

Les nouvelles causes de pancréatite chronique

MODULE 3

Pascal HAMMEL

Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, 100, Boulevard du Général Leclerc, 92118 Clichy Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

PANCRÉATITES CHRONIQUES ASSOCIÉES AUX MALADIES INFLAMMATOIRES INTESTINALES ET AUTO-IMMUNES

- Pancréatites chroniques associées aux maladies inflammatoires intestinales
- Pancréatites chroniques auto-immunes (isolées ou associées à des affections auto-immunes)

PANCRÉATITE A ÉOSINOPHILES

PANCRÉATITES CHRONIQUES GÉNÉTIQUES

- Généralités
- Mutations dominantes (gène du trypsinogène cationique)
- Mutations récessives

PANCRÉATITES CHRONIQUES APRÈS RADIOTHÉRAPIE

CONCLUSION

CONTENTS

New causes of chronic pancreatitis

AUTOIMMUNE CHRONIC PANCREATITIS AND PANCREATITIS ASSOCIATED WITH INFLAMMATORY BOWEL DISEASES

- Chronic pancreatitis associated with inflammatory bowel diseases
- Autoimmune chronic pancreatitis

EOSINOPHILIC CHRONIC PANCREATITIS

GENETICALLY INHERITED CHRONIC PANCREATITIS

- Generalities
- Dominant mutations
- Recessive mutations

POSTRADIOTHERAPY PANCREATITIS

CONCLUSIONS

La pancréatite chronique (PC) se définit comme une inflammation chronique du pancréas caractérisée par des anomalies morphologiques irréversibles conduisant à l'apparition de douleurs et/ou d'une altération permanente des fonctions du pancréas [1]. En dehors de l'intoxication alcoolique, les causes favorisant la survenue d'une PC sont nombreuses et variées. Une classification récente des causes de PC, appelée TIGAR-O (T : toxiques-métaboliques ; I : idiopathiques ; G : génétiques ; A : auto-immunes ; R : pancréatites aiguës sévères récidivantes ; O : obstructives), a été proposée [2]. Outre son caractère mnémotechnique, elle offre le mérite d'inclure les nouvelles causes de PC qui font l'objet de la présente mise au point (tableau I).

Des progrès récents ont été accomplis dans la connaissance des PC non alcooliques grâce à l'amélioration des techniques d'anatomie pathologique, de biologie moléculaire et de génétique. Ils ont permis de mieux comprendre les mécanismes physiopathogéniques de certaines causes de PC déjà connues et d'individualiser de nouvelles causes de pancréatites liées à des anomalies immunitaires (pancréatites « auto-immunes » ou à

éosinophiles) ou des altérations géniques. Enfin, l'observation clinique a permis de mettre en évidence une cause iatrogène de PC, la radiothérapie.

Pancréatites chroniques associées aux maladies inflammatoires intestinales et auto-immunes

Ces deux causes de PC sont délibérément traitées dans le même chapitre car elles partagent des lésions similaires aux plans radiologique et histologique, mais de façon séparée car elle surviennent dans des contextes différents.

Pancréatites chroniques associées aux maladies inflammatoires intestinales

GÉNÉRALITÉS, PHYSIOPATHOGÉNIE

En 1981, Seyrig et al. [3] rapportaient une série de malades atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant une pancréatite. La prévalence de la pancréatite était de 1,5 % dans cette cohorte et de 1,2 % dans une autre série française récente [4]. L'atteinte inflammatoire diffuse du pancréas doit être distinguée d'autres causes plus fréquentes de pancréatite survenant au cours des MICI, en particulier médicamenteuse et lithiasique. Les pancréatites au cours des MICI ont une origine médicamenteuse dans deux tiers des cas. Elles sont généralement bénignes [5] et aucun cas de PC n'a été décrit [6,

ABRÉVIATIONS

PC	: pancréatite chronique
PA	: pancréatite aiguë
MICI	: maladie inflammatoire chronique de l'intestin
RCH	: rectocolite hémorragique
IRM	: imagerie par résonance magnétique
PRSS1	: protéase sérine 1
CFTR	: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
SPINK	: serine protease inhibitor Kazal type 1
PH	: pancréatite héréditaire
PSTI	: pancreatic secretory trypsin inhibitor

Tableau I. – Facteurs de risque associés à la survenue d'une pancréatite chronique : système simplifié de classification TIGAR-O d'après [1, 2].

Risk factors associated with chronic pancreatitis: simplified TIGAR-O system classification [1, 2].

<p>Toxique-métabolique :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Alcool • Tabagisme • Hypercalcémie <ul style="list-style-type: none"> — Hyperparathyroïdie • Hyperlipidémie • Médicamenteuse <ul style="list-style-type: none"> — Intoxication à la phénacétine** • Toxiques • Idiopathiques <ul style="list-style-type: none"> — Début précoce — Début tardif — Tropicale — Autre
<p>Génétiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Transmission autosomale dominante <ul style="list-style-type: none"> — Mutations du gène du trypsinogène cationique (codons 29 et 122) • Transmission autosomale récessive ou gènes modificateurs <ul style="list-style-type: none"> — Mutations du gène SPINK1 — Mutations du gène CFTR — Mutations du gène du trypsinogène cationique (codons 16, 22 et 23) — Déficit en α1-antitrypsine (possible)
<p>Autoimmune :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PC isolée • Associée à d'autres affections autoimmunes <ul style="list-style-type: none"> — PC associée au syndrome de Gougerot-Sjögren — PC associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin — PC associée à la cirrhose biliaire primitive
<p>Pancréatites aiguës sévères récidivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Après pancréatite nécrosante sévère • Pancréatite aiguë récidivante • Ischémique • Après irradiation
<p>Obstructive :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Obstruction canalaire (exemple : tumeur) • Sténose canalaire cicatricielle • Pancréas divisum* • Dyskinésie du sphincter d'Oddi*

* controversé, ** rôle possible de l'insuffisance rénale associée.

7]. Plusieurs médicaments utilisés dans le traitement des MICI ont une toxicité pancréatique potentielle bien documentée. L'imputabilité des dérivés du 5-ASA (1 cas par million de journées de traitement) et de l'azathioprine et son dérivé, la 6-mercaptopurine (3 %), est certaine [6, 8, 9]. L'imputabilité des corticostéroïdes et du métronidazole est probable. Celle de la ciclosporine et du tacrolimus est incertaine [6]. La responsabilité d'un médicament ne doit être affirmée qu'après une enquête

rigoureuse pour ne pas contre-indiquer à tort une molécule potentiellement efficace pour la MICI.

La prévalence de la lithiase biliaire est multipliée par deux au cours des MICI ce qui augmente le risque de survenue d'une pancréatite aiguë (PA) biliaire [12]. Elle est favorisée par l'atteinte ou la résection de la dernière anse iléale, qui réduit la réabsorption des sels biliaires et augmente le risque de sludge et de lithiase pigmentaire [13]. La nutrition artificielle par voie parentérale participe également à la lithogénèse biliaire [14].

Des lésions duodénales s'observent chez 5 % à 12 % des sujets ayant une maladie de Crohn [10, 11]. L'atteinte de l'ampoule de Vater pourrait favoriser un retard d'évacuation de la bile ou le reflux de liquide bilio-digestif dans la voie biliaire principale et secondairement, des poussées de PA [15-17]. Une fistule duodéno-pancréatique peut exceptionnellement causer une PA [18].

Dans les rares cas bien documentés de PC au cours des MICI, un aspect inflammatoire polymorphe avec régression acinaire marquée, une fibrose inter- et intra-lobulaire et une atteinte des canaux pancréatiques sont décrits [4]. Cette dernière touche le canal principal et les canaux secondaires. Elle comporte un infiltrat inflammatoire, une fibrose péri-ductulaire et des décollements épithéliaux. Contrairement à la PC calcifiante d'origine alcoolique, il n'existe pas de bouchon protéique. La pathogénie de ces lésions est incertaine. La présence de granulomes au sein du pancréas est rare [4, 19]. L'atteinte pancréatique pourrait être liée à l'action de médiateurs de l'inflammation agissant par voie générale (cytokines pro-inflammatoires circulantes ?) plutôt qu'à une atteinte tissulaire directe par la maladie de Crohn [7]. Cette hypothèse est renforcée par un travail récent de Barthet et al. [20]. Ces auteurs ont étudié le pancréas de souris (n = 8) ayant une colite induite par l'instillation de 2,4, 6-trinitrobenzène sulfonic acid (TNBS). Chez 5 d'entre elles, des anomalies histologiques pancréatiques étaient présentes. Elles étaient associées à une sur-expression de la protéine associée à la pancréatite (PAP) dans le cytoplasme des acini. De façon concomitante, il existait une sur-expression de l'ARN messager de l'interleukine 1- β et du tumor necrosis factor alpha, mais pas de l'interleukine 10. L'hypothèse d'un processus auto-immun est également possible. Les lésions histologiques sont en effet proches de celles rencontrées dans la pancréatite auto-immune que nous verrons plus loin.

SIGNES CLINIQUES, IMAGERIE

Le diagnostic de pancréatite liée à une MICI est souvent difficile, l'atteinte pancréatique pouvant se manifester plusieurs mois à plusieurs années avant les symptômes intestinaux chez 56 % des sujets atteints de rectocolite hémorragique (RCH) et 33 % de ceux ayant une maladie de Crohn [4]. Une pancolite est présente chez 42 % des malades avec RCH. Une atteinte iléo-colique est notée deux fois sur trois en cas de maladie de Crohn. L'influence de l'activité de la MICI sur l'atteinte pancréatique exocrine est incertaine [7]. Le retentissement clinique de l'atteinte pancréatique est varié. Les symptômes consistent en un amaigrissement (34 %), des poussées de PA (24 %), un ictère et/ou un syndrome pseudo-tumoral (14 %) [4, 21, 22]. Herrlinger et Stange [7] ont colligé 51 cas de PC avec anomalies canalaires documentées et/ou insuffisance pancréatique exocrine. La prévalence de l'insuffisance pancréatique exocrine varie de 21 % à 80 % selon les séries [23-25], la disparité étant en partie liée aux sensibilités variées des tests diagnostiques utilisés. Elle semble plus marquée en cas de RCH que de maladie de Crohn [23, 24] et n'est pas corrélée aux anomalies morphologiques canalaires. Parmi les malades ayant un débit anormal en bicarbonates après test à la sécrétine, la moitié d'entre eux seulement a des anomalies canalaires en wirsungographie rétrograde endoscopique [23].

Des calcifications sont visibles en imagerie dans moins de 10 % des cas. Les pseudokystes sont rares [4, 22]. La wirsungographie, obtenue par opacification rétrograde endoscopique ou imagerie par résonance magnétique (IRM), montre des anomalies chez 8 % des malades atteints de MICI tout venant et chez 80 % de ceux ayant des symptômes pancréatiques [4, 23]. Un aspect moniliforme du canal de Wirsung, une alternance de sténoses et de dilatations et des irrégularités des canaux secondaires sont fréquents [4, 23]. Ces anomalies ressemblent à celles des voies biliaires au cours de la cholangite sclérosante primitive [4]. Une atteinte biliaire associée est présente dans un tiers des cas. Il s'agit d'une authentique cholangite sclérosante primitive dans 14 % des cas. Il existe parfois une double sténose canalaire analogue à celle observée dans les tumeurs malignes de la tête du pancréas [22].

ANOMALIES BIOLOGIQUES

Le diagnostic biologique de pancréatite n'est pas toujours facile chez les malades atteints de MICI. Une valeur anormale de l'amylase sérique s'observe chez 5,8 % à 15,8 % d'entre eux [23, 26]. Elle est d'origine extra-pancréatique une fois sur deux. Une augmentation de la perméabilité intestinale pour cette enzyme a été incriminée [27]. A l'inverse, une élévation de l'amylase sérique n'est présente que dans 44 % à 64 % des PA associées aux MICI [4]. Des anticorps sériques dirigés contre une fraction antigénique du pancréas exocrine, consistant en un volumineux complexe protéique (> 800 kD) composé de plusieurs sous-unités, ont été mis en évidence [28-30]. Ils sont présents chez 27 % à 39 % des sujets ayant une maladie de Crohn, 2,5 % de leurs apparentés [28, 29], et 4 % des malades atteints de RCH [28]. Leur absence chez des sujets témoins témoigne de leur spécificité [29, 30]. Ils ne prédisent pas la survenue d'une pancréatite, mais une insuffisance pancréatique exocrine est plus fréquente s'ils sont présents (27 % vs 8 % en leur absence) [31, 32].

TRAITEMENT

Les douleurs liées à une poussée de pancréatite peuvent être améliorées par l'administration d'une corticothérapie par voie orale [4, 33]. En cas de stéatorrhée, la prescription d'extraits pancréatiques est justifiée.

Pancréatites chroniques auto-immunes (isolées ou associées à des affections auto-immunes)

GÉNÉRALITÉS, DÉFINITION, PHYSIOPATHOGÉNIE

Les premières observations de 4 malades suggérant le concept de pancréatite auto-immune ont été rapportées il y a 40 ans par l'équipe de Sarles [34]. Ces auteurs avaient noté la prédominance féminine (3/4) et l'absence ou la faible consommation d'alcool des malades. Un syndrome inflammatoire biologique, une hyper-gamma-globulinémie et une insuffisance pancréatique exocrine marquée étaient présents. L'examen histologique de pancréas réséqué ou après autopsie montrait un infiltrat lymphocytaire dense, une fibrose inter- et intra-lobulaire et une régression acinaire marquées (figure 1).

En 1995, Yoshida et al. [35] rapportaient une nouvelle observation et colligeaient les 11 autres cas décrits dans la littérature, en dégagant les principales caractéristiques de cette affection : a) augmentation du chiffre des gamma-globulines sériques ou des IgG ; b) présence d'auto-anticorps ; c) augmentation globale de la taille du pancréas en imagerie ; d) sténoses irrégulières du canal de Wirsung ; e) absence fréquente de symptômes, rareté des poussées de PA ; f) sténose intra-pancréatique de la voie biliaire principale avec ictère ou

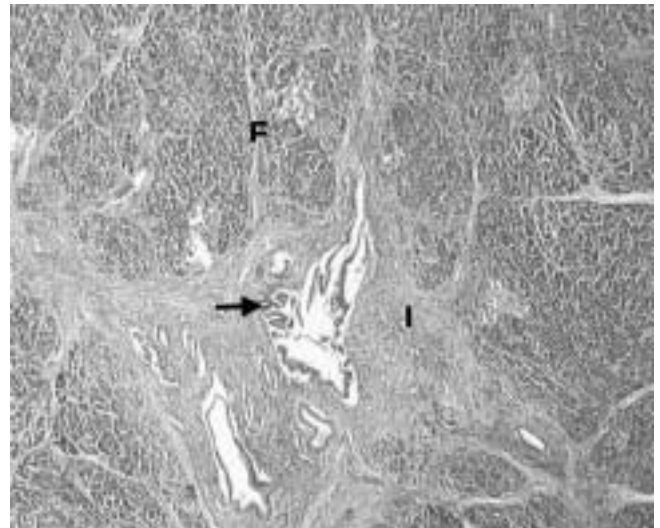


Fig. 1 – Aspect histologique de pancréatite auto-immune.

Canaux secondaires pancréatiques dont le revêtement épithélial est dystrophique (flèche), entourés d'un infiltrat inflammatoire (I) et d'une fibrose inter-lobulaire (F).

Histological features of autoimmune pancreatitis. Branch ducts with dystrophic epithelium (arrow) surrounded by inflammatory infiltrate (I) and interlobular fibrosis (F).

cholestase anictérique ; g) absence de calcification ou de pseudokyste pancréatique ; h) association occasionnelle à d'autres affections auto-immunes ; i) fibrose pancréatique et infiltrat lymphocytaire ; j) efficacité de la corticothérapie. Huit de ces 11 malades avaient eu une résection pancréatique en raison de la suspicion de tumeur et les trois autres avaient été améliorés par la corticothérapie. Le jeune âge et la prédominance féminine confirmaient les données de Sarles et al. [34].

La dénomination de pancréatite « auto-immune », proposée par les auteurs japonais, fait l'objet de discussions. Dans la série européenne d'Ectors et al. [36], seuls 2 des 12 malades décrits avaient une affection auto-immune associée (syndrome de Gougerot-Sjögren : n = 1, cholangite sclérosante primitive : n = 1). Par ailleurs, cette série incluait 2 malades ayant une MICI dont la présentation clinique, l'aspect en wirsungographie et les lésions histologiques étaient similaires. Dès lors, les deux formes de PC (« auto-immune » et au cours des MICI) ont été groupées par les auteurs qui mettaient en avant l'aspect de destruction canalaire plutôt que la pathogénie auto-immune supposée de l'affection [36]. Ectors et al. [36] ont finalement proposé la dénomination de « duct destructive chronic pancreatitis » plutôt que celle de pancréatite « auto-immune ». L'aspect en imagerie et les caractéristiques histologiques de cette affection sont illustrés dans les figures 1 à 3. Deux publications récentes ont rapporté l'association d'une cholangite sclérosante et de lésions de PC d'origine auto-immune sous le terme de « pancréato-cholangite sclérosante » [37, 38]. Horiuchi et al. [38] ont colligé les 22 observations d'association d'une cholangite sclérosante et d'une PC publiées par des auteurs japonais. Il s'agit de sujets principalement de sexe masculin (ratio : 4,5/1), âgés en moyenne de 63 ans (extrêmes : 42-79), ayant une élévation des gamma-globulines sériques (94 %), des anticorps anti-noyaux (83 %), une augmentation de volume du pancréas (65 %), un aspect rétréci et irrégulier du canal de Wirsung en wirsungographie (94 %), une fibrose et un infiltrat inflammatoire à l'examen histologique (100 %) et une bonne réponse au traitement par corticoïdes (100 %) [38]. Fait notable, aucun de ces malades n'avait de MICI au moment du diagnostic.

Dans cette mise au point, pour simplifier la lecture, nous utiliserons exclusivement le terme de pancréatite auto-immune.

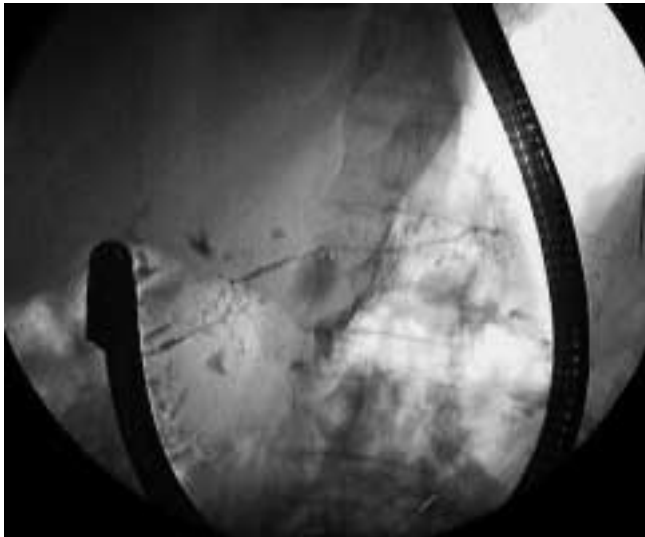


Fig. 2 – Wirsungographie retrograde endoscopique. Aspect de pancréatite auto-immune dans la forme *duct destructive*. Aspect irrégulier du canal de Wirsung avec sténoses étagées.
Endoscopic retrograde pancreatography. Typical presentation of autoimmune pancreatitis with a duct destructive form. Irregular main pancreatic duct with multiple stenosis.

La PC auto-immune est une affection rare. Dans une série japonaise, elle représentait 1,9 % des causes de PC [39]. Après la publication de Yoshida et al. [35], 9 autres cas étaient rapportés qui validaient le bien-fondé des critères établis par ces derniers [40, 41]. Une autre équipe japonaise [42] publiait, 5 ans plus tard, une série prospective de 17 malades (8 hommes et 9 femmes) atteints de PC auto-immune selon ces mêmes critères. L'âge moyen était de 53 ans (extrêmes : 23-74). Dans 6 cas, la pancréatite était associée à une affection auto-immune : syndrome de Gougerot-Sjögren (n = 3), cholangite sclérosante primitive (n = 2) ou polyarthrite rhumatoïde (n = 1).

Des anomalies canalaire pancréatiques ont été décrites chez des malades atteints de syndrome de Gougerot-Sjögren, de cholangite sclérosante ou de cirrhose biliaire primitive [43, 44]. L'association d'une PC, d'un lupus érythémateux disséminé et d'une cirrhose biliaire primitive a également été rapportée [45]. L'existence d'une atteinte de différents organes cibles par un effet immunologique délétère apparemment commun a conduit des



Fig. 3 – Pancréatographie résonance magnétique. Aspect de pancréatite auto-immune dans la forme *duct destructive*. Aspect fin et irrégulier du canal de Wirsung. Sténose de la voie biliaire dans sa portion terminale avec dilatation d'amont.
Magnetic resonance imaging of the pancreas. Autoimmune pancreatitis with a duct destructive form. The main pancreatic duct is narrowed and irregular. Stenosis of the common bile duct with proximal dilatation.

auteurs à proposer la définition de « syndrome complexe » ou *dry gland syndrome* [46, 47]. Des antigènes cibles communs aux PC s'intégrant dans une polyexocrinopathie auto-immune et à celles apparemment isolées ont été suspectés. L'anhydrase carbonique de type II et la lactoferrine en font partie. La mise en évidence ultérieure d'anticorps anti-anhydrase carbonique de type II chez des malades ayant une PC et un syndrome de Gougerot-Sjögren renforçait l'hypothèse d'un mécanisme dysimmunitaire commun aux deux affections [48-50].

Un rôle cytotoxique de certains lymphocytes avait déjà été évoqué après l'étude d'animaux déficitaires en complexe majeur d'histocompatibilité [50-52]. Vallance et al. [51] ont développé un modèle immunologique murin de PC chez des souris déficientes pour le complexe majeur d'histocompatibilité de classe II. Après 6 mois de suivi, certaines d'entre elles développaient un infiltrat lymphocytaire puis une destruction des acini, voire une atrophie complète du pancréas exocrine. En revanche, les îlots de Langerhans n'étaient pas touchés expliquant l'absence de diabète. L'injection de cellules mononucléées d'origine splénique à des souris athymiques leur transférait cette prédisposition à développer une pancréatite [52]. Ce modèle plaide donc en faveur d'une responsabilité prédominante de l'immunité cellulaire dans le développement de la PC auto-immune, par opposition au modèle humoral proposé par l'équipe de Nishimori et al. [48]. Dans le travail d'Okazaki et al. [42], l'étude des populations lymphocytaires montrait un taux plus élevé de lymphocytes HLA-DR+CD8+ et HLA-DR+CD4+ chez les malades atteints de PC auto-immune que dans la population témoin. Les auteurs émettaient l'hypothèse qu'une altération des cellules ductulaires ou acineuses, conduisant à l'expression anormale de molécules HLA-DR+ reconnues par les lymphocytes CD4+ et CD8+, expliquerait l'infiltrat périductulaire constitué de lymphocytes CD4+HLADR+ observé chez les malades atteints de PC auto-immune. Le rôle central du lymphocyte T4 dans le déclenchement des pancréatites a d'ailleurs été souligné dans une publication récente [53]. Les cytokines immuno-régulatrices qui interviennent dans l'activation du système immunitaire cellulaire sont de type I (profil Th1) : interleukine 2, tumor necrosis factor alpha et interféron gamma.

SIGNES CLINIQUES, IMAGERIE

La PC auto-immune se manifeste par des douleurs abdominales, un ictère ou un amaigrissement évocateur de pathologie tumorale. La prévalence respective de ces symptômes n'apparaît pas clairement dans les publications. Un diabète est parfois présent [37]. Un cas d'hémorragie digestive a été rapporté [54]. Le diagnostic est parfois suspecté à l'occasion d'un examen d'imagerie réalisé pour un autre motif [55]. L'aspect est celui d'un élargissement global du pancréas avec présence d'une ou plusieurs masses d'allure tumorale, prenant parfois un aspect pseudo-lymphomateux [56, 57]. Cela explique que le diagnostic ne soit posé, trois fois sur quatre, qu'après résection pancréatique [36]. A la tomодensitométrie, il existe un rehaussement tardif après injection de produit de contraste iodé reflétant la fibrose, et en IRM, une hypointensité sur les images pondérées en T1 [56-59]. Une paroi ou une hypodensité annulaire périphérique caractéristique sont souvent visibles sur les deux examens [56]. Leur aspect hypointense sur les séquences pondérées en T2 traduit la présence de fibrose plutôt qu'une collection ou une infection [56] et leur caractère régulier diffère de celui d'une tumeur pancréatique maligne dans une forme infiltrante et étendue (lymphome, adénocarcinome diffus ou métastases). Nakatomo et al. [60] ont évalué l'intérêt de la tomographie à émission de positrons après injection de 18-fluorodéoxyglucose chez 6 malades ayant une pancréatite auto-immune. Dans 5 cas, il existait une fixation traduisant un hypermétabolisme. Dans 4 cas, celle-ci était diffuse et dans un cas, elle était localisée au niveau de la tête du pancréas. Il existait une bonne corrélation

avec les modifications pancréatiques scanographiques (diffuses ou focalisées). La positivité d'une tomographie à émission de positrons dans le bilan d'une masse pancréatique doit donc être interprétée avec prudence, d'autant plus que le tableau clinique de tumeur maligne est atypique. L'aspect en wirsungographie rétrograde endoscopique ou IRM est identique à celui décrit dans les PC au cours des MICI avec un aspect irrégulier et rétréci du canal de Wirsung, et des sténoses étagées (figures 2 et 3) [37, 56], rappelant aussi les anomalies biliaires de la cholangite sclérosante. Une fois sur trois, une double sténose canalaire biliaire et pancréatique est présente faisant évoquer une tumeur céphalique maligne [39, 59]. De plus, une extension de la fibrose autour des vaisseaux mésentériques peut mimer un adénocarcinome localement évolué [61].

Cela souligne l'intérêt de réaliser une biopsie pré-opératoire pour distinguer une pancréatite auto-immune d'une tumeur qui peut permettre d'éviter une résection pancréatique inutile, comme c'était le cas dans une série de 5 malades consécutifs [37, 56, 59].

ANOMALIES BIOLOGIQUES (IMMUNOGLOBULINES, AUTO-ANTICORPS)

Dans le travail de Kino-Oshaki et al. [50], des anticorps anti-anhydrase carbonique étaient respectivement présents chez 33 % des malades ayant une PC idiopathique et 61 % de ceux ayant un syndrome de Gougerot-Sjögren. Ils n'étaient présents que chez 15 % des malades ayant une PC alcoolique, 9 % de ceux ayant une cirrhose biliaire primitive et 4 % des témoins [48]. Dans la série d'Okazaki et al. [39], 14 des 17 malades étudiés avaient une hyper-gamma-globulinémie. Alors que la prévalence des auto-anticorps est estimée à 60 % dans la littérature [58], tous les malades de cette série avaient au moins un anticorps sérique. Il s'agissait d'anticorps anti-noyaux (76 %), anti-lactoferrine (76 %), anti-anhydrase carbonique de type II (59 %), facteur rhumatoïde (29 %) ou anti-muscle lisse (18 %). Aucun n'avait d'anticorps anti-mitochondrie. Dans la population témoin (17 malades avec PA biliaire et 17 avec PC alcoolique), seul 1 malade avait des anticorps anti-noyaux. Les anticorps anti-anhydrase carbonique de type II ont été décrits au cours du lupus érythémateux disséminé et les anticorps anti-lactoferrine, au cours de la rectocolite hémorragique et de la cholangite sclérosante [62]. Leur présence inconstante dans les PC auto-immunes et leur spécificité incertaine suggèrent le rôle d'autres antigènes cibles encore inconnus.

L'élévation de la fraction IgG4 des immunoglobulines sériques a récemment été proposée comme marqueur de pancréatite auto-immune par Hamano et al. [63]. Ces auteurs ont noté une augmentation marquée de la concentration sérique en IgG4 chez 20 malades atteints de cette affection qui n'existait pas dans un groupe témoin de malades ayant d'autres affections pancréatiques variées (6,6 g/L vs 0,51 g/L, $P < 0,001$). Cette anomalie régressait rapidement après début d'un traitement par corticoïdes.

TRAITEMENT

L'efficacité du traitement par corticoïdes a été plusieurs fois rapportée et les auteurs japonais en font, comme nous l'avons dit plus haut, un critère diagnostique de la PC auto-immune [34, 39]. Les corticoïdes sont responsables d'une amélioration rapide des symptômes, mais aussi des anomalies morphologiques, y compris canalaire [37, 56, 61].

En résumé, le diagnostic de PC associées aux MICI ou auto-immunes est souvent difficile. Les pancréatites survenant chez les sujets atteints de MICI ont souvent une origine médicamenteuse mais elles n'entraînent habituellement pas de PC. La survenue d'une tumeur pancréatique chez un sujet jeune doit

faire évoquer l'hypothèse de pancréatite auto-immune, surtout si la symptomatologie est atypique (état général bien conservé, volumineuse tumeur sans envahissement loco-régional patent ni métastase ou normalité des marqueurs tumoraux) et *a fortiori* si des symptômes compatibles avec une affection auto-immune ou une MICI sont trouvés par l'interrogatoire. Une biopsie pancréatique peut affirmer le diagnostic et guider le bon choix thérapeutique (corticothérapie et non pas résection chirurgicale). L'apport diagnostique des marqueurs sériques doit être évalué plus avant.

Pancréatite à éosinophiles

La PC à éosinophiles est une forme anatomique rare d'atteinte digestive à éosinophiles. Sa physiopathogénie n'est pas bien connue. Un mécanisme allergique est parfois invoqué du fait de l'existence d'un terrain atopique et d'une élévation des IgE sériques [64, 65]. L'atteinte pancréatique s'intègre souvent dans une gastroentérite à éosinophiles et plus rarement dans un syndrome hyperéosinophilique [66, 67]. Elle peut être isolée [64]. Une atteinte gastrique, duodénale ou vésiculaire est généralement associée en cas de gastroentérite à éosinophiles. Seize cas ont été rapportés [64-77]. Des douleurs abdominales sont présentes 8 fois sur 10 au moment du diagnostic et un ictère 4 fois sur 10, en rapport avec une compression de la voie biliaire principale par l'augmentation pseudo-tumorale de la tête du pancréas. En imagerie, la PC à éosinophiles a l'aspect d'une masse hypoéchogène et hétérogène, à contours mal limités [67]. En échoendoscopie, elle se présente sous la forme d'une lésion isoéchogène à 7,5 MHz et hypoéchogène à 12 MHz évoquant une tumeur endocrine [65]. L'opacification rétrograde des canaux pancréatiques montre un canal de Wirsung filiforme témoignant de la densité de l'infiltration parenchymateuse par les cellules éosinophiles [65]. La voie biliaire est parfois sténosée dans son trajet intra-pancréatique [77]. La crainte d'une tumeur maligne explique que dans 13 des 16 cas rapportés, un geste chirurgical souvent majeur a été réalisé (9 résections dont 7 duodéno-pancréatectomies céphaliques).

L'association d'une hyperéosinophilie sanguine et de gros plis gastriques ou duodénaux en endoscopie doit faire évoquer ce diagnostic. L'hyperéosinophilie, présente plus d'une fois sur deux, est fluctuante ce qui nécessite la répétition des prélèvements. L'infiltration de la paroi digestive par les éosinophiles est parcellaire, expliquant la négativité possible des biopsies. Il existe un terrain allergique dans plus de 50 % des cas et une élévation des IgE totales sériques dans 80 % des cas. En cas de syndrome hyperéosinophilique, une atteinte multiviscérale est associée (cutanée, cardiaque, neurologique ou pleuropulmonaire) [66, 67]. Une élévation des IgE sériques peut aussi être présente [66]. Au plan histologique, la pancréatite à éosinophiles est caractérisée par une fibrose pancréatique marquée, une dédifférenciation et une atrophie des acini, et un infiltrat inflammatoire riche en éosinophiles (figure 4) [67]. Les lésions kystiques, parfois visibles en imagerie, correspondent à des petits abcès riches en éosinophiles [64]. Une évolution favorable sous traitement par corticoïdes [64, 66, 67, 74] ou chromoglycate [72] a été rapportée. La réalisation d'une biopsie pancréatique sous contrôle échoendoscopique suivie d'un test thérapeutique aux corticoïdes pourrait permettre d'éviter une résection pancréatique inutile [65].

Comme pour les PC auto-immunes, la découverte d'une tumeur pancréatique atypique chez un sujet jeune doit faire évoquer ce diagnostic, ce d'autant qu'il existe un terrain allergique, des symptômes compatibles avec une gastroentérite à éosinophiles ou d'autres manifestations systémiques associées. L'hyperéosinophilie est inconstante. Un dosage des IgE sériques et des biopsies intestinales (voire pancréatiques) devraient

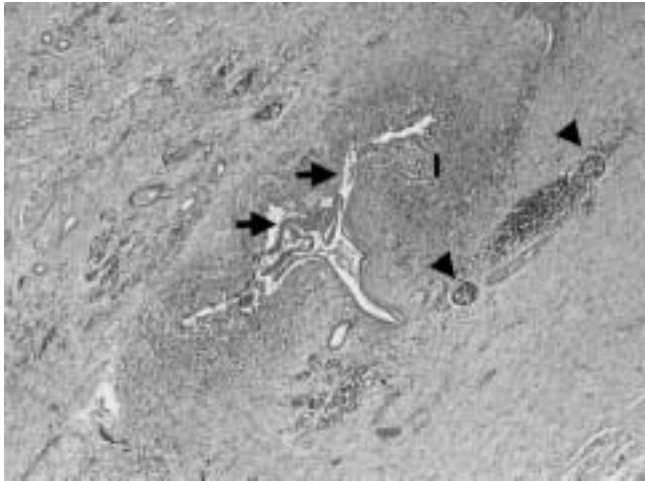


Fig. 4 – Aspect histologique de pancréatite à éosinophiles.

On note une disparition des acini et des canaux pancréatiques entourés par un infiltrat inflammatoire (I) riche en polynucléaires éosinophiles (I). Le revêtement épithélial est décollé ou détruit par endroits (flèches). Les îlots de Langerhans sont préservés (têtes de flèches).

Histological features of eosinophilic pancreatitis. Notice the lack of acinar structures and pancreatic duct surrounded by inflammatory infiltrate (I) composed by eosinophils cells. Scattered destruction of the epithelium is present (arrows). Langerhans cells are preserved (arrow heads).

permettre d'éviter une intervention chirurgicale non justifiée et proposer une corticothérapie d'épreuve.

Pancréatites chroniques génétiques

Généralités

Au cours des 5 années passées, d'importants progrès ont été faits dans la compréhension de prédispositions génétiques à l'origine de pancréatites familiales ou sporadiques. Les mutations du gène du trypsinogène cationique (appelé aussi *protease sérine 1* ou *PRSS1*) sont responsables de pancréatites familiales à transmission autosomique dominante, avec une pénétrance de 80 % et une expression clinique variée [1]. Les mutations du gène *CFTR* (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) ou du gène *SPINK1* (*serine protease inhibitor Kazal type 1*) se transmettent selon un mode autosomique récessif. Elles s'observent avec une fréquence accrue chez des malades ayant une PC étiquetée idiopathique.

Mutations dominantes (gène du trypsinogène cationique)

Les pancréatites héréditaires (PH) sont liées à une activation prématurée du trypsinogène cationique entraînant un processus d'auto-digestion pancréatique responsable des lésions de PA. Les deux mutations les plus fréquentes, de type faux sens, touchent les codons 29 du deuxième exon et 122 du troisième exon situés sur le chromosome 7q35 [78, 79]. La mutation sur le codon 122, appelée R122H (R117H dans l'ancienne classification), entraîne la substitution d'une histidine (H) à la place d'une arginine (R) [1]. Il en résulte une altération d'un site d'auto-clivage de la molécule de trypsine. En s'accumulant, celle-ci active in situ la cascade enzymatique, qui se développe à l'état normal dans l'intestin grêle, déclenchant les poussées de PA et aboutissant à la constitution d'une PC. Les mutations R122H et N29I expliquent

une grande partie des PH en Amérique du Nord, en Europe et au Japon [1]. En revanche, la prévalence de ces mutations est faible (0-19 %) chez les malades atteints de pancréatite idiopathique non-alcoolique non-héréditaire, ou de PC alcoolique [80-84]. Le travail rapportant la prévalence la plus élevée (19 %) était critiquable en raison de l'absence d'enquête familiale rigoureuse [84]. D'autres mutations, beaucoup plus rares, ont été récemment décrites qui touchent l'exon 2 : K23R [85], A16V [86-88] et D22G [84]. Alors que les mutations R122H et N29I agissent en diminuant la dégradation de la trypsine, les mutations K23R et D22G aboutissent à la synthèse de peptides facilitant son activation de façon exagérée dépassant les capacités du système inhibiteur PSTI (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*) [1, 84]. Cependant, la survenue de PA est assez rare car la seconde « ligne de défense », l'auto-clivage au site R122 reste la plus efficace [1]. La mutation A16V entraînerait une co-localisation du trypsinogène et d'une hydrolase lysosomiale [88]. Dans un travail européen dirigé par l'équipe de C. Férec [82], 221 malades ayant une PC idiopathique ont été étudiés. Un malade avait une mutation R122H et deux autres, une mutation A16V. Enfin, 5 malades avaient des nouvelles mutations (P36R, E79K, G83E, K92N et V123M) dont les effets moléculaires ne sont pas encore connus. L'ensemble de ces mutations et de leurs conséquences phénotypiques est résumé dans le tableau II. Dans un travail prospectif de l'European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC), l'analyse de 101 familles issues de 13 pays a permis d'identifier 342 malades ayant une PH [89]. Une mutation R122H, N29I ou A16V était présente dans respectivement 53 %, 20 % et 3 % des cas. L'altération génique n'était pas identifiée dans 24 % des cas. L'âge médian de début des symptômes était de 12 ans. Les risques cumulés d'insuffisance pancréatique exocrine et endocrine étaient respectivement de 60 % à l'âge de 28 ans (IC 95 % : 52-69 %) et de 75 % à l'âge de 35 ans (IC 95 % : 68-85 %). A l'âge de 25 ans, plus du tiers des malades avait subi une intervention chirurgicale en rapport avec la PH.

Parmi les sujets ayant une altération d'un gène de PH, 80 % ont des poussées de PA et plus de la moitié développe une PC [1]. Les premiers symptômes surviennent habituellement avant l'âge de 30 ans, et même souvent tôt dans l'enfance [78, 79]. Le risque de survenue d'un adénocarcinome semble augmenté [1]. Dans les études nord-américaines, il est évalué à 40 % à l'âge de 70 ans. Il serait d'autant plus élevé que l'allèle muté est d'origine paternelle et qu'il existe un tabagisme [90-92]. Lorsque ces deux conditions sont réunies, le risque cumulé de survenue d'un cancer du pancréas au cours de la vie d'un malade atteint de PH atteindrait 75 % [90]. Une telle incidence d'adénocarcinome du pancréas n'est pas confirmée pour le moment chez les malades français atteints de PH (données non publiées). Aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité pour prévenir les poussées de PA chez les malades atteints de PH. Une consommation modérée de graisses cuites et surtout d'alcool peut être conseillée [1]. L'arrêt de la consommation tabagique paraît souhaitable pour les raisons citées plus haut [1, 92]. L'utilité d'un programme de dépistage systématique de l'adénocarcinome pancréatique chez les sujets atteints de PH n'est pas validée. *A fortiori*, la réalisation d'une pancréatectomie prophylactique n'est pas recommandée [1].

Malgré les progrès très rapides dans la compréhension génétique des PH, l'altération génique en cause n'est pas encore déterminée dans une famille atteinte de PH sur quatre [85]. Howes et al. [93] ont mis en évidence, dans une famille apparemment indemne de mutation R122H, un polymorphisme qui altérerait un site de restriction pour une endonucléase de restriction appelée AfIII. Cette enzyme est habituellement utilisée pour mettre en évidence le nouveau site de clivage (anormal) créé par une mutation R122H [78]. Dans le cas présent, du fait du polymorphisme, elle s'avérait incapable de le reconnaître. La

Tableau II. – Mutations faux sens du gène du trypsinogène cationique dans une série de 221 malades ayant une pancréatite chronique (PC) idiopathique d'après [82].*Missense mutations in the trypsinogen cationic gene (PRSS1) in a series of 221 patients with idiopathic chronic pancreatitis [82].*

Modification du codon	Changement d'acide aminé	Malades avec PC idiopathique	Fréquence de l'allèle chez sujets témoins	Conséquence phénotypique de la mutation
CGC>CAC	R122H	0	0/400	Élimination du site d'autolyse
GC>AT	R122H	1	0/400	Élimination du site d'autolyse
AAC>ATC	N29I	0	0/400	Augmentation autoactivation du trypsinogène
GCC>GTC	A16V	2	0/400	Co-localisation du trypsinogène et de l'hydrolase lysosomiale (?)
GAC>GGC	D22G	0	0/400	Facilitation de l'autoactivation du trypsinogène
AAG>AGG	K23R	0	0/400	Facilitation de l'autoactivation du trypsinogène
CCC>CGC	P36R	1	0/400	?
GAA>AAA	E79K	1	2/400	?
GGG>GAG	G83E	1	0/400	?
AAG>AAT	K92N	1	0/400	?
GTG>ATG	V123M	1	0/400	Modification site d'autolyse ?

En gras : mutations récemment décrites

découverte de ce type de « faux négatif » laisse entrevoir les efforts à reconnaître pour décrire toutes les altérations géniques à l'origine des PH.

Mutations récessives

SPINK/PSTI

Le gène SPINK1 (appelé également PSTI), situé sur le chromosome 5q, code pour une protéine de 56 acides aminés qui inhibe l'activation du trypsinogène en bloquant son site actif [94-96]. Son ratio avec le trypsinogène (1/5) explique que SPINK1 n'inhibe que 20 % de l'activité de la trypsine et ne constitue qu'une défense de « première ligne » avant le second et principal verrou de sécurité que constitue l'auto-destruction de la trypsine par clivage au niveau du site arginine R122 [1]. Alors qu'il existe un consensus sur la responsabilité des mutations ou polymorphismes du gène SPINK1 dans le déclenchement de certaines pancréatites idiopathiques, leur implication dans des PH est discutée : pour certains auteurs, les altérations de ce gène ne peuvent pas causer à elles seules une PH selon un mode de transmission autosomique (dominante ou récessive) [94, 95], mais d'autres contestent cette assertion [96]. Les arguments avancés contre ce mode de transmission sont les suivants : a) les mutations N34S et P55S de ce gène sont présentes dans 2 % de la population [86, 97], alors que la prévalence de la PC idiopathique dans la population générale est estimée à 1/16 000 [86] ; b) l'âge de révélation et la gravité des pancréatites sont similaires que les malades soient homozygotes ou hétérozygotes pour la mutation N34S. Dans un travail français portant sur 187 malades ayant une PC idiopathique, 12 (6,4 %) avaient une mutation N34S de type faux sens, à l'état homozygote pour 5 d'entre eux [95]. Dans le groupe des sujets âgés de moins de 20 ans, la prévalence était de 14,7 %, chiffre proche de celui publié par l'équipe allemande de Witt et al. [87], mais inférieur à celui rapporté par un groupe nord-américain et un consortium européen qui était de 25,9 % [94]. Les altérations de SPINK1 seraient simplement prédisposantes et pourraient abaisser le seuil de déclenchement des pancréatites ou en augmenter la gravité, en association avec d'autres facteurs génétiques ou environnementaux [85, 95, 98]. Simon et al. [99] ont mis en évidence une mutation du gène SPINK1 dans deux familles ayant une PH par altération du gène du trypsinogène cationique/PRSS1. Cette mutation supplémentaire n'influenciat

pas la pénétrance de la PH ni sa gravité. Des auteurs hollandais ont mis en évidence une mutation du gène SPINK1 chez 12 % des malades ayant une PC de cause alcoolique, héréditaire ou autre [100]. L'âge de début des symptômes de la PC était inférieur en présence de cette mutation (26 ans vs 38 ans).

La recherche d'une mutation SPINK1 ne doit être discutée que chez les sujets atteints de PC idiopathique, mais pas chez leurs apparentés. Le dépistage pré-symptomatique d'une mutation de SPINK1 n'est en effet pas justifié car moins de 1 % des sujets ayant une mutation hétérozygote de ce gène auront une pancréatite [85]. En outre, il ne paraît pas utile de la chercher lorsque les premières poussées de pancréatite sont survenues après l'âge de 20 ans.

CFTR

La mucoviscidose est une affection autosomique récessive liée à des anomalies du gène CFTR. Elle résulte d'une altération d'un canal chlore régulé par l'adénosine monophosphate cyclique [101]. La plupart des malades atteints ont une insuffisance pancréatique. Chez 15 % d'entre eux, les réserves pancréatiques sont suffisantes pour permettre une digestion normale (« suffisants pancréatiques ») [101]. La médiane de survie de ces derniers est deux fois plus élevée que celle des malades ayant une insuffisance pancréatique (56 ans vs 29 ans) [101]. La mutation la plus fréquente, appelée $\delta F508$, touche 70 % des malades. Elle consiste en une délétion de trois paires de bases du codon 508 de la phénylalanine. La plupart des 900 mutations décrites peuvent être regroupées dans 5 catégories selon leurs conséquences moléculaires [102]. Dans le type I (absence de synthèse de protéine CFTR), les mutations sont de type non sens ou *frameshift*. Dans les types II (faible quantité de protéine atteignant la membrane apicale de la cellule), III (absence de réponse à la stimulation par l'adénosine monophosphate cyclique), IV et V (réduction qualitative ou quantitative modérée de la protéine), les mutations sont de type faux sens [102, 103]. Les malades appartenant aux types I à III ont une insuffisance pancréatique précoce et marquée. Ceux des types IV et V sont « suffisants pancréatiques » et ont une concentration sudorale de chlore plus basse que celle des types I-III. Une mutation du gène CFTR est parfois présente alors que les canaux chlore sont apparemment normaux. D'autres anomalies ont été décrites, touchant par exemple les transporteurs HCO₃⁻/Cl⁻. La réduction du transport d'ions HCO₃⁻, affectant le pH et la viscosité du suc pancréatique,

est plus marquée en cas d'insuffisance pancréatique sévère que de suffisance pancréatique [104].

A côté de l'atteinte pancréatique bien connue de la mucoviscidose dans son expression phénotypique complète, l'implication éventuelle d'altérations « mineures » du gène CFTR chez des malades ayant une pancréatite idiopathique ou leur participation comme co-facteur dans l'apparition d'une PC de cause connue (alcoolique en particulier) ont suscité un intérêt majeur au cours des quatre années passées.

En 1998, deux équipes ont suggéré l'existence d'un lien entre mutations du gène CFTR et PC idiopathique [105, 106]. Le travail de Sharer et al. [105] portait sur 134 malades ayant une PC de cause connue (surtout alcoolique) ou idiopathique (n = 60). Le taux de mutations était plus élevé que celui attendu (13,4 % vs 5,3 % dans la population témoin). La présence d'un allèle 5T était également deux fois plus fréquente. Cette anomalie consiste en une mutation de la région non codante (intron 8) du gène CFTR qui aboutit à une réduction de synthèse d'ARN messenger et donc de la protéine CFTR. Dans le travail de Cohn et al. [106], 27 malades avec PC idiopathique étaient étudiés. Parmi eux, 37 % avaient une altération d'au moins un allèle du gène CFTR. La fréquence d'une seule ou de 2 mutations était respectivement 11 fois et 80 fois supérieure à celle attendue. Dans 2 autres séries de malades avec PC idiopathique, des altérations variées du gène CFTR étaient présentes dans 12 % à 30 % des cas [80, 107, 108]. Malats et al. [109] ont étudié 88 malades atteints de PC (idiopathique : n = 11) et 127 atteints d'adénocarcinome pancréatique. Aucun malade avec PC n'avait de mutation δ F508 et 10,5 % avaient un allèle 5T, sans association avec une cause particulière de pancréatite. Seuls 2,4 % des malades atteints de cancer avaient une mutation δ F508 et 5,5 %, un allèle 5T. Dans le travail de Maire et al. [107], la prévalence des mutations était de 50 % chez les malades âgés de moins de 35 ans et de seulement 6 % chez ceux plus âgés (P < 0,05). En cas de PC idiopathique, la recherche des altérations les plus fréquentes du gène CFTR (une trentaine), réalisable dans quelques laboratoires spécialisés, doit donc être réservée principalement aux sujets jeunes. Quant à l'étude complète du gène CFTR (24 exons), difficile et très coûteuse, elle n'est faite que dans le cadre de travaux de recherche [101].

La possibilité d'une atteinte pancréatique prédominante révélant une mucoviscidose après l'âge de 25 ans a été soulignée par des auteurs français [110-112]. Chez un homme jeune ayant une pancréatite apparemment idiopathique, l'existence d'une stérilité associée doit également faire évoquer cette affection [113]. Dans cette situation, la combinaison d'un allèle T à une mutation du gène CFTR sur l'autre allèle est fréquente [113].

En imagerie, les anomalies pancréatiques sont en rapport avec l'infiltration graisseuse, l'obstruction et les dilatations des canaux résultant des anomalies qualitatives du suc pancréatique. Des images d'allure kystique, une dilatation du canal de Wirsung et une atrophie du pancréas peuvent être notées à l'échographie ou en scanographie. En imagerie par résonance magnétique, il existe typiquement un hypersignal sur les séquences pondérées en T1 (graisse) et un signal diminué sur les séquences pondérées en T2 (fibrose) [114].

En résumé, le diagnostic moléculaire des PH a considérablement progressé. Il ne faut pas perdre de vue qu'il s'agit d'une affection très rare pour laquelle l'enquête familiale est déterminante. Une recherche soignée par l'interrogatoire, chez un malade consultant pour une pancréatite « idiopathique », de cas familiaux de pancréatites (ou plus souvent de douleurs abdominales évocatrices mais non étiquetées) survenues à un jeune âge est indispensable. A l'inverse, la probabilité de trouver une mutation d'un gène de PH chez un sujet ayant une PC idiopathique sporadique semble très faible, ce d'autant qu'il est

âgé de plus de 30 ans. A côté de la mucoviscidose dans son expression phénotypique classique bien connue (atteinte pulmonaire sévère et insuffisance pancréatique précoce et marquée), certaines mutations du gène CFTR ont des conséquences phénotypiques moins sévères. Cela explique qu'une PC survenant à l'âge adulte puisse révéler une mucoviscidose. Le diagnostic doit être évoqué si le sujet est âgé de moins de 40 ans et qu'il a des antécédents de symptômes pneumologiques même mineurs, ORL (polypes sinusiens) ou une stérilité. La recherche d'altérations du gène CFTR en cas de PC idiopathique isolée chez un sujet de plus de 40 ans devrait être réservée dans un cadre de recherche, car elle fait appel à une technologie assez lourde et coûteuse, et le rôle des anomalies mineures du gène CFTR dans le développement d'une PC est encore incertain.

Pancréatites chroniques après radiothérapie

Huit observations de PC attribuées à une radiothérapie ont été colligées par Lévy et al. en 1993 [115]. Tous les malades avaient eu une irradiation de l'abdomen, 6 à 20 ans avant le diagnostic de PC, pour un lymphome hodgkinien ou un séminome testiculaire. La dose moyenne administrée était de 40 Gy. Les symptômes étaient des douleurs (n = 6), une poussée de pancréatite (n = 3), une sténose biliaire (n = 2) ou duodénale (n = 1), un diabète et une stéatorrhée (n = 4). Des lésions extra-pancréatiques, digestives ou biliaires le plus souvent, séquellaires de l'irradiation étaient associées dans 4 cas. Un seul malade avait des calcifications. Chez le seul malade opéré dans cette série, on notait à l'examen histologique du pancréas réséqué une fibrose interstitielle et intra-lobulaire marquée ainsi que des signes d'artérite, sans inflammation, suggérant un mécanisme vasculaire des lésions radiques. Pour ces auteurs, les critères devant faire évoquer cette cause de PC chez un malade ayant eu une radiothérapie sont : a) un long délai entre l'irradiation et l'apparition des symptômes ; b) l'absence de calcifications ; c) la présence d'altérations canalaire marquées ; d) une insuffisance pancréatique exocrine et/ou endocrine marquée. D'autres cas ont été publiés depuis [116, 117]. Dans l'un d'entre eux, un adénocarcinome a compliqué la PC radique [117].

En résumé, chez tout malade consultant pour une PC idiopathique, et signalant un antécédent d'affection hématologique ou de tumeur uro-génitale, il faut penser à rechercher par l'interrogatoire la notion d'une irradiation antérieure.

Conclusion

Des progrès majeurs ont récemment été faits dans la compréhension des nouvelles causes de PC. Il reste encore cependant de nombreuses questions à élucider : la plupart des malades avec PC idiopathique n'ont pas d'altération (connue ?) d'un des gènes des PH ou de la mucoviscidose et la mutation causale de PH n'est pas encore identifiée dans près d'une famille sur quatre ; dans la pancréatite auto-immune, la spécificité des anomalies immunologiques ou biochimiques, essentiellement décrites par des auteurs japonais, doit être mieux évaluée.

La mise en évidence de ces nouvelles causes de PC modifie l'approche diagnostique des malades ayant une PC idiopathique. La relative rareté des PC que nous venons de détailler implique une sélection rigoureuse des malades avant de prescrire des examens spécialisés invasifs (wirsungographie rétrograde endoscopique, biopsie pancréatique sous contrôle échodopographique...), nécessitant des techniques sophistiquées (recherche

d'altérations génétiques), ou d'intérêt pratique encore incertain telles que la recherche d'auto-anticorps ou d'anomalies immunologiques variées. Les études en cours devraient permettre prochainement de mieux préciser un rôle de co-facteur éventuel joué par les altérations des gènes des PH ou de la mucoviscidose dans le développement de PC sporadiques chez des malades alcooliques.

REMERCIEMENTS - L'auteur remercie le Dr P. Ponsot pour les images de CPRE, les Drs A. Couvelard et A. Handra-Luca pour les photos d'histologie et le Pr M. Barthet pour son aide à la rédaction de ce manuscrit.

RÉFÉRENCES

1. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis : diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001;120:682-707.
2. Chari ST, Singer MV. The problem of classification and staging of chronic pancreatitis : proposal based on current knowledge and its natural history. *Scand J Gastroenterol* 1994;29:949-60.
3. Seyrig JA, Jian R, Modigliani R, Golfain D, Florent C, Messing B et al. Idiopathic pancreatitis associated with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:1121-6.
4. Barthet M, Hastier P, Bernard JP, Bordes G, Frederick J, Allio S et al. Chronic pancreatitis and inflammatory bowel disease : true or coincidental association ? *Am J Gastroenterol* 1999;94:2141-8.
5. Matsumoto T, Matsui T, Iida M, Nunoï K, Fujishima M. Acute pancreatitis as a complication of Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1989;84:804-7.
6. Biour M, Delcenserie R, Grangé JD, Weissenburger J. Pancréatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1S22-1S27.
7. Herrlinger KR, Stange EF. The pancreas and inflammatory bowel diseases. *Int J Pancreatol* 2000;27:171-9.
8. Marteau P, Nelet F, Le-Lu M, Devaux C. Adverse events in patients treated with 5-aminosalicylic acid : 1993-1994 pharmacovigilance report for Pentasa in France. *Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:949-56.
9. Present D, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease : short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-9.
10. Schmitz MP, Malchow H, Pittner PM. Endoscopic and biopsy study of the upper gastrointestinal tract in Crohn's disease patients. *Pathol Res Pract* 1985;179:377-87.
11. Oberhuber G, Hirsch M, Stolte M. High incidence of upper gastrointestinal involvement in Crohn's disease. *Virchows Arch* 1998;432:49-52.
12. Barthelemy CR. Crohn's disease of the duodenum with spontaneous reflux into the pancreatic duct. *Gastrointest Radiol* 1983;8:319-20.
13. Meltzer SJ, Korelitz BI. Pancreatitis and duodenopancreatic reflux in Crohn's disease. Case report and review of the literature. *J Clin Gastroenterol* 1988;10:555-8.
14. Eisner TD, Goldman IS, McKinley MJ. Crohn's disease and pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1993;88:583-6.
15. Simmonds SD, Pitman RG, Machan L, Halparin LS. Duodenopancreatic fistula accompanying Crohn's disease of the distal duodenum. *Am J Gastroenterol* 1989;84:800-3.
16. Lapidus A, Bangstad M, Astrom M, Muhrbeck O. The prevalence of gallstone disease in a defined cohort of patients with Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1261-6.
17. Brink MA, Slors JF, Keulemans YC, Mok KS, De Waart DR, Carey MC et al. Enterohepatic cycling of bilirubin : a putative mechanism for pigment gallstone formation in ileal Crohn's disease. *Gastroenterology* 1999;116:1420-7.
18. Bouhnik Y, Benamouzig R, Rybojad M, Matuchansky C, Rambaud JC. Manifestations systémiques associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:121-9.
19. Gschwantler M, Kogelbauer G, Klose W, Bibus B, Tscholakoff D, Weiss W. The pancreas as a site of granulomatous inflammation in Crohn's disease. *Gastroenterology* 1995;108:1246-9.
20. Barthet M, Dubucquoy L, Garcia S, Desreumaux P, Iovanna J, Colombel JF et al. Pancreatic changes in TNBS-induced colitis in mice (abstract). *Pancreatol* 2001;1:146.
21. Scully RE, Mark EJ, McNeely WF, Ebeling SH. Case report of the Massachusetts General Hospital. *N Engl J Med* 1999;340:215-21.
22. Reynaert H, Peters O, Van der Auwera J, Vanstapel MJ, Urbain D. Jaundice caused by a pancreatic mass. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:255-8.
23. Heikius B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Hepatobiliary and coexisting pancreatic duct abnormalities in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1996;31:517-23.
24. Angelini G, Cavallini G, Bovo P, Brocco G, Castagnini A, Lavarini E et al. Pancreatic function in chronic inflammatory bowel disease. *Int J Pancreatol* 1988;3:185-93.
25. Hegnhøj J, Hansen CP, Rannem T, Sobirk H, Andersen LB, Andersen JR. Pancreatic function in Crohn's disease. *Gut* 1990;31:1076-9.
26. Tromm A, Holtmann B, Huppe D, Kuntz HD, Schwegler U, May B. Hyperamylasemie, hyperlipasemie and acute pancreatitis in chronic inflammatory bowel diseases. *Leber Magen Darm* 1991;21:15-22.
27. Katz S, Bank S, Greenberg R, Lendvai S, Lesser M, Napolitano B. Hyperamylasemia in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 1988;6:627-30.
28. Stocker W, Otte M, Ulrich S, Normann D, Finkbeiner H, Stocker K et al. Autoimmunity to pancreatic juice in Crohn's disease. Results of an autoantibody screening in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;139:41-52.
29. Seibold F, Mörk H, Tanza S, Müller A, Holzhüter C, Weber P et al. Pancreatic autoantibodies in Crohn's disease : a family study. *Gut* 1997;40:481-4.
30. Fricke H, Birkhofer A, Folwaczny C, Meister W, Scriba PC. Characterization of antigens from the human exocrine pancreatic tissue relevant as target antigens for autoantibodies in Crohn's disease. *Eur J Clin Invest* 1999;29:41-5.
31. Weber P, Seibold F, Jenss H. Acute pancreatitis in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:286-91.
32. Seibold F, Scheurlen M, Müller A, Jenss H, Weber P. Impaired pancreatic function in patients with Crohn's disease with and without pancreatic autoantibodies. *J Clin Gastroenterol* 1996;31:517-23.
33. Malka D, Lévy P, Chemtob A, Bernades P. Pancréatite aiguë subintrante révélant une maladie de Crohn et régressant sous corticothérapie. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:892-4.
34. Sarles H, Sarles JC, Muratore R, Guien C. Chronic inflammatory sclerosis of the pancreas : an autonomous pancreatic disease ? *Am J Dig Dis* 1961;6:688-98.
35. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe SI, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. *Dig Dis Sci* 1995;40:1561-8.
36. Ectors N, Maillet B, Aerts R, Geboes K, Donner A, Borchard F et al. Non-alcoholic duct destructive chronic pancreatitis. *Gut* 1997;47:263-8.
37. Erkelens GW, Vleggaar FP, Lesterhuis W, van Buuren HR, van der Werf SDJ. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to steroid therapy. *Lancet* 1999;354:43-4.
38. Horiuchi A, Kawa S, Hamano H, Ochi Y, Kiyosawa K. Sclerosing pancreato-cholangitis responsive to corticosteroid therapy : report of two case reports and review. *Gastrointest Endosc* 2001;53:518-22.

39. Ito T, Nakano I, Koyanagi S, Miyahara T, Migita Y, Ogoshi K et al. Autoimmune pancreatitis as a new clinical entity. Three cases of autoimmune pancreatitis with effective steroid therapy. *Dig Dis Sci* 1997;42:1458-68.
40. Furukawa N, Muranaka T, Yasumori K, Matsubayashi R, Hayashida K, Arita Y. Autoimmune pancreatitis : radiologic findings in three histologically proven cases. *J Comput Assist Tomogr* 1993;17:474-6.
41. Horiuchi A, Kawa S, Akamatsu T, Aoki Y, Mukawa K, Furuya N et al. Characteristic pancreatic duct appearance in autoimmune chronic pancreatitis : a case report and review of the japanese literature. *Am J Gastroenterol* 1998;93:260-3.
42. Okazaki K, Uchida K, Ohana M, Nakase H, Uose S, Inai M et al. Autoimmune-related pancreatitis is associated with autoantibodies and a Th1/Th2-type cellular immune response. *Gastroenterology* 2000;118:573-81.
43. Epstein O, Chapman RW, Lake-Bakaar G, Foo AY, Rosalki SB, Sherlock S. The pancreas in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1982;83:1177-82.
44. Schimanski U, Stiehl A, Stremmel W, Theilman L. Low prevalence of alterations in the pancreatic duct system in patients with primary sclerosing cholangitis. *Endoscopy* 1996;28:346-9.
45. Hastier P, Buckley MJ, Le Gall P, Bellon S, Dumas R, Delmont J. First report of association of chronic pancreatitis, primary biliary cirrhosis, and systemic sclerosis. *Dig Dis Sci* 1998;43:2426-8.
46. Waldram R, Kopelman H, Tsantoulas D, Williams R. Chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and sicca complex in two siblings. *Lancet* 1975;1:550-2.
47. Sheikh SH, Shaw-Stiffel TA. The gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Gastroenterol* 1995;90:9-14.
48. Nishimori I, Yamamoto Y, Okazaki K, Morita M, Kino J, Tamura S et al. Identification of autoantibodies to a pancreatic antigen in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Pancreas* 1994;9:374-81.
49. Nishimori I, Morita M, Kino J, Onodera M, Nakazawa Y, Okazaki K et al. Pancreatic involvement in patients with Sjögren's syndrome and primary biliary cirrhosis. *Int J Pancreatol* 1995;17:47-54.
50. Kino-Ohsaki J, Nishimori I, Morita M, Okasaki K, Yamamoto Y, Onishi S et al. Serum antibodies to carbonic anhydrase I and II in patients with idiopathic chronic pancreatitis and Sjögren's syndrome. *Gastroenterology* 1996;110:1579-86.
51. Vallance BA, Hewlett BR, Snider DP, Collins SM. T cell-mediated exocrine pancreatic damage in major histocompatibility complex class II-deficient mice. *Gastroenterology* 1998;115:978-87.
52. Tsubata R, Tsubata T, Hiai H, Shinkura R, Matsumura R, Sumida T et al. Autoimmune disease of exocrine organs in immunodeficient alymphoplasia mice : a spontaneous model for Sjögren's syndrome. *Eur J Immunol* 1996;26:2742-8.
53. Demols A, Le Moine O, Desalle F, Quertinmont E, Van Laethem JL, Devière J. CD4+ T cells play an important role in acute experimental pancreatitis in mice. *Gastroenterology* 2000;118:582-90.
54. Venu RP, Radke JS, Brown RD, Deutsch SF, Zaytsev PM, Miyaji E et al. Autoimmune pancreatitis, pancreatic mass, and lower intestinal bleed. *J Clin Gastroenterol* 1999;28:364-7.
55. Uchida K, Okazaki K, Konishi Y, Ohana M, Takakuwa H, Hajiro K et al. Clinical analysis of autoimmune-related pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2788-94.
56. Irie H, Honda H, Baba S, Kuroiwa T, Yoshimitsu K, Tajima T et al. Autoimmune pancreatitis : CT and MR characteristics. *Am J Roentgenol* 1998;170:1323-7.
57. Ohana M, Okazaki K, Hajiro K, Kobashi Y. Multiple pancreatic masses associated with autoimmunity. *Am J Gastroenterol* 1998;93:99-102.
58. Horiuchi A, Kaneto T, Yamamura N, Nagata A, Nakamura T, Akamatsu T et al. Autoimmune pancreatitis simulating pancreatic lymphoma. *Am J Gastroenterol* 1996;91:2607-9.
59. Taniguchi T, Seko S, Azuma K, Tamegai M, Nishida O, Inoue F et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the tail of the pancreas. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15:461-4.
60. Nakamoto Y, Saga T, Ishimori T, Higashi T, Mamede M, Okazaki K et al. FDG-PET of autoimmune-related pancreatitis : preliminary results. *Eur J Nucl Med* 2000;27:1835-8.
61. Taniguchi T, Seko S, Azuma K, Asagoe K, Tamegai M, Nishida O et al. Autoimmune pancreatitis detected as a mass in the head of the pancreas with contiguous fibrosis around the superior mesenteric artery. *Dig Dis Sci* 2001;46:187-91.
62. Peen E, Almer S, Bodemar G, Ryden BO, Sjölin C, Tejlé K et al. Anti-lactoferrin antibodies and other types of ANCA in Crohn's disease, ulcerative colitis, and primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1993;34:56-62.
63. Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-8.
64. Fléjou JF, Potet F, Bernades P. La pancréatite à éosinophiles : une manifestation rare de l'allergie digestive ? *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:731-3.
65. Barthet M, Hastier P, Buckley MJM, Bernard JP, Sastre JL, Baroni JL et al. Eosinophilic pancreatitis mimicking pancreatic neoplasia : EUS and ERCP findings - Is non surgical diagnosis possible ? *Pancreas* 1998;17:419-22.
66. Eugène C, Gury B, Bergue A, Quevauvilliers J. Ictère révélant une atteinte pancréatique au cours d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:966-9.
67. Bellaïche G, Fontaine H, Choudat L, Lusina D, Ley G, Slama JL. Atteinte pancréatique, ascite et diarrhée au cours d'un syndrome hyperéosinophilique idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21:519-22.
68. O'Neil T. Eosinophilic granuloma of the gastrointestinal tract. Case report and suggested classification. *Br J Surg* 1970;57:704-8.
69. Vazquez Rodriguez JJ, Soletto Saez E, Sanchez Vega J, Lopez Serrano MC, Cerdan Vallejo A. Pancreatitis and eosinophilic gastroenteritis. *Int Surg* 1973;58:415-9.
70. Ryan KG. Eosinophilic infiltration of duodenum and pancreatic head : report of a case studied arteriographically. *Surgery* 1975;77:321-4.
71. Odimba BF, Stoppa R, Chantriaux JF. Tumeur à éosinophiles du duodénum et du pancréas. A propos d'un cas. *J Chir* 1985;122:221-4.
72. Bastid C, Sahel J, Choux R, Payan MJ, Sarles H. Eosinophilic pancreatitis : report of a case. *Pancreas* 1990;5:104-7.
73. Yamaguschi S, Kawashima A, Honda T, Matsuzawa Y, Kubo K, Sekiguchi M. A case of chronic pancreatitis with eosinophilic pleural effusion. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995;33:660-4.
74. Maeshima A, Murakami H, Sadakata H, Saitoh T, Matsushima T, Tamura J et al. Eosinophilic gastroenteritis presenting with acute pancreatitis. *J Med* 1997;28:265-72.
75. Descamps C, Billeret-Lebranchu V, Vankemmel M, Ernst O, Devred M, Lecomte-Houcke M et al. Pancréatite à éosinophiles : savoir y penser. *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22:970-2.
76. Euscher E, Vaswani K, Frankel W. Eosinophilic pancreatitis : a rare entity that can mimic a pancreatic neoplasm. *Ann Diagn Pathol* 2000;4:379-85.
77. Wagnet J, Benamara M, Chardot C, Pariente D. Common bile duct stenosis with hypereosinophilia and pancreatitis in childhood : report of two cases. *Pediatr Radiol* 2000;30:383-5.
78. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996;14:141-5.
79. Le Bodic L, Bignon JD, Ragueneas O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996;4:549-54.

80. Ockenga J, Stuhmann M, Ballmann M, Teich N, Keim V, Dörk T et al. Mutations of the cystic fibrosis gene, but not cationic trypsinogen gene, are associated with recurrent or chronic idiopathic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2061-7.
81. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, Ruzsniwski P, Robaszkiewicz M, Raguene O et al. Determination of the relative contribution of three genes—the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene—to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002;10:100-6.
82. Chen JM, Piepoli Bis A, Le Bodic L, Ruzsniwski P, Robaszkiewicz M, Deprez PH et al. Mutational screening of the cationic trypsinogen gene in a large cohort of subjects with idiopathic chronic pancreatitis. *Clin Genet* 2001;59:189-93.
83. Creighton J, Lyall R, Wilson DI, Curtis A, Charnley R. Mutations of the cationic trypsinogen in chronic pancreatitis. *Lancet* 1999;354:1302.
84. Teich N, Hoffmeister A, Keim V. Mutations of cationic trypsinogen in chronic pancreatitis. *Lancet* 1999;354:1302.
85. Férec C, Raguene O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999;36:228-32.
86. Pfützer RH, Barmada MM, Brunskill APJ, Finch R, Hart S, Neoptolemos J et al. SPINK1/PSTI polymorphisms act as a disease modifiers in familial and idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:615-23.
87. Witt H, Luck W, Becker M. A signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene is strongly associated with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;117:7-10.
88. Chen JM, Raguene O, Férec C, Deprez PH, Verellen-Dumoulin C, Andriulli A. The A16V signal peptide cleavage site mutation in the cationic trypsinogen gene and chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;117:1508-9.
89. Howes N, Greenhalf W, Lerch MM, Ammann R, Cavallini G, Charnley R et al. Clinical and genetic characteristics of patients with hereditary pancreatitis in Europe (abstract). *Pancreatology* 2001;1:189.
90. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb CD. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000;84:565-73.
91. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Amman RW, Lankisch PG, Andersen JR et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993;328:1433-7.
92. Efthimiou E, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR. Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut* 2001;48:143-7.
93. Howes N, Greenhalf W, Rutherford S, O'Donnell M, Mountford R, Ellis I et al. A new polymorphism for the R122H mutation in hereditary pancreatitis. *Gut* 2001;48:247-50.
94. Pfützer RH, Barmada MM, Whitcomb DC. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1063-4.
95. Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Raguene O, Quere I, Férec C. Mutations of the pancreatic secretory inhibitor gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1061-3.
96. Witt H, Hennies HC, Becker M. SPINK1 mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001;120:1060-1.
97. Chen JM, Raguene O, Férec C, Deprez PH, Verellen-Dumoulin C. A CGC>CAT gene conversion-like event resulting in the R122H mutation in the cationic trypsinogen gene and its implication in the genotyping of pancreatitis. *J Med Genet* 2000;37 : E36.
98. Threadgold J, Howes N, Ellis I, Gilmore I, Smart H, Lombard M et al. The N34S mutation of PSTI (SPINK1) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002;50:675-81.
99. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Domschke W, Lerch MM. Trypsin inhibitor (SPINK1/PSTI) mutations do not modify the penetrance or severity of hereditary pancreatitis (abstract). *Pancreatology* 2001;1:140.
100. Drenth JPH, te Morsche R, Jansen JB. SPINK1 mutations are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut* 2002;50:687-92.
101. Durie PR. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N Engl J Med* 1998;339:687-8.
102. Wilschanski M, Zielinski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995;127:705-10.
103. Taylor CJ. Chronic pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *Gut* 1999;44:8-9.
104. Choi JY, Muallem D, Kiselyov K, Lee MG, Thomas PJ, Muallem S. Aberrant CFTR-dependent HCO₃⁻ transport in mutations associated with cystic fibrosis. *Nature* 2001;410:94-7.
105. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:645-52.
106. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knwoles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998;339:653-8.
107. Maire F, Bienvenu T, Aquaviva C, Trivin F, Malka D, Lévy P et al. Prévalence des mutations du gène CFTR au cours des pancréatites chroniques idiopathiques (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25 : A98.
108. Salacone P, Bancone C, Gallo M, Bardessono M, Gerbino Promis G, Salmin P et al. Mutation of PSTI and CFTR genes in patients with pancreatitis (abstract). *Pancreatology* 2001;1:185.
109. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. Cystic fibrosis transmembrane regulator DF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. *Gut* 2001;48:70-4.
110. Pescatore P, Marteau P, Lemièrre E, Xerri B, Denamur E, Ellion J et al. Mucoviscidose reconnue après l'âge de 25 ans. Revue et devenir des cas de la littérature. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:195-9.
111. Gervais R, Boruchowicz A, Dumur V, Rigot JM, Colombel JF, Laffite JJ. Mucoviscidose de diagnostic tardif. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1150.
112. Durieux I, Calemar L, Bellon G, Morel Y, Vital Durand D. La mucoviscidose à l'âge adulte en 1994. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:1150-1.
113. Chillon M, Casals T, Mercier B, Bassas L, Lissens W, Silber S et al. Mutations in the cystic fibrosis gene in patients with congenital absence of the vas deferens. *N Engl J Med* 1995;332:1475-80.
114. King L, Scurr ED, Murugan N, Williams SG, Westaby D, Healy JC. Hepatobiliary and pancreatic manifestations of cystic fibrosis : MR imaging appearances. *Radiographics* 2000;20:767-77.
115. Lévy P, Menzelxhiu A, Paillet B, Bretagne JF, Fléjou JF, Bernades P. Abdominal radiotherapy is a cause for chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1993;105:905-9.
116. Schoonbroodt D, Zipf A, Herrmann G, Jung M. Histological findings in chronic pancreatitis after abdominal radiotherapy. *Pancreas* 1996;12:313-5.
117. Beeghly L, van Heerden JA, Colby TV, Kamath PS. Pancreatic carcinoma complicating chronic pancreatitis secondary to radiation for Wilm's tumor. *Pancreas* 1998;16:212-5.