

ALCOOL ET COMPLICATIONS PANCRÉATIQUES

LOLY JP (1), MEURISSE N (2), GAST P (1), HONORÉ P (3), LOUIS E (4), MEURISSE M (5)

RÉSUMÉ : La consommation d'alcool est la cause principale de développement d'une pancréatite chronique et la seconde étiologie de la pancréatite aiguë. La mortalité de la pancréatite aiguë dépend de son caractère nécrotico-hémorragique et de la réponse inflammatoire initiale tandis que les complications de type douleur, dénutrition et diabète sont les principaux enjeux de la prise en charge de la pancréatite chronique. Au fur et à mesure de l'avancée des techniques médicales et endoscopiques, les indications chirurgicales sont devenues de plus en plus rares, mais restent indispensables pour certains patients. L'approche pluridisciplinaire de ces patients est la clé du succès de la prise en charge.

MOTS-CLÉS : *Pancréatite aiguë - Pancréatite chronique - Alcool*

ALCOOL AND PANCREATIC COMPLICATIONS

SUMMARY : Alcohol consumption is the main cause of development of chronic pancreatitis and the second etiology of acute pancreatitis. The mortality of acute pancreatitis depends on its necrotic haemorrhagic character and the initial inflammatory response, while pain, malnutrition and diabetes are the main issues in the management of chronic pancreatitis. As medical and endoscopic techniques progress, surgical indications have become increasingly rare but remain indispensable for some patients. The multidisciplinary approach of these patients is the key to the success of care.

KEYWORDS : *Acute pancreatitis - Chronic pancreatitis - Alcohol*

INTRODUCTION

La consommation d'alcool est la cause de 17 à 25 % des pancréatites aiguës et de 40 à 70 % des pancréatites chroniques. Cependant, moins de 5 % des consommateurs chroniques d'alcool vont développer une pancréatite aiguë. Il n'y a pas de lien direct entre la consommation d'alcool et le développement d'une néoplasie pancréatique dans la littérature; néanmoins, le développement d'une pancréatite chronique augmente le risque d'adénocarcinome pancréatique d'un facteur 20 (1).

Dans cet article, nous nous intéresserons, d'abord, aux complications liées aux pancréatites aiguës et chroniques ainsi qu'à leurs complications tardives, mais également aux traitements endoscopiques et chirurgicaux qui leurs sont applicables.

PANCRÉATITE AIGUË

EPIDÉMIOLOGIE

Seuls 2 à 3 % des consommateurs importants d'alcool présenteront une pancréatite aiguë (2). Cependant, ils représentent 17 à 25 % des cas de pancréatite aiguë (1). La pancréatite aiguë est la première cause gastro-entérologique d'hospitalisation aux USA. L'incidence annuelle varie entre 13 et 45/100.000 cas par an (3). Le risque de pancréatite aiguë est majoré par le fait

de fumer; chez les patients ayant une consommation de plus de 20 paquets-année, le risque de pancréatite alcoolique est alors multiplié par 4 (4). Les autres causes de pancréatites aiguës sont, principalement, liées aux lithiases biliaires, mais également les causes virales, traumatiques, médicamenteuses, ainsi que les causes iatrogènes (cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique ou CPRE, ponction en écho-endoscopie, etc.) (5).

PHYSIOPATHOLOGIE

L'alcool exerce de multiples effets toxiques pancréatiques. D'une part, il inactive la lithostatine et la glycoprotéine 2, deux enzymes pancréatiques qui inhibent la précipitation du HCO₃⁻ en cristaux de CaCO₃ au sein des canalicules pancréatiques; ce phénomène entraîne l'apparition de calculs pancréatiques responsables d'érosions ou d'obstructions canalaires, et de cicatrices fibreuses. D'autre part, l'alcool active les cellules dendritiques pancréatiques, entraînant la libération de cytokines pro-inflammatoires. Enfin, l'alcool est dégradé en métabolites tels que l'acétaldéhyde avec un effet toxique direct, mais qui entraînent également une instabilité des granules zymogènes. Ceux-ci isolent les enzymes pancréatiques, destinées à être sécrétées dans la lumière intestinale, du contenu pancréatique intracellulaire. Dès lors, leur dysfonction cause une libération intracellulaire des enzymes digestives et, rapidement, une réaction inflammatoire avec nécrose cellulaire. Ce mécanisme est communément utilisé pour expliquer la première étape de la pancréatite aiguë. Cependant, il nécessite probablement la présence de co-facteurs encore inconnus, car il n'y a que très peu de consommateurs chroniques d'alcool qui développent une pancréatite aiguë (5, 6).

(1) Chef de Clinique, (4) Chef de Service, Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Liège, Belgique.

(2) Chef de Clinique, (3) Chef de Service associé, (5) Chef de Service, Service de Chirurgie abdominale Endocrinienne et Transplantation, CHU Liège, Belgique.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de pancréatite aiguë se fait sur base clinique (douleurs épigastriques transfixiantes) et biologique (lipase > 3x la norme). La réalisation d'un scanner abdominal est recommandée en cas de doute diagnostique ou pour exclure une complication (7). C'est surtout dans la phase tardive de la pancréatite que l'imagerie est essentielle afin de déterminer la présence d'une nécrose pancréatique et la présence de complications, telle que l'apparition de pseudokystes, de thromboses vasculaires, etc. (5).

SÉVÉRITÉ

La majorité des pancréatites aiguës sont de type œdémateuse (85 % des cas) et leur pronostic est excellent. Cependant, 15 % sont de type nécrotico-hémorragique qui se compliquent, durant la phase aiguë, de défaillances d'organes de type MOF («Multiple Organe Failure»). Dans la phase tardive, l'infection des collections péri-pancréatiques est également une complication redoutable (8). La mortalité d'une pancréatite œdémateuse est estimée à 3 % alors que la mortalité d'une pancréatite nécrotico-hémorragique s'élève à 17 % (9).

De multiples scores de gravité ont été développés, mais ils ont tous été abandonnés au profit de la présence ou non d'un SIRS («Systemic Inflammatory Response Syndrome») (Tableau I). Il doit être calculé à l'admission et à la 48^{ème} heure après réhydratation. Un SIRS transitoire prédit une mortalité de 8 %, mais s'il persiste à 48 heures, la mortalité atteint 25 % (10).

A *contrario*, le HAPs («Harmless Acute Pancreatitis score») prédit une évolution bénigne de la poussée (Tableau II). La valeur prédictive positive d'évolution favorable est de 98 %. Ces malades n'ont pas besoin de scanner supplémentaire si l'étiologie est connue (par exemple,

Tableau I. Systemic Inflammatory Response Syndrome

2 éléments doivent être présents :

Température < 36° ou > 38°
Fréquence cardiaque > 90/min
Fréquence respiratoire > 20/min ou Pa Co2 < 32 mmHg
Leucocytose > 12.000/mm³ ou < 4.000/mm³ ou > 10 % de formes immatures

Tableau II. HAP score à l'admission

Ventre souple, pas de rebond
Hématocrite ≤ 43 % chez l'homme et ≤ 39,6 % chez la femme
Créatinine sérique < 2 mg/dl

sujet jeune avec pancréatite aiguë héréditaire). Dans ce cas, le retour au domicile est envisageable dès que les douleurs sont maîtrisées et que l'alimentation orale est tolérée (8, 11).

Enfin, la sévérité d'une poussée de pancréatite aiguë dépend, bien sûr, des comorbidités du patient (cardiopathie, diabète, insuffisance respiratoire, obésité, etc.).

PRISE EN CHARGE

PHASE AIGUË

La prise en charge immédiate comprend des mesures globales, à savoir l'hospitalisation du malade en salle banalisée ou de soins intensifs selon son état clinique, une hydratation intensive, un support nutritif, ainsi que des mesures spécifiques telles que l'instauration d'un traitement de sevrage alcoolique, le désenclavement d'un calcul cholécocien par CPRE.

La pancréatite aiguë est associée à un troisième secteur important, de telle sorte qu'un élément-clé du traitement est la réhydratation. Les études démontrent qu'une réhydratation insuffisante augmente le risque de défaillance d'organe et la mortalité. Il faut donc perfuser du lactate ringer au débit de 5-10 ml/kg/h jusqu'à amélioration des paramètres cliniques (disparition de la soif, normalisation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle, de la diurèse) et biologiques (normalisation de l'hématocrite) (12).

Dans une pancréatite aiguë sévère, la fièvre fait partie de la réponse inflammatoire et ne traduit pas nécessairement une infection. Une antibioprophylaxie probabiliste est déconseillée, mais des prélèvements ubiquitaires doivent être réalisés et l'antibiothérapie sera instaurée uniquement en cas d'infection confirmée (13).

Par contre, assurer une alimentation entérale, orale ou par sonde gastrique, constitue la meilleure prévention de l'infection de la nécrose (14). Le jeûne doit donc être le plus court possible. Dans les formes non sévères, le malade sera réalimenté dès la disparition des douleurs et, dans les formes sévères, une sonde nasogastrique sera mise en place dès que possible. La seule exception à la reprise rapide d'une alimentation orale dans une poussée non sévère est la pancréatite aiguë biliaire avec calcul cholécocien persistant. Dans ce cas, l'extraction doit précéder la réalimentation, afin d'éviter une récurrence parfois désastreuse (15).

Durant la phase aiguë, le reste de la prise en charge repose essentiellement sur des soins de support.

PHASE TARDIVE

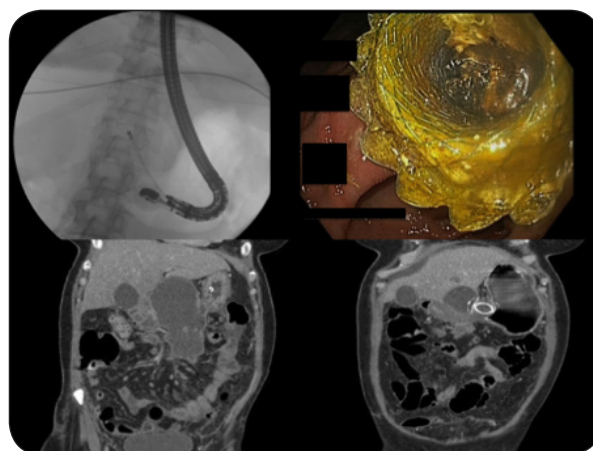
A distance de la phase inflammatoire aiguë, les complications des pancréatites aiguës reposent sur des complications locorégionales telles que des hémorragies sur érosion vasculaire, des perforations digestives ou le développement de compression d'organes. Cependant, la principale cause de complications est la présence de collections péri-pancréatiques. L'infection de ces collections est la première cause de mortalité dans les suites d'une pancréatite.

Il existe deux types de collections péri-pancréatiques. La première, purement liquidienne, est la conséquence d'une pancréatite œdémateuse ou d'une rupture canalaire pancréatique et contient du liquide riche en amylase et lipase. Cette collection liquidienne va s'organiser en pseudo-kyste pancréatique qui se résorbera spontanément dans la majorité des cas, avec, cependant, une surinfection du kyste dans 10 % des cas. La seconde est une collection résultant de l'organisation d'une zone de nécrose. Le contenu est, dans un premier temps, tissulaire nécrotique («acute necrotic collection») mais, avec le temps, il va s'organiser avec une coque périphérique et le contenu va progressivement se liquéfier («walled of necrosis»). L'infection de ces collections nécrotiques a lieu chez 30 % des patients et est la première cause de mortalité dans les pancréatites aiguës (16).

Classiquement, la prise en charge de ces collections était chirurgicale. Cependant, de nouvelles techniques radiologiques et endoscopiques se sont développées et ont démontré une efficacité identique à une approche chirurgicale, mais, surtout, une morbidité et une mortalité nettement moindres que l'approche chirurgicale (17). En particulier, le drainage des collections nécrotiques infectées par kysto-gastrostomie endoscopique a démontré une nette diminution de la mortalité, des complications, mais aussi des complications tardives telles que le développement de fistules pancréatiques ou d'un diabète secondaire (18). La technique consiste en une approche échoguidée par écho-endoscopie de la collection nécrotique infectée. Sous contrôle doppler, une ponction transpariétale gastrique est réalisée et on procède à la mise en place de prothèses de kysto-gastrostomie, au travers desquelles on insère l'endoscope pour réaliser une nécrosectomie avec extraction de la nécrose infectée. Les prothèses sont, ensuite, laissées en place pour servir de drainage (Figure 1).

Dans l'approche quotidienne de ces complications liées aux collections, la prise en charge chirurgicale n'est donc plus seulement réservée aux complications sévères pour lesquelles

Figure 1. Kysto-gastrostomie par voie endoscopique



l'approche endoscopique ou même percutanée n'est pas possible. C'est le concept d'approche graduelle, dite «step up», qui est actuellement recommandée (17).

PANCRÉATITE CHRONIQUE

La pancréatite chronique est un syndrome impliquant des modifications inflammatoires progressives du pancréas, entraînant des lésions structurelles permanentes et pouvant provoquer une altération de la fonction exocrine et endocrine. Ce trouble contraste avec la pancréatite aiguë, qui est une réponse inflammatoire aiguë à une lésion du pancréas et est généralement non progressive, bien que les deux affections puissent se chevaucher. Les épisodes récurrents de pancréatite aiguë peuvent conduire à une pancréatite chronique au fil du temps (19).

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mêmes mécanismes physiopathologiques sont avancés pour expliquer le développement de la pancréatite aiguë et de la pancréatite chronique (6). Cependant, la sensibilité individuelle à la toxicité de l'alcool varie considérablement. Ceci est illustré par le fait que seulement 5 à 10 % des personnes alcooliques développent une pancréatite chronique, suggérant que d'autres facteurs pourraient être importants dans la pathogenèse. Une autre hypothèse est que les patients à risque de pancréatite ont une prédisposition génétique qui augmente la susceptibilité aux dommages causés par l'alcool. Le tabagisme semble également augmenter le risque de progression de la maladie (20).

A côté de la forme classique de pancréatite chronique calcifiante liée à la consommation d'alcool, on retrouve également les causes génétiques (mutations SPINK 1, SPINK 2, CTFR, etc.) ainsi que les causes obstructives (tumeurs, sténoses canalaire, postopératoires, etc.) et auto-immunes (pancréatites auto-immunes de types 1 et 2) (21).

EPIDÉMIOLOGIE

L'incidence est comprise entre 4 et 13/100.000 cas par an avec une prévalence entre 41 et 76/100.000 cas (21). La consommation d'alcool est la cause de 40 à 70 % de ces pancréatites chroniques.

CLINIQUE

Certains patients présentent des poussées de pancréatite aiguë à répétition. Cependant, la majorité des patients resteront asymptomatiques pendant des années avant de développer la triade clinique classique associant douleur abdominale, insuffisance pancréatique exocrine et diabète sucré.

La douleur est souvent le symptôme dominant et est présente chez 85 % des patients. L'insuffisance exocrine se manifeste par une stéatorrhée et, dans les cas graves, par une perte de poids, une malnutrition et une carence en vitamines liposolubles. L'insuffisance endocrine entraîne un diabète secondaire, un trouble appelé diabète de type 3C, pour le distinguer des diabètes de types 1 et 2.

La douleur dans la pancréatite chronique est, généralement, post-prandiale. Elle est située dans la région épigastrique avec une radiation au dos, souvent associée à des nausées et des vomissements, et est partiellement soulagée par une position assise ou penchée en avant. Cependant, l'emplacement, la gravité, le caractère et l'intensité de la douleur sont très variables (21). Le mécanisme de la douleur dans la pancréatite chronique est mal compris. Les théories traditionnelles se sont concentrées sur une cause mécanique, liée à l'hypertension canalaire pancréatique et à l'hypertension parenchymateuse pancréatique. Cependant, le remodelage neural intra-pancréatique et des modifications similaires dans le cortex viscéro-sensoriel semblent être des facteurs clés contribuant à la pathogenèse de la douleur chronique associée à cette maladie. La faible corrélation entre les modifications structurelles du pancréas et la sévérité de la douleur, ainsi que la persistance de la douleur chez les patients ayant subi une pancréatectomie totale confèrent de la crédibilité à cette hypothèse de sensibilisation centrale (22).

Le pancréas a une réserve fonctionnelle considérable et la stéatorrhée pancréatique ne survient, généralement, pas avant que la production de lipase pancréatique ne descende en dessous de 10 à 15 % du niveau normal. L'apparence des selles du patient est un facteur de prédiction peu fiable de la stéatorrhée et il est souvent nécessaire de procéder à une estimation de la graisse fécale lorsque le patient suit un régime ne contenant que 100 g de graisse par jour pour établir le diagnostic.

La plupart des patients atteints de pancréatite chronique développent, au long cours, un diabète de type 3C en raison d'une perte progressive des cellules bêta. Cependant, une pancréatite chronique peut survenir chez les patients atteints de diabète de type 1 et de type 2. Une histoire de pancréatite chronique de longue date avant l'apparition du diabète est généralement typique pour le diagnostic de diabète secondaire de type 3C. Les patients courent un risque plus élevé d'hypoglycémie en raison de la perte concomitante d'hormones contre-régulatrices telles que le glucagon et le polypeptide pancréatique (21).

COMPLICATIONS

Les pseudo-kystes sont des complications courantes chez les patients atteints de pancréatite chronique de longue date. On retrouve également, classiquement, des sténoses canalaire cholécystiennes et des sténoses duodénales sur des pseudo-masses pancréatiques.

Certains patients vont également développer une thrombose de la veine porte ou de la veine splénique ainsi que des pseudo-anévrysmes touchant les artères splénique, hépatique, gastro-duodénale et pancréatique-duodénale.

Enfin, même s'il n'y a pas de lien direct entre la consommation d'alcool et le développement d'une néoplasie pancréatique dans la littérature, le développement d'une pancréatite chronique augmente le risque d'adénocarcinome pancréatique d'un facteur 20 (1).

DIAGNOSTIC

Le diagnostic des formes avancées est aisé. Le scanner met en évidence une modification architecturale du pancréas associant une atrophie parenchymateuse avec la présence de calcifications pancréatiques intra-canalaire. L'IRM permet de mettre en évidence les anomalies canalaire et a remplacé la CPRE dans les indications diagnostiques. Dans les formes précoces, le diagnostic repose principalement sur l'écho-endoscopie (23).

TRAITEMENT

MODIFICATION DU MODE DE VIE

La majorité des patients présentant une pancréatite chronique ont une consommation d'alcool et de tabac parfois importante. De nombreuses études ont démontré que l'évolution de la maladie dépendait de l'exposition à ces toxiques. C'est la pierre angulaire de la prise en charge du traitement qui est, malheureusement, souvent sous-estimée par le patient, mais également par le clinicien (20).

GESTION DES COMPLICATIONS

La gestion des sténoses biliaires se fait habituellement par CPRE, avec un taux de succès important après stenting biliaire. La chirurgie de dérivation est actuellement réservée aux échecs endoscopiques qui sont rares (< 10 %) (24).

Comme dans la prise en charge des collections post-pancréatite aiguë, les pseudo-kystes sur pancréatite chronique sont traités endoscopiquement par kysto-gastrostomie ou, à défaut d'accès endoscopique possible, par drainage percutané. Les indications reposent sur la présence d'une compression biliaire ou vasculaire, sur la présence d'une infection de kyste ou de symptômes. Les pseudo-kystes asymptomatiques qui ne grossissent pas au cours du temps peuvent être simplement surveillés par imagerie (25).

Les thromboses veineuses sont habituellement prises en charge médicalement par anticoagulation tandis que les pseudo-anévrismes artériels nécessitent, parfois, une embolisation en radiologie interventionnelle.

La place de la chirurgie reste, cependant, essentielle chez les patients présentant une sténose duodénale symptomatique. Le geste consiste, alors, à réaliser une dérivation digestive, associée à une dérivation biliaire si nécessaire (en cas de sténose du cholédoque).

INSUFFISANCE ENDOCRINE ET EXOCRINE

Ces deux insuffisances surviennent tard dans l'évolution de la maladie. Le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine repose sur la recherche d'élastase fécale ou de stéatocrite. Le traitement est avant tout suppléatif avec une administration d'enzyme pancréatique (Creon®) en quantité suffisante. Environ 90.000 unités de lipase sont nécessaires à chaque repas pour une absorption efficace des graisses. Le traitement est souvent instauré à une dose beaucoup plus faible, avec 40.000 à 50.000 unités de lipase à chaque repas principal et la moitié avec des éventuelles collations. Le traitement

doit être débuté à faible dose et titré en fonction de la réponse clinique. Pour optimiser la digestion, les calories doivent être réparties de manière égale entre trois et cinq repas par jour et les pilules enzymatiques distribuées au cours du repas. Le traitement enzymatique substitutif pancréatique coûte cher et il est essentiel que le patient soit bien informé de son utilisation et de ses avantages. La surveillance des concentrations sériques de vitamines liposolubles A, D et E et une supplémentation appropriée sont importantes dans le traitement de l'insuffisance pancréatique exocrine (26).

La prise en charge du diabète sur insuffisance endocrine doit se faire par un dépistage précoce des patients, *a fortiori* s'il se développe une polyuro-polydypsie, et nécessite souvent une prise en charge spécialisée. Le déficit en insuline est associé à un déficit en hormone de contre-régulation (glucagon), avec un risque d'hypoglycémie sévère nettement plus important que dans les autres types de diabète, en particulier le diabète de type 2 (19).

DOULEUR

Le contrôle de la douleur est le défi le plus difficile dans la gestion des patients atteints de pancréatite chronique. Il est préférable d'éviter toute utilisation à long terme des opioïdes dans ce contexte, car ils entraînent tolérance et dépendance. Des analgésiques adjuvants tels que les antidépresseurs tricycliques, la gabapentine, la prégabaline et des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine ont été utilisés soit seuls, soit en association avec des opioïdes, avec des résultats variables (19).

Le traitement enzymatique substitutif n'est pas efficace dans le traitement de la douleur causée par la pancréatite chronique (27). Néanmoins, au vu du peu d'effets secondaires de ce traitement, il est souvent utilisé comme antidouleur dans la pancréatite chronique, ce qui implique des coûts substantiels non justifiés pour le patient.

Chez les patients présentant un contrôle de la douleur sous-optimal, il convient de rechercher d'autres causes contributives telles que des pseudo-kystes, des rétrécissements duodénaux. Il convient aussi de penser à des complications liées au traitement telles qu'un dysfonctionnement intestinal induit par les opioïdes ou des adhérences intra-abdominales postopératoires (19).

Certains patients bien sélectionnés peuvent bénéficier d'une prise en charge endoscopique ou chirurgicale. La principale indication de traitement invasif est la présence de douleur associée à une dilatation canalaire pancréatique.

Lorsque celle-ci est causée par la présence d'un calcul pancréatique obstructif, un traitement par lithotritie pancréatique extracorporelle peut être réalisé (ESWL). Il permet une disparition des douleurs chez près de 40 % des patients, sans nécessité de traitement endoscopique par CPRE. Cette disparition de la douleur est ensuite soutenue au long cours (28).

Chez les patients porteurs d'une sténose canalaire avec dilatation d'amont, le traitement endoscopique est efficace avec une disparition des douleurs chez plus de la majorité des patients. On recommande la mise en place d'un stent plastique pendant un an chez ces patients, avec une efficacité prolongée (29).

Il y a très peu d'études comparant l'approche endoscopique et chirurgicale et elles sont habituellement hétérogènes. La seule étude randomisée met en évidence, chez les patients porteurs d'une dilatation canalaire obstructive, un meilleur contrôle de la douleur à 5 ans chez les patients opérés en première intention que dans le groupe traité par endoscopie (30). Dès lors, on recommande actuellement, au vu du caractère nettement moins invasif de la CPRE un traitement endoscopique de première intention, avec une réévaluation clinique dans les 6 à 8 semaines. En cas de non-amélioration de la douleur, on opte, alors, pour une prise en charge chirurgicale de ces patients (29). L'intervention consiste en une ouverture longitudinale du canal de Wirsung sur toute sa longueur; elle est associée à une décompression céphalique par évidement de la tête du pancréas et reconstruction par une anse jéjunale interposée combinée à une hépatico-jéjunostomie. Ce geste permet donc d'extraire la totalité des calculs obstructifs et de réaliser une manoeuvre décompressive de l'ensemble du parenchyme pancréatique (opé-ration de Frey ou Beger).

CONCLUSION

L'alcool est la première cause d'atteinte pancréatique, entraînant non seulement des pancréatites aiguës, parfois extrêmement sévères, mais également des pancréatites chroniques. Le premier traitement pour éviter la récurrence des formes aiguës et l'aggravation des formes chroniques est l'abstinence totale de consommation. L'évolution des techniques mini-invasives a permis une nette diminution de la morbidité et de la mortalité liées aux complications de ces deux pathologies. Cependant, leur prise en charge est complexe et nécessite une approche multidisciplinaire.

BIBLIOGRAPHIE

1. Klochkov A, Sun Y.— Alcoholic pancreatitis. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing, 2019.
2. Lankisch PG, Lowenfels AB, Maisonneuve P.— What is the risk of alcoholic pancreatitis in heavy drinkers? *Pancreas*, 2002, **25**, 411-412.
3. Yadav D, Lowenfels AB.— The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013, **144**, 1252-1261.
4. Sadr-Azodi O, Andrén-Sandberg Å, Orsini N, Wolk A.— Cigarette smoking, smoking cessation and acute pancreatitis : a prospective population-based study. *Gut*, 2012, **61**, 262-267.
5. Lankisch PG, Apte M, Banks PA.— Acute pancreatitis. *Lancet*, 2015, **386**, 85-96.
6. Lu Z, Karne S, Kolodziej T, Gorelick FS.— Alcohols enhance caerulein-induced zymogen activation in pancreatic acinar cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2002, **282**, G501-507.
7. Forsmark CE, Vege SS, Wilcox CM.— Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 2016, **375**, 1972-1981.
8. Gast P.— La vignette diagnostique de l'étudiant. Prise en charge initiale de la pancréatite aiguë. *Rev Med Liege*, 2016, **71**, 108-111.
9. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, et al.— An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, **9**, 1098-1103.
10. Singh VK, Wu BU, Bollen TL, et al.— Early systemic inflammatory response syndrome is associated with severe acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, **7**, 1247-1251.
11. Lankisch PG, Weber-Dany B, Hebel K, et al.— The harmless acute pancreatitis score : a clinical algorithm for rapid initial stratification of nonsevere disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2009, **7**, 702-705.
12. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al.— Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med*, 2012, **367**, 124-134.
13. Wittau M, Mayer B, Scheele J, et al.— Systematic review and meta-analysis of antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 2011, **46**, 261-270.
14. Sun JK, Mu XW, Li WQ, et al.— Effects of early enteral nutrition on immune function of severe acute pancreatitis patients. *World J Gastroenterol*, 2013, **19**, 917-922.
15. Heider TR, Brown A, Grimm IS, Behrns KE.— Endoscopic sphincterotomy permits interval laparoscopic cholecystectomy in patients with moderately severe gallstone pancreatitis. *J Gastrointest Surg*, 2006, **10**, 1-5.
16. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al.— Classification of acute pancreatitis—2012 : revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*, 2013, **62**, 102-111.
17. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al.— A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med*, 2010, **362**, 1491-1502.

18. Bakker OJ, van Santvoort HC, van Brunschot S, et al.— Endoscopic transgastric vs surgical necrosectomy for infected necrotizing pancreatitis: a randomized trial. *JAMA*, 2012, **307**, 1053-1061.
19. Steer ML, Waxman I, Freedman S.— Chronic pancreatitis. *N Engl J Med*, 1995, **332**, 1482-1490.
20. Maisonneuve P, Lowenfels AB, Müllhaupt B, et al.— Cigarette smoking accelerates progression of alcoholic chronic pancreatitis. *Gut*, 2005, **54**, 510-514.
21. Majumder S, Chari ST.— Chronic pancreatitis. *Lancet*, 2016, **387**, 1957-1966.
22. Frøkjær JB, Olesen SS, Drewes AM.— Fibrosis, atrophy, and ductal pathology in chronic pancreatitis are associated with pancreatic function but independent of symptoms. *Pancreas*, 2013, **42**, 1182-1187.
23. Varadarajulu S, Eltoun I, Tamhane A, et al.— Histopathologic correlates of noncalcific chronic pancreatitis by EUS : a prospective tissue characterization study. *Gastrointest Endosc*, 2007, **66**, 501-509.
24. Khan MA, Baron TH, Kamal F, et al.— Efficacy of self-expandable metal stents in management of benign biliary strictures and comparison with multiple plastic stents: a meta-analysis. *Endoscopy*, 2017, **49**, 682-694.
25. Jacobson BC, Baron TH, Adler DG, et al.— ASGE guideline: the role of endoscopy in the diagnosis and the management of cystic lesions and inflammatory fluid collections of the pancreas. *Gastrointest Endosc*, 2005, **61**, 363-370.
26. De Flines J, Scheen AJ, Paquot N.— Complications métaboliques et carences nutritionnelles liées à une consommation excessive d'alcool. *Rev Med Liege*, 2019, **74**, 304-309.
27. Winstead NS, Wilcox CM.— Clinical trials of pancreatic enzyme replacement for painful chronic pancreatitis-a review. *Pancreatology*, 2009, **9**, 344-350.
28. Dumonceau JM, Costamagna G, Tringali A, et al.— Treatment for painful calcified chronic pancreatitis: extracorporeal shock wave lithotripsy versus endoscopic treatment : a randomised controlled trial. *Gut*, 2007, **56**, 545-552.
29. Dumonceau JM, Delhaye M, Tringali A, et al.— Endoscopic treatment of chronic pancreatitis: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline - updated august 2018. *Endoscopy*, 2019, **51**, 179-193.
30. Cahen DL, Gouma DJ, Laramée P, et al.— Long-term outcomes of endoscopic vs surgical drainage of the pancreatic duct in patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, 2011, **141**, 1690-1695.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr JP Loly, Service d'Hépatogastro-Entérologie, CHU Liège, Belgique.
Email : jploly@chuliege.be