

# Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique

MODULE 3

Philippe LÉVY

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

## TABLE DES MATIÈRES

### MANIFESTATIONS CLINIQUES ET ÉVOLUTIVES

- Manifestations cardinales
- Manifestations plus rares

### MORTALITÉ

### LES « TROIS PÉRIODES » DE L'HISTOIRE NATURELLE

### SURVEILLANCE D'UN MALADE AYANT UNE PANCRÉATITE CHRONIQUE

## CONTENTS

### Natural history of alcoholic chronic pancreatitis

### CLINICAL MANIFESTATIONS AND EVOLUTION

- Main manifestations
- Other manifestations

### MORTALITY

### THE THREE PERIODS OF NATURAL HISTORY

### SURVEILLANCE OF PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

## Manifestations cliniques et évolutives

### Manifestations cardinales

#### DOULEURS

La douleur est un des signes principaux de la PC. Elle peut être due à une poussée aiguë, à des douleurs chroniques sans poussée aiguë (la distinction formelle entre ces deux entités étant parfois difficile), à une complication comme un pseudokyste, une sténose digestive ou une compression de la voie biliaire principale. De ce fait, le profil clinique de la douleur est varié : douleur aiguë durant quelques heures à quelques jours, douleur post prandiale survenant par épisodes durant quelques jours à quelques semaines, douleur fluctuante évoluant sur plusieurs mois, douleur sourde permanente. Il a été montré que 44 % des malades ayant une PC avaient des épisodes douloureux courts, de moins de dix jours, séparés par de longues périodes de rémission durant plusieurs mois ou années. En revanche, 56 % des malades avaient des douleurs prolongées, durant au moins deux jours par semaine pendant plusieurs mois. Dans la majorité de ces cas, une complication principalement à type de pseudokystes (ou, plus rarement de compression de la voie biliaire principale), était présente [1].

#### Fréquence

La fréquence de la douleur au cours de l'histoire naturelle de la PC est variée. Cette variabilité dépend du temps, mais aussi du type de recrutement. Les séries chirurgicales qui prennent en charge les formes les plus compliquées de PC ont nécessairement un pourcentage élevé de formes douloureuses. Les formes

totalemment indolores sont souvent découvertes à l'occasion d'un diabète ou d'une stéatorrhée [2, 3]. Les séries médico-chirurgicales permettent d'appréhender le pourcentage de ces formes indolores au plus près de la réalité clinique de cette maladie. Dans certaines séries s'intéressant à l'histoire naturelle de la PC, les formes indolores ont été exclues [4] ou ont fait l'objet d'un traitement à part [3, 5]. Le tableau I montre la fréquence des formes de PC totalement indolores et, par symétrie, le pourcentage de formes douloureuses. On note que les PC alcooliques sont en général plus souvent associées à des douleurs que les formes non alcooliques sauf dans la série de la Mayo Clinic [6].

#### Evolution de la douleur dans le temps et sévérité

La fréquence et la sévérité des douleurs évoluent tout au long de l'histoire naturelle de la PC. La réalisation d'interventions chirurgicales motivées ou non par les douleurs chroniques, la continuation ou non de l'intoxication alcoolique, une consommation parfois toxicomaniaque d'antalgiques viennent interférer avec l'histoire naturelle de la PC. Nous n'aborderons pas l'influence de la chirurgie dans cette mise au point consacrée à l'histoire naturelle de la PC alcoolique.

Cinq ans après le début clinique de la PC, 85 % des malades ne ressentent plus de douleurs. Après 15 à 20 ans d'évolution de la PC, la quasi totalité des malades n'a plus de douleurs pancréatiques, qu'ils aient été opérés ou non [1]. Il existe une corrélation dans le temps entre la disparition des douleurs et l'apparition des calculs pancréatiques, de l'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) et du diabète [1, 7, 8]. Parmi les malades n'ayant plus de douleurs, 70 à 93 % avaient une IPE, 75 à 80 % avaient un diabète et tous finissaient par avoir une PC calcifiée [3, 8]. En revanche, la présence d'une IPE, d'un diabète ou de calculs pancréatiques n'est pas toujours synonyme de sédation. En effet, dans une étude allemande de 311 malades, 57 % de ceux ayant une IPE sévère, 59 % de ceux ayant un diabète et 56 % de ceux ayant une PC calcifiée avaient encore des douleurs [4].

L'intensité de la douleur était considérée au début de la maladie comme sévère (nécessité d'antalgiques par voie vei-

#### ABRÉVIATIONS

PC	: pancréatite chronique
IPE	: insuffisance pancréatique exocrine
PA	: pancréatite aiguë
WRE	: wirsungographie rétrograde endoscopique

neuse) chez 59 % des malades ayant une PC alcoolique et sourde chez 26 % [9]. Parmi ces malades, au bout de trois ans d'évolution, l'absence d'amélioration de la douleur était notée chez 20 %, une amélioration partielle chez 33 % et une disparition chez 32 % [9]. Le rôle de l'abstinence alcoolique est souligné par le pourcentage d'abstinents plus important parmi les malades sans douleur (86 % d'abstinents) par rapport à ceux ayant toujours des douleurs (28 %) [9].

La présence ou non d'anomalies canalaire estimée par une wirsungographie rétrograde endoscopique (WRE) n'est pas corrélée à la persistance des douleurs. Ainsi, 71 % des malades n'ayant pas d'anomalie canalaire et 67 % de ceux ayant des anomalies canalaire majeures avaient des douleurs [4].

## PANCRÉATITE AIGUË

### Problème de définition

La fréquence des PA au cours des PC alcooliques est peu référencée dans la littérature. Les PA ne sont même pas citées comme manifestation de la PC dans le chapitre « Pancréatite chronique » du textbook de la Mayo Clinic [10]. Une des raisons est la difficulté d'affirmer qu'un malade ayant une PC a une poussée aiguë. En effet, le diagnostic de PA repose sur la conjonction d'une douleur pancréatique aiguë et d'une élévation significative des enzymes pancréatiques sériques ou urinaires, le seuil retenu étant de 3 à 5 fois la limite supérieure à la normale. Les données de l'imagerie qui sont inconstantes ne sont retenues que si elles sont positives. Or, les douleurs de type pancréatique sont très fréquentes au cours de la PC qu'elles soient de type « chronique » ou dues à une complication de la PC (pseudokyste, compression biliaire ou digestive, etc.). De plus, une élévation modérée des enzymes pancréatiques est souvent constatée même en dehors de toute situation évoquant une poussée aiguë, notamment en présence de pseudokyste ou d'épanchement pancréatique d'une séreuse.

Néanmoins, dans certains cas, le diagnostic de PA est manifeste. Dans nos différents travaux, nous avons retenu le diagnostic devant la survenue d'une douleur aiguë nécessitant une hospitalisation associée à une élévation significative des enzymes pancréatiques ou à des données d'imagerie indiscutables (grade  $\geq$  C de Balthazar [11]).

### Fréquence

Selon la définition ci-dessus, la probabilité de survenue d'une poussée aiguë augmente rapidement dans les premières années d'évolution de la PC (toutes causes confondues) pour atteindre un plateau vers 40 % après la 7<sup>e</sup> année [12]. Ce résultat a été confirmé sur une série de 222 hommes alcooliques dans laquelle la probabilité de survenue d'une poussée aiguë était de 41,5 %, deux ans après le début de la PC et 50 % après la 5<sup>e</sup> année. Au-delà de ce délai, la probabilité d'avoir une première poussée de PA devient pratiquement nulle [13].

Le nombre des PA au cours de l'histoire naturelle de la PC est assez modéré puisque nous avons décompté 66 épisodes chez 52 malades, 41 de ces épisodes restant uniques [14]. La gravité des épisodes de PA semble décroître avec le temps. Les PA bénignes ( $\leq$  grade C de Balthazar [11]) survenaient en moyenne 30 mois après le début de la PC, les PA sévères survenant en moyenne 9 mois plus tôt. Surtout, des calculs pancréatiques étaient déjà présents dans 56 % des formes bénignes *versus* 23 % des formes sévères [14].

### Mortalité

Les PA alcooliques peuvent être létales. A partir d'une série de 126 décès causés par une PA, celle-ci était d'origine alcoolique dans 15 % des cas [15]. Dans deux séries de 193 et 602 malades [16, 17], la mortalité des PA alcooliques était de 5,3 % et 7,3 %, respectivement. En revanche, dans les séries consacrées à l'histoire naturelle et aux causes de décès des malades ayant une PC alcoolique, la PA n'était jamais citée [7, 9, 18, 19].

### Les pancréatites aiguës alcooliques existent-elles en dehors de la pancréatite chronique ?

Depuis l'hypothèse de la séquence « nécrose-fibrose » émise pour la première fois par Comfort et al. en 1946 [20], la question de la relation entre PA alcoolique et PC alcoolique est l'objet de débats ardents [21-24]. Le problème se résume ainsi : existe-t-il des PA alcooliques sans PC sous jacente ? la PA est-elle une entité autonome ?

Quelques rares et anciens travaux ont démontré sur un nombre restreint de malades des lésions de PA alcoolique sans lésion chronique. Sur une série de 4 malades décédés d'une PA hémorragique alcoolique après une prise massive d'alcool pendant 2-3 semaines sans antécédent d'alcoolisme, aucune lésion de PC n'était dépistée [25]. Dans une série autopsique de 405 malades décédés de PA, 131 malades alcooliques avaient des lésions uniquement aiguës [26].

Plusieurs études longitudinales de l'équipe de Ammann ont été publiées à partir d'une même population et avec une méthodologie et des conclusions qui ont plutôt semé le trouble [5, 27]. Les auteurs ont rapporté le suivi de 144 malades ayant eu au moins une PA rattachée à la prise d'alcool [27]. Le diagnostic de PC n'était pas retenu chez les malades ayant pourtant des lésions canalaire (marquées à modérées) et les malades ayant d'emblée des signes de PC étaient exclus (leur nombre n'était pas précisé). Les malades étaient séparés en deux groupes selon l'apparition (groupe A) ou non (groupe B) de signes de PC. Le groupe A comprenait 95 malades (dont 78 PC calcifiées) et le groupe B, 49. Parmi ces derniers, 16 avaient eu une pancréatographie, anormale dans 10 cas, mais le diagnostic de PC n'était pas retenu. Les auteurs concluaient que le diagnostic de PC ne pouvait pas être établi formellement chez 34 % des malades. Les conclusions de ce travail nous paraissent très discutables.

**Tableau I.** – Pourcentage de formes de pancréatite chronique (PC) totalement indolores en fonction de l'étiologie.

*Percentage of painless chronic pancreatitis function of etiology.*

Auteur, année (référence)	PC alcooliques % (nb total de malades)	PC non alcooliques % (nb total de malades)	Total % (nb total de malades)
Ammann, 1984 [7]	6 (173)	55 (58)	20 (245)
Gastard, 1973 [2]	—	—	3,4 (263)
Hayakawa, 1989 [9]	15 (88)	24 (67)	19 (155)
Lankisch, 1993 [4]	3,5 (230)	15,2 (105)	7 (335)
Layer, 1994 [6]	16 (249)	15 (66)	16 (315)
Robles-Diaz, 1990 [8]	18 (100)	26 (50)	23 (150)
Thorsgaard, 1982 [18]	—	—	33 (64)

**Tableau II.** – Methodes de diagnostic de certitude de pancréatite chronique alcoolique (PC) chez des malades ayant eu une pancréatite aiguë alcoolique (PAA) (tiré de [32]).

*Methods of diagnosis of chronic pancreatitis in patients with acute alcoholic pancreatitis [32].*

Méthode diagnostique	Diagnostic de PC fait :		Total
	≤ 1 an après la PAA	> 1 an après la PAA	
Calcifications pancréatiques*	39	32	71
Anomalies canalaire**	12	7	19
Anomalies histologiques	7	1	8
Anomalies per-opératoires	3	0	3
<b>Total</b>	<b>61</b>	<b>40</b>	<b>101</b>

\* La médiane d'apparition des calcifications pancréatiques est de 5 ans (extrêmes : 2-13 ans). \*\* La wirsungographie rétrograde endoscopique apportant le diagnostic de PC a été réalisée avec un délai médian de 1 an après la PAA (extrêmes : 0-6 ans).

Comme l'a rappelé la nouvelle classification de Zurich [28], les anomalies du canal de Wirsung objectivées par la pancréatographie sont considérées comme un des signes pathognomoniques de PC à condition que les lésions soient suffisamment évoluées [29]. Certains travaux ont remis en question ce fait car des lésions canalaire ont été mises en évidence au décours immédiat de PA biliaire [30]. Cependant, les lésions ne persistaient à distance de la PA que si celle-ci était d'origine alcoolique [31].

Nous avons réalisé une étude dans laquelle tous les malades hospitalisés pour PA alcoolique inaugurale ont été inclus [32]. La population étudiée était constituée de 122 malades (116 hommes). Parmi les 114 malades ayant un suivi suffisant (> 2 ans), un diagnostic de certitude de PC était fait chez 101 malades (88,6 %) et de probabilité (apparition d'un diabète isolé) chez 4 (3,5 %). Les méthodes du diagnostic de PC sont indiquées dans le tableau II. Le diagnostic de PC n'était pas porté chez seulement 9 malades (7,9 %), mais l'exclusion de ce diagnostic n'avait reposé que sur l'absence de l'apparition d'un diabète et de calculs pancréatiques à l'échographie. Ces résultats suggèrent fortement que la PA alcoolique survient sur une PC sous jacente et qu'une entité « PA alcoolique autonome » n'existe pas ou est une éventualité rare.

La confusion dans ce débat est sans doute aggravée par le fait qu'une PA survient chez un malade alcoolique n'est pas forcément due à l'alcool. Dans tous les travaux cités, y compris le notre, une lithiase biliaire n'a pas été cherchée avec tous les moyens d'investigations modernes notamment l'échoendoscopie et le tubage biliaire [33]. Une lithiase biliaire peut ne pas être diagnostiquée par les moyens d'imagerie habituels.

Au total, il nous semble raisonnable de penser avec Bernard et Barthet [21] que : a) il existe peut-être des cas exceptionnels de PA due à une ingestion aiguë et massive d'alcool ; néanmoins, l'affirmation de cette entité devrait reposer sur la recherche attentive d'autres causes, notamment une dyslipidémie ; b) l'alcool est la cause d'une atteinte pancréatique chronique, dont le début clinique peut être aigu ou au contraire plus discret, torpide et retardé.

## PSEUDOKYSTES

Une revue générale a été consacré aux pseudokystes dans *Gastroentérologie Clinique et Biologique* en 1994 [34]. Nous en rappellerons les grandes lignes et les faits nouveaux publiés depuis.

## Classifications

De nombreuses classifications ont été utilisées pour les pseudokystes, certaines reposant sur le caractère nécrotique ou non du liquide, sur l'ancienneté du pseudokyste (qui était « chronique » s'il persistait au delà de la 6<sup>e</sup> semaine), sur le caractère communiquant ou non avec le réseau canalaire pancréatique... La difficulté de ces classifications repose sur « l'accessibilité » du ou des critères retenus pour classer les pseudokystes. Ainsi, le caractère communiquant ou non avec le réseau canalaire nécessite une opacification du pseudokyste et du réseau canalaire, des images dont on ne dispose pas constamment.

C'est pourquoi la classification de D'Egidio et Schein [35] est sans doute la plus pragmatique. Elle distingue les pseudokystes survenant au décours d'une PA en dehors de tout signe de PC (nécrotiques), ceux survenant au cours d'une PC sans signe de PA (par rétention ou chroniques) et ceux compliquant une poussée aiguë sur PC (nécrotiques) [35].

Cette classification reflète bien les deux mécanismes de formation des pseudokystes au cours de la PC : 1- formation au décours d'une poussée aiguë par organisation d'une coulée nécrotique aboutissant à un pseudokyste nécrotique ; 2- blocage d'un canal pancréatique par un amas protéique, un calcul ou une sténose fibreuse entraînant une rupture canalaire en amont avec issue de liquide pancréatique clair aboutissant à un pseudokyste rétionnel. Ce processus peut être insidieux et se révéler soit par des douleurs lorsque sa taille devient suffisante soit encore à l'occasion d'un examen d'imagerie fait à titre systématique [36].

### Circonstances de survenue

Le diagnostic de pseudokyste est fait soit au moment du diagnostic d'une PA, soit lors de la surveillance d'une poussée aiguë, soit au cours de l'évolution d'une PC.

Au décours d'une poussée de PA alcoolique, un pseudokyste est noté dans 25 à 35 % des cas [12, 37, 38]. Nous avons montré que 40 % de 208 malades ayant une PC avaient au moins un pseudokyste de plus de 2 cm de diamètre. Parmi eux, 40 % compliquaient une poussée aiguë alors que 60 % survenaient en dehors de toute poussée aiguë [39].

Les pseudokystes compliquent plus souvent une pancréatite alcoolique que biliaire. Dans une série américaine de 69 cas de pseudokystes, ceux-ci compliquaient une pancréatite alcoolique dans 78 % des cas [40], un chiffre proche de ceux d'une série sud-africaine (70 %) [35]. Parmi 1200 cas de pseudokystes publiés depuis 1972, la cause de la pancréatite était l'alcoolisme dans 64 % des cas [37]. La probabilité de survenue d'un pseudokyste était presque linéaire jusqu'à la 11<sup>e</sup> année après le début de la PC, puis le risque de développer un pseudokyste devenait pratiquement nul [12].

### Histoire naturelle, facteurs prédictifs de l'évolution

L'histoire naturelle des pseudokystes compliquant une PC alcoolique est difficile à retracer spécifiquement car les séries de la littérature ont inclus le plus souvent des malades ayant des pseudokystes compliquant des PA ou des PC de causes variées.

Un pseudokyste peut avoir trois évolutions naturelles : régression spontanée plus ou moins complète, persistance, complications. Comme il était souligné dans la revue générale sur les pseudokystes, le taux de régression des pseudokystes et les caractéristiques des pseudokystes susceptibles de régresser étaient mal connus, notamment en raison des définitions et des critères de sélection des malades inclus dans les travaux publiés [34]. Cependant, plusieurs notions semblaient établies. Il était habituel de considérer qu'un pseudokyste datant de plus de 6 semaines avait peu de chance de régresser et avait un risque accru de complication. En revanche, 40 % de ceux datant de

moins de 6 semaines régressaient spontanément [41]. Dans un travail plus récent et, surtout, utilisant la tomographie par ordinateur comme technique de référence, des auteurs [42] remettaient en cause la valeur stratégique du délai d'évolution du pseudokyste. Parmi 75 cas de pseudokystes (dont 39 survenant sur une PC), 36 (48 %) restaient asymptomatiques et étaient surveillés pendant un délai moyen d'un an. Dans ce dernier groupe, le taux de régression spontanée était de 60 % alors que 40 % restaient stables ou diminuaient légèrement de taille. Le seuil de taille au delà duquel un traitement chirurgical était plus souvent requis était 6 cm, 67 % de ceux dépassant ce seuil étant opérés versus 40 % [42]. Enfin, Aranha et al. ont montré que le taux de régression des pseudokystes multiples et des pseudokystes survenant sur une PC calcifiée était plus faible [43].

Le caractère communiquant ou non du pseudokyste a aussi été étudié comme facteur prédictif de régression ou de succès thérapeutique. Au cours des PA, une communication entre le pseudokyste et le réseau canalaire peut rarement être mise en évidence sur une WRE ou sur une opacification per-opératoire par le kyste [44]. Au cours de la PC, une communication entre un pseudokyste et le canal de Wirsung n'avait été mise en évidence que dans 5 cas sur 21. D'autres auteurs ont cependant rapporté des chiffres de 44 à 68 % [36]. Notre expérience personnelle (non publiée) est que la mise en évidence d'une communication entre un pseudokyste et le réseau canalaire dépend de la technique employée (opacification rétrograde endoscopique, per-opératoire, examen anatomo-pathologique d'une pièce, ...), de la pression utilisée (généralement moins forte lorsque l'on fait une opacification chez un malade ayant une PA récente) et du temps. En effet, dans un certain nombre de cas de pseudokystes traités par drainage externe, une communication avec le système canalaire peut être mise en évidence par opacification par le drain externe à certains moments mais pas à d'autres.

C'est en raison de toutes ces incertitudes que nous avons fait une étude n'incluant que des pseudokystes survenant sur une PC certaine, issus d'une série médico-chirurgicale et diagnostiqués et suivis sur des tomographies par ordinateur itératives [45]. Notre échantillon comportait 90 pseudokystes survenant chez 85 malades. Ces pseudokystes étaient séparés en deux groupes égaux, le groupe I étant constitué de 45 pseudokystes pour lesquels aucun traitement n'avait été nécessaire et le groupe II de 45 pseudokystes ayant requis un traitement spécifique en raison de complications ou de symptômes difficilement contrôlables. Dans le groupe I, une régression complète était observée dans 25 cas après une médiane de 29 semaines (extrêmes : 2-143). Dans 20 cas, une persistance sans symptôme était notée. Les seuls facteurs isolés par une étude multifactorielle permettant de prédire la nécessité d'un traitement étaient la taille supérieure à 4 cm et le caractère extrapancréatique du pseudokyste (c'est à dire que le pseudokyste n'était pas entièrement cerné par du parenchyme pancréatique). Au delà du seuil de 4 cm, environ les trois quarts des pseudokystes nécessitaient un traitement spécifique, ce pourcentage n'augmentant plus au delà de ce seuil. Aucun autre critère n'était associé à un risque accru de nécessité de traitement. Ce travail a donc permis de montrer que, chez des malades ayant une PC : un pseudokyste sur deux ne nécessite pas de traitement ; un pseudokyste sur quatre régresse totalement dans un délai médian de plus de 7 mois avec un extrême dépassant deux ans ; au delà d'un seuil de 4 cm, le risque de nécessiter un traitement est de l'ordre de 75 %.

## CALCULS

Les calculs pancréatiques sont un des signes pathognomoniques de la PC. Le meilleur examen pour en faire le diagnostic est la tomographie par ordinateur spiralée sans injection. L'échoendoscopie pourrait en faire le diagnostic plus précocement [46], mais la spécificité de cette technique semble encore faible et la variabilité inter-observateurs trop importante [47].

L'apparition de calculs pancréatiques est une fonction du temps écoulé après le début clinique de la PC. Leur probabilité de survenue était de 33 % à 2 ans, 50 % à 4 ans et 85 % à 15 ans dans une série de plusieurs centaines de malades ayant une PC alcoolique ou non [12, 48]. Des chiffres proches ont été montrés dans la série zurichoise [7] et dans la série de la Mayo Clinic [6]. Entre 0 et 20 % des malades ont déjà des calculs pancréatiques lors de la première année d'évolution de la PC [48, 49]. Les calculs pancréatiques peuvent être une circonstance de découverte fortuite de la PC, notamment dans le cas des PC indolores ou se révélant par un diabète (cf. infra).

Le tabagisme associé à l'alcoolisme pourrait accélérer l'apparition de calculs pancréatiques. La médiane d'apparition des calculs pancréatiques était de 8 ans chez les fumeurs et de 12 ans chez les non fumeurs [49].

Amman et al. [50] ont montré que les calculs pancréatiques avaient une évolution triphasique avec une première phase de croissance, une deuxième de stagnation et une troisième survenant chez un tiers des malades, avec diminution du nombre de calculs. Cette étude était cependant uniquement basée sur des radiographies sans préparation de l'abdomen et les calculs étaient quantifiés selon une grille non validée.

## DIABÈTE

### Fréquence

Le diabète est une des complications majeures de la PC dont la fréquence est une fonction du temps pratiquement linéaire [12]. Le diabète peut être une circonstance de découverte de la PC notamment dans les formes indolores [10].

Le risque global de troubles de la glycorégulation était de ~ 25-30 % à 5 ans, ~ 40-65 % à 10 ans et ~ 43-80 % à 15 ans [6, 7, 12, 48]. Le risque de diabète insulino-dépendant était de ~ 12 %, ~ 24 % et ~ 36 % aux mêmes délais [48]. Il existe une excellente corrélation entre l'apparition des calculs pancréatiques, de l'IPE et du diabète [7, 12]. Nous n'aborderons pas l'influence de la chirurgie sur le diabète dans cette mise au point consacrée à l'histoire naturelle de la PC alcoolique.

### Mécanismes

Il n'y a aucune raison de suspecter que le diabète secondaire à la PC soit dépendant de l'immunité humorale ou cellulaire ou de facteur génétique [51-54].

Le mécanisme du diabète au cours de la PC est une diminution des capacités de sécrétion de l'insuline comme le montrent les dosages de C-peptide périphérique chez des malades avec PC et ayant ou non des troubles de la glycorégulation [55]. Il existe une corrélation entre la baisse de la sécrétion d'insuline et celle des enzymes pancréatiques [55].

### Aspects métaboliques

Il est communément admis que le diabète secondaire à la PC se complique exceptionnellement d'une acido-cétose [10, 54] et que les accidents d'hypoglycémie sont fréquents [56, 57]. Cependant, aucune étude comparative avec le diabète de type I n'est disponible. La rareté des accidents d'acido-cétose pourrait être due à une diminution parallèle de la sécrétion de glucagon qui joue un rôle aggravant dans l'acido-cétose du diabète de type I [58, 59]. Il ne semble pas y avoir de différence substantielle de besoin d'insuline entre les malades ayant un diabète primitif et ceux ayant un diabète secondaire [54, 55].

### Complications à long terme du diabète

Il a été longtemps rapporté que le diabète secondaire à la PC n'entraînait pas de complications à long terme liées à une microangiopathie [60, 61]. Dans les premières études compara-

tives avec le diabète de type I, la fréquence de la microangiopathie était inférieure dans le diabète secondaire [62, 63]. De plus, la rétinopathie ou la glomérulopathie étaient toujours décrites comme n'ayant pas de critères de gravité.

D'un point de vue physiopathologique, un marqueur de la microangiopathie diabétique est l'épaississement de la membrane basale capillaire. Cet épaississement est trouvé chez 15 % des malades ayant un diabète secondaire à une PC et chez 98 % de ceux ayant un diabète de type I [64] mais cette différence s'estompe dans le temps [65].

Une rétinopathie est mise en évidence chez 7 à 48 % des malades ayant un diabète secondaire à une PC [62, 63, 66, 67]. Dans une étude récente et comparative, aucune différence de fréquence de rétinopathie n'était observée entre des malades ayant un diabète secondaire à une PC et de type I, appariés pour la durée du diabète [67]. Le pourcentage de rétinopathies atteint 48 % après une durée moyenne du diabète de 8 ans.

Il est rare qu'une néphropathie diabétique apparaisse avant une durée du diabète inférieure à 10 ans. La néphropathie diabétique a été décrite dans des cas isolés de PC avec un diabète de longue durée [54]. Une microalbuminurie pathologique (> 40 mg/j) est décrite chez 29 % des malades ayant un diabète secondaire à une pancréatopathie dont 60 % avec une rétinopathie associée [68], un pourcentage proche de ce qui est décrit dans le diabète de type I. A durée égale, le taux de protéinurie est identique dans les diabètes de type I et secondaire à une pancréatopathie [69].

L'ensemble des données ci-dessus suggère fortement que la microangiopathie diabétique et ses complications sont plus la conséquence des déséquilibres métaboliques secondaires au diabète que des désordres immunologiques liés au diabète de type I.

## INSUFFISANCE PANCRÉATIQUE EXOCRINE

### *Histoire naturelle de l'IPE au cours de la pancréatite chronique*

Au cours de la PC, une IPE survient après une moyenne de 8,1 et 15,2 années respectivement dans les formes alcooliques et non alcooliques [10]. Pour l'équipe de Zurich, une IPE survient chez 80 % des malades ayant une PC alcoolique dans les 4 ans suivant le diagnostic, et 8-10 ans dans le groupe non alcoolique [70]. L'IPE est un des signes cliniques révélant la PC dans 39 % des cas non alcooliques alors que le diagnostic est le plus souvent fait depuis de nombreuses années lorsqu'elle survient dans les formes alcooliques [70]. La survenue de l'IPE, du diabète et des calculs pancréatiques est une fonction du temps et est parallèle chez les malades ayant une PC alcoolique [7]. Un autre travail a montré une corrélation ( $r = 0,72$ ) entre les réserves fonctionnelles sécrétoires de lipase estimées par un tubage duodénal avec stimulation maximale par la sécrétine et la céruléine et la sécrétion d'insuline stimulée par l'injection de glucagon [71].

Dans une étude comparant l'histoire naturelle de la PC séparée en trois groupes (alcoolique, idiopathique à début tardif (> 35 ans), idiopathique à début précoce), la probabilité de survenue d'une IPE était identique dans les deux premiers groupes (75-80 %, 25 ans après le début clinique de la maladie) versus 50 % dans le dernier [6]. La médiane d'apparition de l'IPE était 13, 17 et 26 ans [6].

Au cours de la PC alcoolique, la sécrétion de lipase décroît plus rapidement que celle de trypsine [10] et la stéatorrhée est un problème clinique plus important que la créatorrhée.

Il existe une corrélation inverse entre la douleur pancréatique et l'IPE. Ainsi, chez les malades ayant une PC et ne souffrant plus, une IPE sévère était notée chez 55 % d'entre eux alors qu'elle n'était présente que chez 40 % de ceux souffrant encore [4].

### *Relation entre les anomalies canalaire et la fonction pancréatique exocrine*

Braganza et al. [72] ont effectué une WRE chez 45 malades ayant une PC. Les lésions radiologiques étaient quantifiées selon une classification personnelle. Il existait un important recouvrement des valeurs des paramètres sécrétoires (enzymatiques ou hydro-électrolytiques) en fonction des différents stades pancréatographiques. Les auteurs concluaient que ces faits traduisent l'inhomogénéité des lésions canalaire et parenchymateuses au cours de la PC.

Des résultats sensiblement différents ont été trouvés dans un travail regroupant 48 malades ayant une PC où les données de la WRE ont été quantifiées selon la classification de Cambridge [73] et comparées aux résultats d'un tubage duodénal avec stimulation par la céruléine-sécrétine. Cette étude a montré une excellente corrélation entre les lésions canalaire et la fonction pancréatique exocrine [74].

Enfin, afin de faire la part entre le rôle des lésions canalaire et des lésions parenchymateuses, Dominguez-Munoz et al. [75] ont inclus 75 malades consécutifs ayant une PC. Les données de la WRE quantifiées selon la classification de Cambridge [73] et d'une tomодensitométrie quantifiées selon une classification personnelle ont été comparées aux résultats du pancréo-lauryl test. La corrélation était excellente entre les résultats de la pancréatographie rétrograde et celles du pancréo-lauryl test mais médiocre avec les données de la tomодensitométrie. Les auteurs concluaient que l'IPE dépend beaucoup plus des lésions canalaire que des lésions parenchymateuses.

### *Relation entre les calculs pancréatiques et la fonction pancréatique exocrine*

L'existence d'une corrélation entre la présence de calculs pancréatiques (visibles sur la radiographie sans préparation de l'abdomen), la stéatorrhée et les résultats d'un tubage duodénal avec stimulation par la sécrétine pancréatozozymine a été cherchée chez 79 malades ayant une PC. L'IPE était gradée en légère, modérée et sévère. Ainsi, chez des malades sans calcul pancréatique, une IPE légère, modérée ou sévère était présente chez respectivement 26, 35 et 39 % des malades. Réciproquement, chez des malades ayant des calculs pancréatiques, une IPE légère, modérée ou sévère était présente chez respectivement 15, 35 et 50 % d'entre eux. La présence de calculs pancréatiques n'est donc pas un indicateur fiable de la présence d'une IPE [76].

### *Conséquences de l'insuffisance pancréatique exocrine*

#### Conséquences nutritionnelles

Les conséquences nutritionnelles de l'IPE sont mal documentées en raison d'un nombre important de paramètres entraînant des facteurs de confusion : alcoolisme persistant ou non, douleurs chroniques modifiant les apports alimentaires, cirrhose ou hépatite alcoolique concomitante, cancer évolutif lié à l'alcoolotabagisme, diabète insulino-dépendant... Ces affections doivent donc être recherchées en priorité chez un malade ayant une PC alcoolique et une altération de l'état général. Les trois dernières citées représentent les principales causes de mortalité chez les malades ayant une PC alcoolique [19].

Une stéatorrhée et une créatorrhée ne surviennent que lorsque les débits de lipase et de trypsine sont en dessous d'un seuil de 10 % par rapport à la sécrétion normale [10]. Chez les malades n'ayant pratiquement plus de sécrétion pancréatique, un apport exogène d'extraits pancréatiques qui ne rétablit qu'une concentration duodénale égale à 5 % de la normale corrige pratiquement la stéatorrhée [10].

Depuis quelques années, l'attention s'est portée sur la maldigestion des glucides au cours de l'IPE [77]. Les résultats obtenus dans ce domaine l'ont été grâce à l'avènement des tests

respiratoires qui permettent une étude de la digestion de l'amidon sur la totalité de l'intestin grêle et dans des conditions aussi physiologiques que possible. Il a été ainsi montré que 1,5 à 50 g sur 100 g de pain contenant de la farine de riz n'étaient pas digérés chez des malades ayant une IPE [78, 79].

La mise au point du test respiratoire basé sur l'excrétion du  $^{13}\text{CO}_2$  a permis d'autres travaux. Parmi 16 malades dont 9 avaient une stéatorrhée, une maldigestion de l'amidon était mise en évidence chez 7 d'entre eux. Il existait une excellente corrélation entre le débit d'amylase au niveau du duodénum et la digestion de l'amidon selon une courbe de saturation [80].

Ces données ont été confirmées par une équipe danoise qui a montré que la prise d'extraits pancréatiques corrigeait la malabsorption d'amidon et rétablissait un niveau comparable à celui des sujets sains [81].

Conséquences vitaminiques

- Vitamines liposolubles

Les malades ayant une stéatorrhée sont susceptibles de développer une carence en vitamines liposolubles (A, E, D, K). Plusieurs travaux anciens ont montré qu'une déficience en vitamines liposolubles était présente chez les malades ayant une stéatorrhée d'origine pancréatique [82, 83].

Plus récemment, deux travaux ont montré que le taux plasmatique des vitamines liposolubles était abaissé chez 38 à 83 % des malades ayant une stéatorrhée et chez 0 à 23 % de ceux sans stéatorrhée [84, 85].

Peu d'études ont pu montrer des signes cliniques en rapport avec une déficience en vitamines liposolubles [86]. Toskes et al. [87] ont recherché des anomalies rétinienues non diabétiques chez 28 malades ayant une PC et les ont comparées à 19 témoins sains. Le seuil d'adaptation à l'obscurité était élevé de 40 % chez les malades, indépendamment de la présence ou non d'une stéatorrhée. Sept des malades ayant une PC se plaignaient d'une difficulté de la vision nocturne dont 6 avaient des lésions rétinienues à l'examen ophtalmologique. Il n'y avait pas de corrélation entre les anomalies rétinienues et le taux sérique de vitamine A, de zinc ou l'équilibre glycémique [87].

Moran et al. [88] ont mesuré la densité minérale osseuse chez 14 malades ayant une PC sévère avec stéatorrhée (8 à 77 g/l), abstinent vis-à-vis de l'alcool depuis une durée médiane de 2,5 ans. Dix malades avaient une ostéopénie au niveau du rachis lombaire et de la tête fémorale. Trois malades avaient une ostéoporose au niveau du rachis lombaire et deux au niveau de la tête fémorale. Le taux sérique de  $25\text{-(OH)D}_3$  était abaissé chez 7 malades sur les 12 qui avaient eu ce dosage. Il n'y avait pas de corrélation entre la densité minérale osseuse et la valeur de la stéatorrhée, la durée de l'alcoolisme et la quantité d'alcool ingérée [88].

- Vitamine B 12

Chez les malades ayant une IPE, une malabsorption de la vitamine B 12 est mise en évidence dans 30 à 70 % des cas. Cependant, une carence réelle en vitamine B 12 est exceptionnelle [89, 90]. Il n'y a pas de corrélation entre le débit pancréatique d'enzymes et le résultat du test de Schilling [91, 92]. Chez les enfants ayant une mucoviscidose, aucun cas de déficit en vitamine B 12 n'a été décrit [51].

## COMPRESSION DE LA VOIE BILIAIRE PRINCIPALE

La voie biliaire principale intra-pancréatique peut être comprimée par plusieurs mécanismes non exclusifs : fibrose pancréatique, inflammation pancréatique, pseudokyste [13, 93]. Il est cependant rare qu'un pseudokyste soit seul responsable d'une compression de la voie biliaire principale.

Dans la série de l'hôpital Beaujon, publiée en 1983, un ictère lié à une compression de la voie biliaire principale par la PC était survenu chez 27 % des malades [13]. La probabilité actuarielle de survenue d'un ictère était de  $\sim 28\%$  à 5 ans d'évolution de la PC,  $\sim 32\%$  à 10 ans. Après 10 ans d'évolution de la PC, la survenue d'un ictère doit faire suspecter une hépatopathie alcoolique [13]. Une élévation simple des phosphatases alcalines était présente dans 63 à 100 % des cas mais l'élévation était transitoire dans la moitié des cas qui étaient non traités et suivis [93-101].

Les symptômes liés à une compression de la voie biliaire principale sont variés. La relation de cause à effet entre la présence de douleur et une compression de la voie biliaire principale est difficile à établir en raison des multiples causes potentielles de douleurs (PC, pseudokyste, ...) et en raison de l'influence du mode de recrutement. Le traitement chirurgical isolé de la compression de la voie biliaire principale amène une sédation de la douleur seulement dans 0 à 18 % des cas [122, 128]. Un ictère est présent dans environ la moitié des cas [93, 96, 99, 102, 103]. Un prurit est exceptionnellement présent [93].

L'aspect habituel en cholangiographie est une sténose progressive et longue débutant au bord supérieur du pancréas et se continuant dans la tête, se terminant « en queue de radis ». Des aspects inhabituels ont été rapportés pouvant faire évoquer une affection maligne [99]. La sténose est habituellement incomplète. Une dilatation des voies biliaires intrahépatiques est notée dans 64 à 100 % des cas [93, 104].

Les deux principales complications d'une compression de la voie biliaire principale au cours de la PC sont : une angiocholite [94, 98, 105] qui peut se compliquer d'abcès intra-hépatique [105, 106] ; une atteinte hépatique liée à l'obstruction biliaire (fibrose biliaire, cholangite sclérosante secondaire, cirrhose biliaire secondaire) [93, 102, 103, 105].

Le risque de cirrhose biliaire secondaire est estimé entre 0 et 29 % [93, 101-103] avec une moyenne proche de 5 % [104]. Nous avons montré que 41 % des malades ayant une PC alcoolique avec une compression de la voie biliaire principale et une cholestase persistant au moins deux mois avaient des lésions biliaires secondaires sévères (fibrose : 31 %, cirrhose : 6 %, cholangite : 4 %) et 27 % avaient des lésions modérées [93]. Dans cette même série, 19 % des malades avaient une hépatopathie alcoolique. Aucun paramètre clinique, radiologique ou biochimique ne permettait de prédire le type et la gravité de l'atteinte hépatique. En raison de ces résultats, nous recommandons la réalisation d'une biopsie hépatique pré-opératoire chez tous les malades ayant une PC avec une cholestase devant être opérés, ce d'autant que deux malades décédés en post-opératoire avaient une hépatite alcoolique aiguë non diagnostiquée préalablement [93].

Nous avons récemment montré que le traitement chirurgical de la sténose de la voie biliaire principale permet dans certains cas une régression de la fibrose hépatique même lorsque celle-ci est sévère [107].

## Manifestations plus rares

Ces autres complications sont détaillées dans une mise au point récemment publiée dans *Gastroentérologie Clinique et Biologie* [108].

## Mortalité

Le tableau III montre les taux actuariels de mortalité des malades ayant une PC et le pourcentage de décès attribuables à

**Tableau III.** – Survie des malades ayant une pancréatite chronique (PC).  
*Survival in patients with chronic pancreatitis.*

Auteur, année (référence)	n décès/n total (%)	Suivi moyen (ans)	Survie actuarielle à 5, 10, 15 et 20 ans (%)	% des décès attribuables à la PC
<b>Ammann, 1984 [7]</b>	<b>54/163 (33)</b>	<b>10,4</b>	<b>100</b> ~ 80    ~ 55    ~ 50	<b>17</b>
<b>Layer, 1994 [6]</b>	<b>72/249 (29)</b>	<b>15</b>	—    —    —	<b>24</b>
<b>Hayakawa, 1989 [9]</b>	<b>23/88 (26)</b>	<b>&gt; 5</b>	—    —    —	<b>22</b>
Lankisch, 1994 [4]	73/335 (22)	11,3	—    65    —    12	13
<b>Miyake, 1989 [94]</b>	<b>22/84 (26,2)</b>	<b>7,2</b>	~ 82    ~ 69    ~ 57    ~ 57	<b>3</b>
Pedersen, 1982 [18]	26/64 (41)	4	~ 68    ~ 47    —    —	38
<b>Dancour, 1993 [48]</b>	<b>49/319 (15,3)</b>	<b>6</b>	<b>87</b> <b>82</b> <b>79</b> —	<b>19,4</b>

Les données en gras concernent les PC alcooliques, les autres concernent des PC de toutes causes. Les données précédées du signe « ~ » sont tirées d'une figure et non de chiffres exacts.

la PC. A dix ans, la survie actuarielle est de 69 à 80 % chez les malades ayant une PC alcoolique [6, 7, 48, 109]. Quatre travaux ont comparé la survie actuarielle des malades ayant une PC à celle d'une population appariée pour le sexe et l'âge. Les trois premières ont inclus les malades ayant une PC, toutes causes confondues [18, 19, 109]. Pour les deux études dont le nombre de malades permet une étude jusqu'à 20 ans après le début clinique de la PC, la surmortalité était de 20 % [94] et 36 % [19]. Après 15 ans d'évolution, la surmortalité des malades ayant une PC alcoolique était de 20 % [48].

La PC alcoolique est directement responsable du décès dans 3 % à 38 % des cas (tableau III). Les principales causes de décès liés à la PC sont les complications post-opératoires et les complications du diabète. Les PA alcooliques sont exceptionnellement citées. Les principales causes de décès non liés à la PC sont les hépatopathies alcooliques, les cancers épidémiologiquement liés à l'alcool-tabagisme (ORL, oesophage, poumon, etc.) et les maladies cardiovasculaires [4, 6, 9, 18, 19, 48, 109, 110].

Dans une étude multifactorielle, nous avons montré que les facteurs pronostiques péjoratifs statistiquement significatifs et indépendants étaient la chirurgie pancréatique, les hépatopathies alcooliques, le sexe mâle, le diabète et l'absence de PA [19]. Ce pronostic paradoxalement meilleur chez les malades ayant eu au moins une PA a été confirmé dans un autre travail ne portant que sur des malades ayant des PC alcooliques [13] dans lequel nous émettions l'hypothèse que les poussées aiguës impressionnaient suffisamment les malades pour les inciter à stopper leur intoxication alcoolique. Cette hypothèse était renforcée par la plus grande fréquence d'hépatopathies alcooliques dans le groupe sans poussée aiguë [13] et confirmée par le taux d'abstinence supérieur constaté chez les malades ayant eu au moins une poussée aiguë [111]. Enfin, les motivations pour arriver à une abstinence étaient les poussées aiguës dans 58 % des cas [111]. Dans un autre travail, il a été montré que la moyenne de consommation d'alcool en g/j diminuait rapidement après le début clinique de PC alors que la consommation de tabac restait stable [49]. La continuation de l'alcoolisme est un facteur pronostique important puisque la survie actuarielle à 20 ans était supérieure à 80 % dans le groupe des malades devenus abstinentes et de 35 % chez les malades continuant de boire [109].

Ces données montrent bien que la PC alcoolique n'est pas une maladie grave en elle-même mais par le terrain sur lequel elle survient. Cela est confirmé par la survie observée chez les malades ayant une PC non alcoolique qui est supérieure à celle de la population appariée [48].

## Les « trois périodes » de l'histoire naturelle

Pendant les 5 premières années d'évolution de la PC, outre les douleurs chroniques présentes dans 80 % des cas, les poussées aiguës peuvent survenir pour la première fois ou récidiver. Des pseudokystes (surtout nécrotiques) et une compression de la voie biliaire principale sont des complications dont la fréquence augmente avec le temps [110].

Entre la 5<sup>e</sup> et la 10<sup>e</sup> année d'évolution de la maladie, les poussées aiguës sont exceptionnelles mais le risque de survenue d'un pseudokyste (surtout rétionnel) ou d'une compression de la voie biliaire principale reste une fonction linéaire du temps. La proportion de malades ayant encore des douleurs décroît.

Au-delà de la dixième année, le risque d'une complication chirurgicale diminue fortement ainsi que la proportion de malades ayant des douleurs. Les calculs pancréatiques, l'IPE et le diabète deviennent les signes prépondérants de la PC. Chez les malades qui ont continué de boire, les complications hépatiques de l'alcoolisme apparaissent [110].

## Surveillance d'un malade ayant une pancréatite chronique

La connaissance de l'histoire naturelle de la PC permet de suggérer un mode de surveillance de ces malades. Les manifestations aiguës amènent naturellement ceux-ci à consulter et à réaliser un bilan d'imagerie reposant sur une tomodesitométrie qui, le plus souvent, permettra un diagnostic précis. En l'absence de signes aigus, la réalisation annuelle ou semestrielle d'une échographie, d'un dosage sanguin des phosphatases alcalines et une hyperglycémie provoquée *per os* permettront de dépister la formation d'un pseudokyste rétionnel, la survenue d'une compression de la voie biliaire principale dont la gravité n'est pas liée aux symptômes et d'un diabète.

La survenue d'un amaigrissement chez un malade doit faire rechercher : une restriction alimentaire liée aux douleurs chroniques, une sténose duodénale (associée ou non à une dystrophie kystique de la paroi duodénale), une hépatopathie alcoolique, un cancer lié à l'alcool-tabagisme, un diabète décompensé, une stéatorrhée plus rarement seule responsable d'un amaigrissement.

## RÉFÉRENCES

1. Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132-40.

2. Gastard J, Joubaud F, Farbos T, Loussouarn J, Marion J, Pannier M et al. Etiology and course of primary chronic pancreatitis in Western France. *Digestion* 1973;9:416-28.
3. Buscaïl L, Ravaud A, Moreau J, Escourrou J, Frexinos J, Ribet A. La fréquence des formes indolores de pancréatite chronique est-elle sous-estimée ? *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:640-1.
4. Lankisch PG, Lohr-Happe A, Otto J, Creutzfeldt W. Natural course in chronic pancreatitis. Pain, exocrine and endocrine insufficiency and prognosis of the disease. *Digestion* 1993;54:148-55.
5. Ammann RW, Muellhaupt B, Meyenberger C, Heitz PU. Alcoholic nonprogressive chronic pancreatitis : prospective long-term study of a large cohort with alcoholic acute pancreatitis (1976-1992). *Pancreas* 1994;9:365-73.
6. Laver P, Yamamoto H, Kalthoff L, Clain JE, Bakken LJ, DiMagna EP. The different courses of early- and late-onset idiopathic and alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1994;107:1481-7.
7. Ammann RW, Akovbiantz A, Largadier F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1984;82:820-8.
8. Robles-Diaz G, Vargas F, Uscanga L, Fernandez-del Castillo C. Chronic pancreatitis in Mexico City. *Pancreas* 1990;5:479-83.
9. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, Sugimoto Y, Kitagawa M. Chronic alcoholism and evolution of pain and prognosis in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:33-8.
10. DiMagna EP, Laver P, Clain JE. Chronic pancreatitis. In : Go VLW, DiMagna EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas. Biology, pathobiology and disease*. New York : Raven Press, 1993;665-706.
11. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, Megibow AJ, Caccavale R, Cooper MM. Acute pancreatitis : prognostic value of CT. *Radiology* 1985;156:767-72.
12. Bernades P, Belghiti J, Athouel M, Mallardo N, Breil P, Fékété F. Histoire naturelle de la pancréatite chronique. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:8-13.
13. Lévy P, Bernades P. Influence des poussées de pancréatite aiguë sur l'évolution de la pancréatite chronique alcoolique de l'homme. *Gastroenterol Clin Biol* 1989;13:1050-4.
14. Chemtob A, Lévy P, Zins M, Bernades P. Influence de l'ancienneté de la pancréatite chronique sur la gravité des poussées de pancréatites aiguës. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:664-7.
15. Wilson C, Imrie CW, Carter DC. Fatal acute pancreatitis. *Gut* 1988;29:782-8.
16. Uhl W, Isenmann R, Curti G, Vogel R, Beger HG, Buchler MW. Influence of etiology on the course and outcome of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:335-43.
17. Lankisch PG, Burchard-Reckert S, Petersen M, Lehnick D, Schirren CA, Stockmann F et al. Etiology and age have only a limited influence on the course of acute pancreatitis. *Pancreas* 1996;13:344-9.
18. Thorsgaard Pedersen N, Nyboe Andersen B, Pedersen G, Worning H. Chronic pancreatitis in Copenhagen. A retrospective study in 64 consecutive patients. *Scand J Gastroenterol* 1982;17:925-31.
19. Lévy P, Milan C, Pignon JP, Baetz A, Bernades P. Mortality factors associated with chronic pancreatitis. Unidimensional and multidimensional analysis of a medical-surgical series of 240 patients. *Gastroenterology* 1989;96:1165-72.
20. Comfort MW, Gambrill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis : a study of 29 cases without associated disease of the biliary and gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1946;6:239-85, 376-408.
21. Bernard JP, Barthet M. La PA alcoolique : une entité autonome ? *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:241-3.
22. Ammann RW. Alcoholic chronic pancreatitis : its relation to alcoholic acute pancreatitis. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:312-3.
23. Moreau J. Controverse autour de l'existence éventuelle d'une PA alcoolique autonome. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:314-5.
24. Skinazi F, Lévy P, Bernades P. Réponse à la lettre de Ammann : « Alcoholic chronic pancreatitis : its relation to alcoholic acute pancreatitis ». *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:316-7.
25. Seligson U, Cho JW, Ihre T, Lundh G. Clinical course and autopsy findings in acute and chronic pancreatitis. *Acta Chir Scand* 1982;148:269-74.
26. Renner IG, Savage WT 3d, Pantoja JL, Renner VJ. Death due to acute pancreatitis. A retrospective analysis of 405 autopsy cases. *Dig Dis Sci* 1985;30:1005-18.
27. Ammann RW, Buehler H, Bruehlmann W, Kehl O, Muench R, Stamm B. Acute (nonprogressive) alcoholic pancreatitis : prospective longitudinal study of 144 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:195-203.
28. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis : summary of an International Workshop in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:215-21.
29. Niederau C, Grendell JH. Diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1973-95.
30. Misra SP, Gulati P, Choudhary V, Anand BS. Pancreatic duct abnormalities in gall stone disease : an endoscopic retrograde cholangiopancreatographic study. *Gut* 1990;31:1073-5.
31. Howard JM, Wagner SM. Pancreatography after recovery from massive pancreatic necrosis. *Ann Surg* 1989;209:31-5.
32. Skinazi F, Lévy P, Bernades P. Les pancréatites aiguës alcooliques révèlent-elles toujours une pancréatite chronique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:266-9.
33. Dahan P, Andant C, Lévy P, Amouyal P, Amouyal G, Dumont M et al. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography and microscopic examination of duodenal bile in the diagnosis of cholecystolithiasis in 45 patients with normal conventional ultrasonography. *Gut* 1996;38:277-81.
34. Lesur G, Lévy P, Sauvanet A, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P. Pseudokystes du pancréas. Histoire naturelle et indications thérapeutiques. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:880-8.
35. D'Egidio A, Schein M. Pancreatic pseudocysts : a proposed classification and its management implications. *Br J Surg* 1991;78:981-4.
36. Grace PA, Williamson RCN. Modern management of pancreatic pseudocysts. *Br J Surg* 1993;80:573-81.
37. Maule WF, Reber HA. Diagnosis and management of pancreatic pseudocysts, pancreatic ascites, and pancreatic fistula. In : Go VLW, DiMagna EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas. Biology, pathobiology and disease*. New York : Raven Press, 1993;741-50.
38. Belghiti J, Fékété F. Pseudokystes du pancréas. In : Bernades P, Huguier M, eds. *Maladie du pancréas exocrine*. Paris : Douin, 1987:161-73.
39. Mathonière E, Lévy P, Vilgrain V, Belghiti J, Bernades P. Facteurs prédictifs de la régression des pseudokystes du pancréas au cours de la pancréatite chronique alcoolique (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1991;15 : A271.
40. O'Malley VP, Cannon JP, Postier RG. Pancreatic pseudocysts : cause, therapy, and results. *Am J Surg* 1985;150:680-2.
41. Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts : a unified concept of management. *Am J Surg* 1979;137:135-41.
42. Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:411-7.
43. Aranha GV, Prinz RA, Esguerra AC, Greenlee HB. The nature and course of cystic pancreatic lesions diagnosed by ultrasound. *Arch Surg* 1983;118:486-8.

44. Desa LA, Williamson RC. On-table pancreatography : importance in planning operative strategy. *Br J Surg* 1990;77:1145-50.
45. Gouyon B, Lévy P, Ruszniewski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V et al. Predictive factors of outcome of pseudocysts during alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997;41:821-5.
46. Buscaïl L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis : a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 1995;10:251-7.
47. Burtin P, Barthet M, Buscaïl L, Palazzo L, Napoléon B, Heresbach D et al. Variabilité inter-observateurs de la sémiologie de la pancréatite chronique débutante en échoendoscopie. Résultats préliminaires (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22 : A74.
48. Dancour A, Lévy P, Milan C, Bernades P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique non alcoolique. Etude de 37 cas et comparaison avec 319 cas de pancréatite chronique alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1993;17:915-24.
1. Cavallini G, Talamini G, Vaona B, Bovo P, Filippini M, Rigo L et al. Effect of alcohol and smoking on pancreatic lithogenesis in the course of chronic pancreatitis. *Pancreas* 1994;9:42-6.
50. Ammann RW, Muench R, Otto R, Buehler H, Freiburghaus AU, Siegenthaler W. Evolution and regression of pancreatic calcification in chronic pancreatitis. A prospective long-term study of 107 patients. *Gastroenterology* 1988;95:1018-28.
51. Rumessen JJ, Marner B, Pedersen NT, Permin H. Autoantibodies in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:966-70.
52. Klöppel G, Bommer G, Commandeur G, Heitz P. The endocrine pancreas in chronic pancreatitis. Immunocytochemical and ultrastructural studies. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1978;377:157-74.
53. Larsen S, Hilsted J, Jakobsen BK, Svejgaard A, Marner B, Worning H. Insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis is not associated with HLA or the occurrence of islet-cell antibodies. *J Immunogenet* 1990;17:189-93.
54. Larsen S. Diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Dan Med Bull* 1993;40:153-62.
55. Larsen S, Hilsted J, Tronier B, Worning H. Metabolic control and B cell function in patients with insulin-dependent diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis. *Metabolism* 1987;36:964-7.
56. Linde J, Nilsson LH, Barany FR. Diabetes and hypoglycemia in chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 1977;12:369-73.
57. Bank S, Marks IN, Vinik AI. Clinical and hormonal aspects of pancreatic diabetes. *Am J Gastroenterol* 1975;64:13-22.
58. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Tronier B, Damkjaer Nielsen M, Worning H. The effect of insulin withdrawal on intermediary metabolism in patients with diabetes secondary to chronic pancreatitis. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:510-5.
59. Barnes AJ, Bloom SR, Goerge K, Alberti GM, Smythe P, Alford FP et al. Ketoacidosis in pancreatectomized man. *N Engl J Med* 1977;296:1250-3.
60. Bell ET. Pancreatitis. *Surgery* 1958;43:527-37.
61. Bank S. The management of diabetes in the underprivileged, with special reference to pancreatic diabetes. *S Afr Med J* 1966;40:342-6.
62. Sevel D, Bristow JH, Bank S, Marks I, Jackson P. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Arch Ophthalmol* 1971;86:245-50.
63. Maekawa N, Ohneda A, Kai Y, Saito Y, Koseki S. Secondary diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Am J Ophthalmol* 1978;85:835-40.
64. Siperstein MD, Unger RH, Madison LL. Studies of muscle capillary basement membranes in normal subjects, diabetic, and prediabetic patients. *J Clin Invest* 1968;47:1973-99.
65. Raskin P. Diabetic regulation and its relationship to microangiopathy. *Metabolism* 1978;27:235-52.
66. Verdonk CA, Palumbo PJ, Gharib H, Bartholomew LG. Diabetic microangiopathy in patients with pancreatic diabetes mellitus. *Diabetologia* 1975;11:394-400.
67. Gullo L, Parenti M, Monti L, Pezzilli R, Barbara L. Diabetic retinopathy in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1990;98:1577-81.
68. Briani G, Riva F, Midena E, Trevisan R, Sgnaolin E, Jori E et al. Prevalence of microangiopathic complications in hyperglycemia secondary to pancreatic disease. *J Diabet Complications* 1988;2:50-2.
69. Larsen S, Hilsted J, Philipsen EK, Lund-Andersen H, Parving HH, Worning H. A comparative study of microvascular complications in patients with secondary and type 1 diabetes. *Diabet Med* 1990;7:815-8.
70. Ammann RW, Buehler H, Muench R, Freiburghaus AW, Siegenthaler W. Differences in the natural history of idiopathic (nonalcoholic) and alcoholic chronic pancreatitis. A comparative long term study of 287 patients. *Pancreas* 1987;2:368-77.
71. Cavallini G, Bovo P, Zamboni M, Bosello O, Filippini M, Riera A et al. Exocrine and endocrine functional reserve in the course of chronic pancreatitis as studied by maximal stimulation tests. *Dig Dis Sci* 1992;37:93-6.
72. Braganza JM, Hunt LP, Warwick F. Relationship between pancreatic exocrine function and ductal morphology in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1982;82:1341-7.
73. Sarner M, Cotton PB. Classification of pancreatitis. *Gut* 1984;25:756-9.
74. Bozkurt T, Braun U, Leferink S, Gilly G, Lux G. Comparison of pancreatic morphology and exocrine functional impairment in patients with chronic pancreatitis. *Gut* 1994;35:1132-6.
75. Dominguez-Munoz JE, Manes G, Pieramico O, Buchler M, Malfertheiner P. Effect of pancreatic ductal and parenchymal changes on exocrine function in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1995;10:31-5.
76. Lankisch PG, Otto J, Erkelenz I, Lembcke B. Pancreatic calcifications : no indicator of severe exocrine pancreatic insufficiency. *Gastroenterology* 1986;90:617-21.
77. Ladas SD, Giorgiotis K, Raptis SA. Complex carbohydrate malabsorption in exocrine pancreatic insufficiency. *Gut* 1993;34:984-7.
78. Levitt MD, Hirsh P, Fetzer CA, Sheahan M, Levine AS. H2 excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology* 1987;92:383-9.
79. Kerlin P, Wong L, Harris B, Capra S. Rice flour, breath hydrogen, and malabsorption. *Gastroenterology* 1984;87:578-85.
80. Hiele M, Ghooys Y, Rutgeerts P, Vantrappen G. Starch digestion in normal subjects and patients with pancreatic disease, using a <sup>13</sup>C<sub>2</sub> breath test. *Gastroenterology* 1989;96:503-9.
81. Nordgaard I, Rumessen J, Gudmand-Hoyer E. Assimilation of wheat starch in patients with chronic pancreatitis. Positive effect of enzyme replacement. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:412-6.
82. Braunstein H. Tocopherol deficiency in adults with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1961;40:224-31.
83. Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas : vitamin A deficiency and bronchiectasis. *J Pediatr* 1939;15:763-71.
84. Dutta SK, Bustin MP, Russell RM, Costa BS. Deficiency of fat-soluble vitamins in treated patients with pancreatic insufficiency. *Ann Intern Med* 1982;97:549-52.
85. Marotta F, Labadarios D, Frazer L, Girdwood A, Marks IN. Fat-soluble vitamin concentration in chronic alcohol-induced pancreatitis. Relationship with steatorrhea. *Dig Dis Sci* 1994;39:993-8.
86. Evans WB, Wollaeger EE. Incidence and severity of nutritional deficiency states in chronic exocrine pancreatic insufficiency : comparison with non tropical sprue. *Am J Dig Dis* 1966;11:594-606.

87. Toskes PP, Dawson W, Curington C, Levy NS, Fitzgerald C. Non diabetic retinal abnormalities in chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1979;300:942-6.
88. Moran CE, Sosa EG, Martinez SM, Geldern P, Messina D, Russo A et al. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997;92:867-71.
89. Henderson JT, Simpson JD, Warwick RR, Shearman DJ. Does malabsorption of vitamin B12 occur in chronic pancreatitis ? *Lancet* 1972;2:241-3.
90. Schilling RF. The role of the pancreas in vitamin B 12 absorption. *Am J Hematol* 1983;14:197-9.
91. Matuchansky C, Rambaud JC, Modigliani R. Vitamin B12 malabsorption in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1974;67:406-7.
92. Toskes P, Deren J. Vitamin B12 absorption and malabsorption. *Gastroenterology* 1973;65:662-83.
93. Lesur G, Lévy P, Fléjou JF, Belghiti J, Fékété F, Bernades P. Predictive factors of liver histopathology in alcoholic chronic pancreatitis with common bile duct stenosis and elevation of serum alkaline phosphatase. *Hepatology* 1993;18:1078-81.
94. Yadegar J, Williams RA, Passaro E, Jr., Wilson SE. Common duct stricture from chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1980;115:582-6.
95. Creaghe SB, Roseman DM, Saik RP. Biliary obstruction in chronic pancreatitis : indications for surgical intervention. *Am Surg* 1981;47:243-6.
96. Wislooff F, Jakobsen J, Osnes M. Stenosis of the common bile duct in chronic pancreatitis. *Br J Surg* 1982;69:52-4.
97. Lygidakis NJ. Biliary stricture as a complication of chronic relapsing pancreatitis. *Am J Surg* 1983;145:804-6.
98. Aranha GV, Prinz RA, Freeark RJ, Greenlee HB. The spectrum of biliary tract obstruction from chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1984;119:595-600.
99. Prinz RA, Aranha GV, Greenlee HB. Combined pancreatic duct and upper gastrointestinal and biliary tract drainage in chronic pancreatitis. *Arch Surg* 1985;120:361-6.
100. Stabile BE, Calabria R, Wilson SE, Passaro E Jr. Stricture of the common bile duct from chronic pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet* 1987;165:121-6.
101. Stahl TJ, Allen MO, Ansel HJ, Vennes JA. Partial biliary obstruction caused by chronic pancreatitis. An appraisal of indications for surgical biliary drainage. *Ann Surg* 1988;207:26-32.
102. Kalvaria I, Bornman PC, Marks IN, Girdwood AH, Bank L, Kottler RE. The spectrum and natural history of common bile duct stenosis in chronic alcohol-induced pancreatitis. *Ann Surg* 1989;210:608-13.
103. Afroudakis A, Kaplowitz N. Liver histopathology in chronic common bile duct stenosis due to chronic alcoholic pancreatitis. *Hepatology* 1981;1:65-72.
104. Frey CF. The surgical treatment of chronic pancreatitis. In : Go VLW, DiMagno EP, Gardner JD, Lebenthal E, Reber HA, Scheele GA, eds. *The pancreas. Biology, pathobiology and disease*. New York : Raven Press, 1993:707-40.
105. Warsaw AL, Schapiro RH, Ferrucci JT Jr, Galdabini JJ. Persistent obstructive jaundice, cholangitis, and biliary cirrhosis due to common bile duct stenosis in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1976;70:562-7.
106. Ammann R, Munch R, Largiader F, Akovbiantz A, Marincek B. Pancreatic and hepatic abscesses : a late complication in 10 patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1992;103:560-5.
107. Hammel P, Couvelard A, O'Toole D, Ratouis A, Sauvanet A, Fléjou JF et al. Regression of liver fibrosis after biliary drainage in patients with chronic pancreatitis and stenosis of the common bile duct. *N Engl J Med* 2001;344:418.
108. Lévy P, Ruzsniowski P, Bernades P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:725-41.
109. Miyake H, Harada H, Ochi K, Kunichika K, Tanaka J, Kimura I. Prognosis and prognostic factors in chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1989;34:449-55.
110. Bernades P. Signes cliniques et histoire naturelle de la pancréatite chronique. In : Bernades P, Huguier M, eds. *Maladies du pancréas exocrine*. Paris : Douin, 1987;141-59.
111. Fourdan O, Lévy P, Lévy-Bellaïche S, Bernades P. Taux d'abstinence alcoolique chez les malades ayant une pancréatite alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 1994;18:852-8.