

Pancréatites médicamenteuses

L'implication d'un médicament dans le déclenchement d'une pancréatite aiguë (PA) est une éventualité rare (moins de 2 %) [1] mais non exceptionnelle chez l'adulte. Chez l'enfant, les pancréatites aiguës médicamenteuses représentent 30 % des cas de PA à côté des causes traumatiques [2].

En cas de suspicion de PA médicamenteuse, le praticien devra se donner les moyens de répondre à deux questions essentielles :

Le médicament incriminé est-il bien à l'origine de la PA ?

Est-ce que l'imputabilité potentielle du médicament a déjà été documentée au regard des données disponibles auprès des registres de pharmacovigilance ou dans la littérature ?

Les premières mesures thérapeutiques générales sont communes aux différentes causes de PA. Néanmoins, il est essentiel d'identifier au plus vite l'origine médicamenteuse d'une PA afin de suspendre dans les meilleurs délais la prise du produit incriminé, sans prévoir de réintroduction à court terme, dans l'attente des résultats définitifs d'une enquête étiologique soigneuse.

Le médicament incriminé est-il bien à l'origine de la PA ?

En l'absence de critères histologiques facilement accessibles, la réponse à cette question est étayée par un faisceau de trois arguments relatifs au diagnostic positif et étiologique de la PA

et d'autre part à la chronologie de l'administration du médicament par rapport au déclenchement de la PA [3, 4].

Existe-t-il des critères sémiologiques évocateurs de l'origine médicamenteuse d'une PA ?

Aucun critère sémiologique n'est formellement spécifique d'une PA médicamenteuse. Il n'y a pas de facteur de prédisposition individuel connu d'une sensibilité particulière du pancréas à un médicament. Dans le cas d'une réaction pancréatique immuno-allergique à un médicament, un terrain atopique est inconstamment retrouvé. La présentation clinique de la PA n'est pas univoque. Classiquement, les PA médicamenteuses sont volontiers de type œdémateuses et d'évolution relativement limitée dans le temps, pour peu que la prise du médicament incriminé ait été suspendue [5]. Si ce n'est le contexte de survenue, rien ne permet de distinguer sur le plan clinique, biologique ou morphologique, une PA médicamenteuse d'une PA d'une autre origine. Dans 10 à 15 % des cas, les PA médicamenteuses peuvent avoir des signes de gravité et évoluer sur un mode nécrotico-hémorragique. Plus qu'à telle ou telle molécule, la mortalité constatée au cours des PA médicamenteuses incombe au terrain fragilisé (cancer, immunosuppression) sur lequel survient la complication iatrogène [6]. A l'inverse, il existe des manifestations cliniquement silencieuses définies par le terme de « pancréatites biologiques », se traduisant par une



J.-P. BERNARD
(Marseille)

élévation sérique isolée de l'amylase et de la lipase, supérieure à trois fois la limite supérieure des valeurs normales. La signification réelle de ces anomalies purement biologiques en terme de pancréatototoxicité n'est pas clairement établie et la conduite à tenir vis à vis de la poursuite ou non d'une thérapeutique médicamenteuse dans ce contexte n'est pas codifiée [7]. Aucun dosage biologique n'est réellement évocateur de l'origine médicamenteuse d'une PA. Toutefois, une hyperéosinophilie fugace peut être constatée en cas de réaction immuno-allergique à un médicament. Une hypertriglycéridémie peut être constatée au cours des PA dues aux œstrogènes [8], au tamoxifène [9], au ritonavir [10] ou encore à l'isotrétinoïne [11]. De même, une hypercalcémie peut évoquer une intoxication par la vitamine D [12]. Seule la confirmation biologique d'un surdosage médicamenteux viendra étayer de façon indiscutable le diagnostic de l'origine médicamenteuse d'une PA quand la toxicité du produit est identifiée comme étant dose-dépendante (didanosine, trétinoïne).

Le délai d'apparition de la PA par rapport à la prise du médicament permet-il de suspecter une relation de causalité ?

La chronologie exacte de l'évolution des symptômes par rapport à l'administration, l'arrêt et éventuellement la réintroduction du médicament est un

élément essentiel dans la démarche d'imputabilité du produit devant un effet secondaire, quelle qu'en soit la nature. C'est dire que le praticien devra reconstituer le plus précisément possible la séquence des événements afin :

- de quantifier le délai d'apparition de la PA par rapport à la prise du médicament : plus ce délai est court (quelques heures à quelques jours), plus la responsabilité du médicament est probable, particulièrement en cas de réaction immuno-allergique. L'interprétation de ce délai peut toutefois être plus délicate en cas de prise médicamenteuse prolongée (plusieurs mois), responsable de toxicité dose dépendante cumulative, ou quand la PA survient immédiatement après l'arrêt d'un traitement de courte durée ;

- de préciser les caractéristiques de l'évolution des symptômes de PA après l'arrêt du médicament. Cette évolution est la plus suggestive quand les symptômes régressent rapidement après l'arrêt de la thérapeutique incriminée, les signes cliniques (douleurs, nausées, troubles du transit) disparaissant plus rapidement que les anomalies biologiques (hyperamylasémie, hyperlipasémie). Ces critères ne sont analysables qu'en cas de PA d'intensité modérée; on sait en effet qu'une PA nécrotico-hémorragique peut évoluer pendant plusieurs semaines vers l'amélioration ou l'aggravation, indépendamment de l'arrêt du traitement potentiellement pancréatotoxique ;

- d'interpréter l'évolution des symptômes après la réintroduction du médicament incriminé. La réapparition de la symptomatologie après une nouvelle administration du médicament a une grande valeur sémiologique, mais ne doit en aucun cas constituer un test diagnostique et ne peut donc être qu'un événement accidentel. Seule la réintroduction prudente d'un médicament indispensable peut être envisagée après que la preuve d'une toxicité pancréatique par surdosage du produit (dosages sériques) a été apportée.

Une analyse des critères chronologiques intégrant le délai d'apparition et l'évolution des symptômes après l'arrêt et éventuellement la réintroduction du médicament permet de définir quatre niveaux d'imputabilité

chronologique: C0 improbable, C1 douteuse; C2 plausible, C3 vraisemblable.

Une autre cause de PA a-t-elle été formellement éliminée ?

La PA alcoolique est souvent révélatrice d'une pancréatite chronique sous-jacente et survient dans un contexte d'intoxication alcoolique chronique évocateur. L'existence de douleurs pancréatiques dans les antécédents est fréquente et, en fait, seule une PA isolée inaugurale peut poser un problème de diagnostic en cas de prise concomitante d'un médicament pancréatotoxique. La recherche d'anomalies canalaire pancréatiques minimales, au mieux par wirsungo-IRM, est alors nécessaire pour étayer le diagnostic de pancréatite chronique alcoolique débutante. Une PA biliaire est parfois plus difficile à éliminer. La survenue d'une PA chez une femme de 50 ans obèse, multipare et ayant une hyperlipémie est évocatrice de l'origine biliaire de la PA, dès lors qu'une lithiase vésiculaire et/ou cholécystienne est mise en évidence. Mais l'association d'une lithiase biliaire et d'une PA médicamenteuse est possible. La signification d'une élévation des transaminases au cours d'une PA médicamenteuse (amineptine [13], sulindac [14], kétoprofène [15]) peut évoquer à tort l'origine biliaire d'une PA. La formation de calculs biliaires cholestéroliques, peut être observée lors de certains traitements (clofibrate, octréotide) [16, 17]. D'autres médicaments peuvent cristalliser dans les voies biliaires (ceftriaxone) [18] ou entraîner un spasme du sphincter d'Oddi (dérivés morphiniques). Les PA révélatrices d'une obstruction tumorale pancréatique sont en général facilement diagnostiquées chez le sujet âgé à l'aide des examens d'imagerie ou d'endoscopie appropriés (tomodensitométrie, wirsungo-IRM, échoendoscopie, wirsungographie rétrograde endoscopique). Plus délicates à éliminer seront les causes génétiques ou auto-immunes. Les premières surviennent soit dans le cadre d'une exceptionnelle pancréatite chronique héréditaire débutante due à une mutation du gène du trypsinogène cationique, soit dans le cadre d'une atteinte pancréatique au

cours de la mucoviscidose (mutations du gène CFTR). Dans les deux cas, le diagnostic étiologique repose aujourd'hui sur des tests génétiques appropriés. Les pancréatites auto-immunes peuvent survenir isolément ou dans un contexte évocateur (lupus, péri-artérite noueuse, connectivite mixte) ou encore évoluer en association avec une maladie inflammatoire chronique intestinale; dans ce dernier cas, la distinction entre une authentique pancréatite auto-immune et une PA médicamenteuse due aux traitements habituellement prescrits au cours des maladies inflammatoires intestinales (immunosuppresseurs, sulfasalazine) sera plus difficile à établir. Enfin, on évoquera systématiquement chez l'enfant et l'adulte jeune la possibilité d'une PA d'origine virale, bactérienne ou parasitaire (coxsackies, oreillons, hépatites A, B ou C, chlamydiae, salmonelles, CMV, *Yersinia*, *Campylobacter*, ascaris) ou encore la possibilité d'une PA récidivante due à une anomalie congénitale des canaux pancréatiques (pancréas divisum) [19].

Compte tenu de la fragilité des critères sémiologiques spécifiques de l'origine médicamenteuse d'une PA, l'enquête étiologique visant à éliminer formellement les autres causes de PA constituera un élément essentiel de la démarche diagnostique. En fonction du degré d'exhaustivité de cette enquête et de l'existence de critères sémiologiques spécifiques significatifs (surdosage médicamenteux par exemple), trois niveaux d'imputabilité sémiologique ont été définis: S1 douteux, S2 plausible, S3 probable.

Le croisement des résultats de l'enquête chronologique et de l'enquête sémiologique permet de définir un score d'imputabilité intrinsèque pour un médicament donné en quatre stades, très utile pour la standardisation du recueil des informations par les centres de pharmacovigilance (Tableau I).

L'imputabilité du médicament est-elle déjà connue et documentée ?

L'intégration des informations déjà disponibles dans la littérature concernant

TABLEAU I
IMPUTABILITE INTRINSÈQUE DES PA MÉDICAMENTEUSES EN FONCTION
DES CRITÈRES CHRONOLOGIQUES ET SÉMIOLOGIQUES

Chronologie	Sémiologie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

L'imputabilité intrinsèque est très vraisemblable (I4), vraisemblable (I3), plausible (I2), douteuse (I1) ou exclue (I0).

TABLEAU II
EXEMPLES DE MÉDICAMENTS DONT LA PANCRÉATOTOXICITÉ EST BIEN ÉTABLIE
PAR L'EXISTENCE DE CAS DE PA AVEC RÉINTRODUCTION POSITIVE.
IMPUTABILITÉ EXTRINSÈQUE DE GRADE B3

Losartan	Acide valproïque
Mésalazine (+)	Asparaginase (++)
Mercaptopurine (+)	Azathioprine (+)
Méthylidopa	Cimétidine

les effets secondaires potentiels de tel ou tel médicament est une étape essentielle dans l'enquête d'imputabilité qui sera conduite devant toute pancréatite aiguë susceptible d'avoir une cause médicamenteuse. La consultation de ces sources d'information renforcera la conviction du praticien sur la pertinence de son diagnostic, si des cas de pancréatites aiguës rapportées à l'utilisation du médicament suspecté ont été déjà rapportés dans la littérature, mais si tel n'était pas le cas, cette recherche négative débouchera sur la déclaration d'un nouvel effet indésirable concernant ce médicament auprès d'un centre de pharmacovigilance.

A l'instar de ce qui a déjà été réalisé concernant l'hépatotoxicité des médicaments, une base de données informatisées des effets secondaires pancréatiques des médicaments (Pancréatotox) a été créée en 1985 par Biour *et al.* à partir du registre du centre régional de pharmacovigilance de l'hôpital Saint-Antoine à Paris. La première mise à jour de ce fichier, qui collige 261 dénominations communes internationales avec les 1 115 références bibliographiques correspondantes, a été publiée en 2001 [7]. Cette base de données régulièrement actualisée regroupe les références bibliographiques colligées dans des ouvrages de référence ayant trait à la gastroentérologie

et la pharmacologie, ainsi que les données disponibles issues des registres de pharmacovigilance. Pour chaque médicament indexé, le praticien dispose d'un certain nombre d'informations: l'âge de survenue de la PA, exprimé en années, le délai d'apparition des manifestations pancréatiques, le nombre de cas de PA avec évolution favorable, le nombre de cas de PA avec évolution défavorable (décès), le délai de régression des symptômes, le nombre de cas de PA avec réintroduction positive, le délai d'apparition des symptômes en cas de réadministration positive, le délai de régression des symptômes en cas de réadministration positive suivie de l'arrêt du médicament, le type d'atteinte pancréatique (biologique, œdémateuse, nécrotico-hémorragique), le mécanisme supposé, la fréquence maximale de survenue de la PA exprimée en pourcentage, le nombre de références bibliographiques de PA, le nombre de cas d'atteintes pancréatiques biologiques, le nombre de références bibliographiques d'atteintes pancréatiques biologiques, et enfin la fréquence maximale de survenue d'une atteinte pancréatique biologique exprimée en pourcentage.

L'intégration de ces différents paramètres permet de définir quatre critères d'imputabilité extrinsèque de pancréatotoxicité pour un médicament

donné : B0 : médicament absent de la liste ; B1 : le médicament figure dans la liste mais n'est responsable que de cas de pancréatites biologiques (à l'exclusion de toute anomalie morphologique sur les données de l'imagerie) ; B2 : le médicament figure dans la liste et est responsable d'au moins un cas de pancréatite aiguë sans qu'une réintroduction du médicament ait été réalisée ; B3 : le médicament figure dans la liste par au moins un cas de pancréatite aiguë avec réadministration positive signalée. Sur les 261 médicaments figurant dans le fichier Pancréatotox, 7,7 % sont classés en B1, 64,3 % en B2 et 28 % en B3. Le tableau II fournit quelques exemples de médicaments présentant un risque de pancréatotoxicité bien documenté (B3). Les conditions d'accès au fichier Pancréatotox sont les suivantes :

- par téléphone : 01.43.47.54.69
- par fax : 01.43.07.07.11
- par courrier : D^r Michel BIOUS, Centre Régional de Pharmacovigilance-Hôpital Saint-Antoine, 75571 Paris Cedex 12.
- par e-mail: michel.biour@sat.ap-hop-paris.fr

RÉFÉRENCES

1. Lankisch P, Dröge M, Gottesleben F. Drug-induced pancreatitis: incidence and severity. *Gut* 1995 ; 37 : 565-7.
2. Jordan SC, Ament M. Pancreatitis in children and adolescents. *J Pediatr*. 1977 ; 91 : 211-6.
3. Delcenserie R, Grange JD, Laugier R, Bernades P. Définitions et critères d'imputabilité des pancréatites aiguës médicamenteuses. *Gastroenterol Clin Biol* 1992 ; 16 : 761-763.
4. Delcenserie R. Quels sont les critères d'imputabilité d'une pancréatite aiguë à un médicament ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001 ; 25 : 1S18-1S21.
5. Rünzi R, Lauer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996 ; 13 : 100-9.
6. Banerjee A, Patel K, Grainger S. Drug-induced pancreatitis. A critical review. *Med. Toxicol. Adverse Drug Exp* 1989 ; 4 : 186-98.

Critères chronologiques

Arrêt du médicament	Délai d'apparition de la PA						
	Très suggestif		compatible			incompatible	
	Réadministration du médicament						
	R+	R0	R-	R+	R0	R-	
Evolution suggestive	C3	C3	C1	C3	C3	C1	C0
Evolution compatible	C3	C2	C1	C3	C2	C1	C0
Evolution non suggestive	C1	C1	C1	C1	C1	C1	C0

PANCREATOX

- Nombre d'atteintes
- Nombre de références
- Délai d'apparition et de régression des PA lors d'administration ou ré-administration
- Nombre de cas en fonction de l'évolution favorable ou défavorable
- Exclus: produits industriels, phytothérapie, homéopathie

Eliminer une autre cause de PA

- Biliaire (++)
- Alcoolique
- Métaboliques
- Infectieuses
- Génétique
- Obstructive
- Auto-immune

PANCREATOX

- B0: médicament absent de la liste
- B1: cas de « pancréatite biologique » seulement rapportée
- B2: 1 cas de PA sans réintroduction
- B3: 1 cas de PA avec réintroduction positive

Imputabilité intrinsèque

Chronologie	sémilogie		
	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I2	I3	I4

Pancréatotoxicité B3

Acide valproïque(+)	losartan
Asparaginase(++)	Mésalazine(+)
Azathioprine(+)	Mercaptopurine(+)
Cimetidine	Méthildopa
Codéine	Métronidazole
Cytarabine	Nitrofurantoïne
Didanoside(+++)	Octréotide
Enalapril	Pentamidine(+)
Oestroprogestatifs	Stibogluconate(+)
Furosémide	Sulfasalazine
Interféron alpha2b	Sulindac
Isoniaside	Tétracycline

L'imputabilité du médicament est-elle déjà connue ?

- Données expérimentales
- Observations de PA déjà publiées :
 - Cas isolé
 - Banque de données informatisée **PANCREATOX***
Biour, GCB 2001;25:1S22-1S27
Biour@chusa.jussieu.fr
 01 43 47 54 69

Conclusion

- Rares, mais parfois grave
- Diagnostic difficile
 - élimination des autres causes de PA
 - imputabilité intrinsèque et extrinsèque
- Traitement non spécifique, en dehors de l'arrêt définitif du médicament.