais n'a aucun intérêt dans la prédiction des complications. Le marqueur pronostic idéal reste encore à trouver.



## L'essentiel de la question

La pancréatite aiguë (PA), caractérisée par une douleur intense, constitue une urgence médicale. La PA résulte d'une activation enzymatique intrapancréatique à l'origine de l'autodigestion de la glande. Au plan étiologique, une lithiase biliaire ou une intoxication alcoolique sont retrouvées dans 80 % des cas. Le diagnostic de PA est actuellement réalisé par la détermination de la lipasémie qui devra être disponible en urgence. Dans les PA typiques, la lipasémie s'élève dès les premières heures et demeure élevée environ une dizaine de jours. La lipasémie a supplanté l'amylasémie car elle est plus spécifique d'une atteinte pancréatique, son élévation est plus importante et elle se normalise plus tardivement. Il n'existe actuellement aucun marqueur pronostique efficace. L'évolution défavorable d'une PA peut être évaluée par le score de Ranson calculé en utilisant onze paramètres biocliniques : âge, leucocytes, glycémie, LDH, ASAT, calcémie, hématokrite, PaO<sub>2</sub>, bicarbonates, urée plasmatique et volume de la séquestration liquidienne. Le biologiste intervient également dans la recherche étiologique (bilan hépatique, marqueurs de l'alcoolisme, calcémie, bilan lipidique et examens microbiologiques), le suivi thérapeutique (équilibre hydro-électrolytique et acido-basique) et dans la détection des complications (défaillance d'organes, infections) et des séquelles (diabète et insuffisance pancréatique exocrine).

### *Pour en savoir plus*

- HAS (Haute Autorité de santé). Évaluation de l'amylasémie et de la lipasémie pour le diagnostic initial de la pancréatite aiguë. Juin 2009. [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)
- Monzy F., Bommelaer G. Pancréatite aiguë. *Rev Prat* 2005 ; 55 : 1841-7.
- Trinin F., Courillon F. « Les Biomarqueurs des pancréatites aiguës » in *Thesaurus de biologie clinique* 2003. FM/BIO : 62-88.