

Pancréatites médicamenteuses

Julien Branche

Service des Maladies de l'Appareil Digestif et de la Nutrition

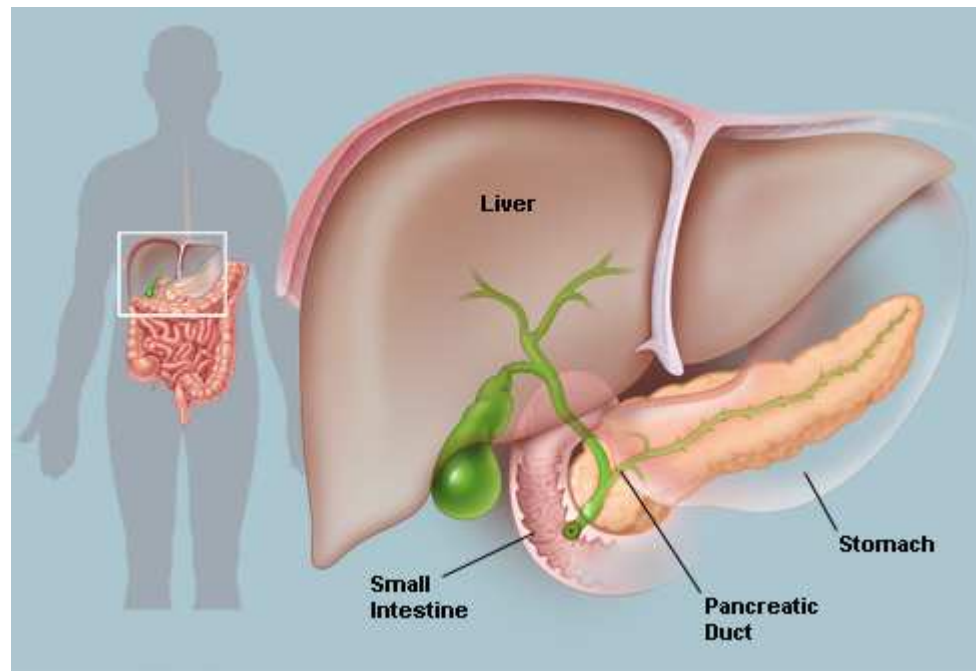
Centre Médico Chirurgical Adulte

Hôpital Huriez, Lille

Journée de Pharmacovigilance
Lille, Octobre 2015

Définition

- Inflammation aiguë de la glande pancréatique, allant de l'œdème à la nécrose
- Liée à une prise médicamenteuse



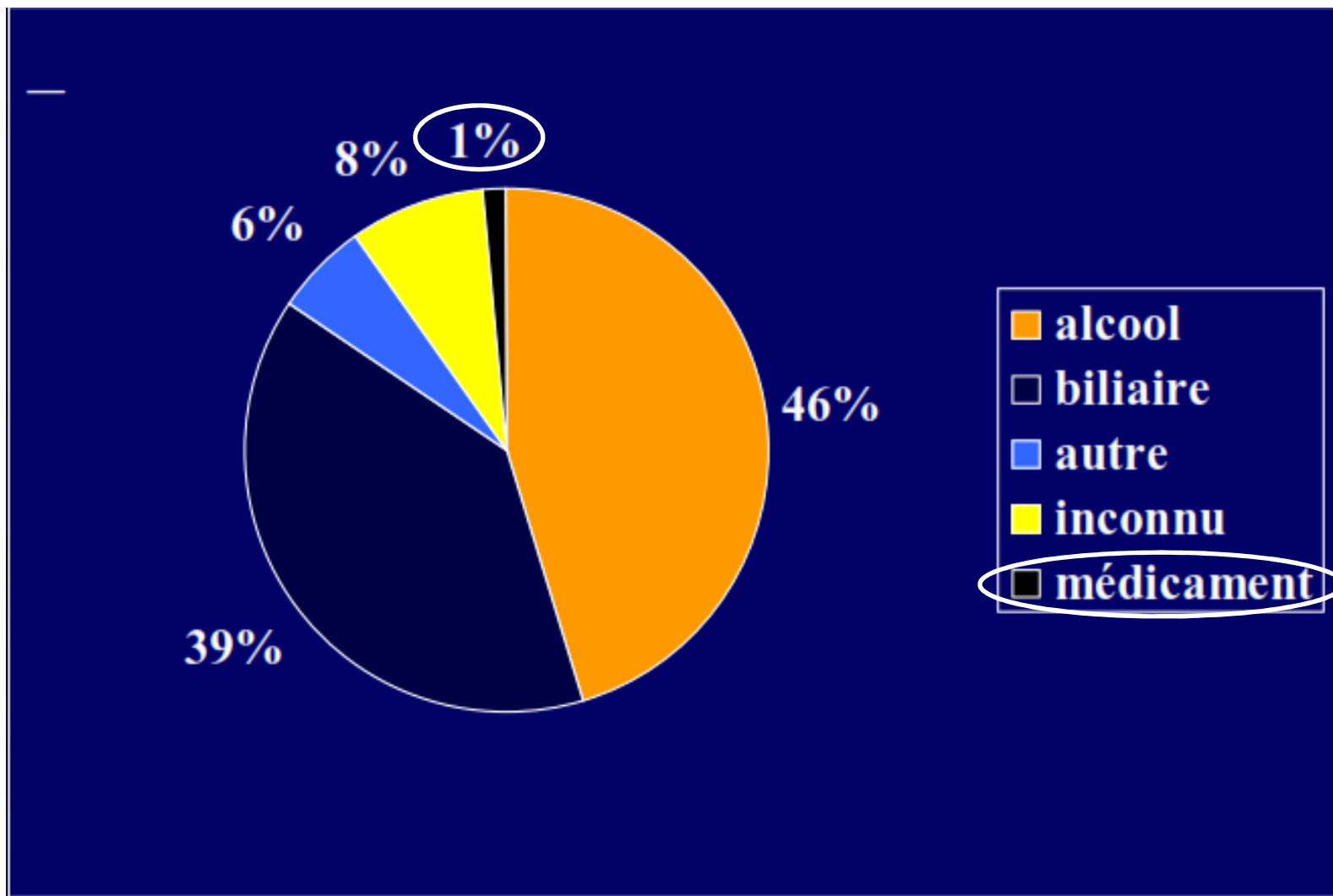
Pancréatite aigüe

- Douleur abdominale épigastrique brutale

et

- Lipasémie > 3N
- *Donc*
 - On ne dose jamais l'amylasémie
 - On ne dose ni ne surveille jamais la lipasémie en dehors d'un contexte évocateur

Epidémiologie

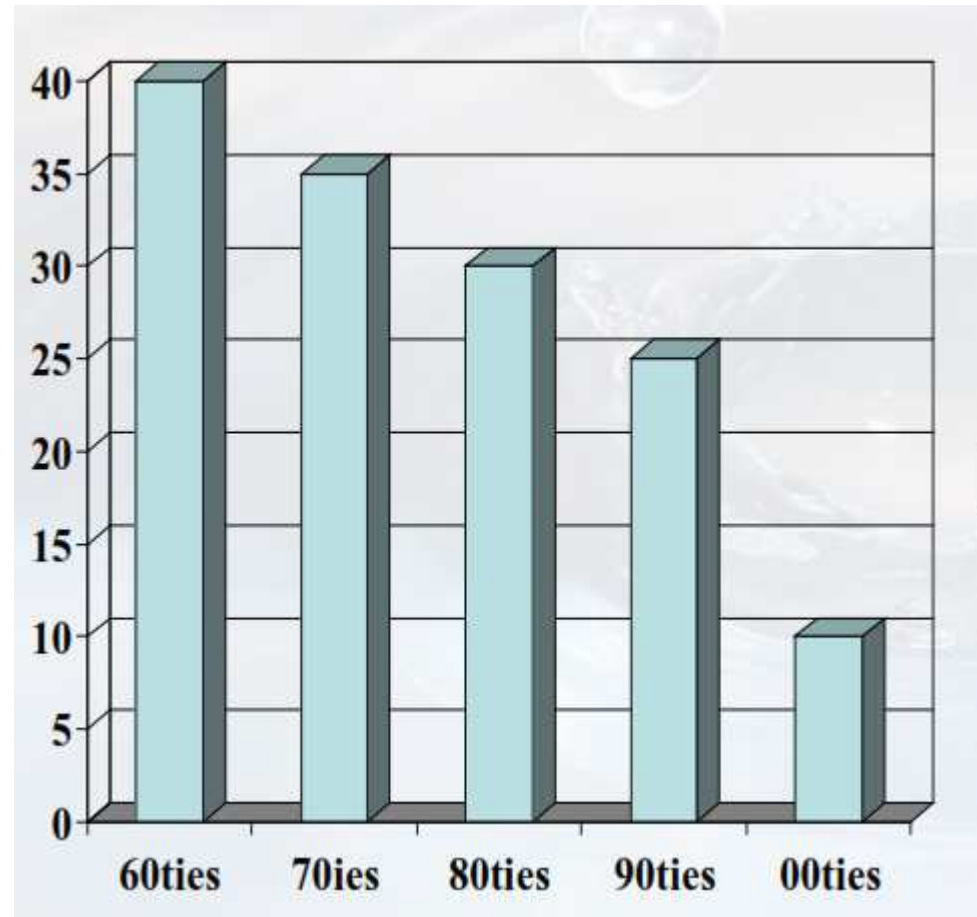


Diagnostic étiologique de la pancréatite aiguë : un challenge

- 80% des pancréatites sont d'origine

Biliaire 40 %

Alcool 40%



Pancréatites idiopathiques

Cas cliniques

Jérôme T., 27 ans

- Maladie de Crohn iléale depuis 2 ans
- Poussée corticodépendante
- Imurel 2,5 mg/kg/j
- J2 : épigastralgie transfixiante
- Lipasémie 560 UI/L (<60)
- **Pancréatite aigüe : cause ?**

Mélanie P., 32 ans

- Epilepsie juvénile traitée par Dépakine depuis 13 ans
- Thyroïdite de Hashimoto (Levothyrox)
- G1P1 (Antoine, 8 mois)
- Obésité (102kg, 165 cm, IMC 37.5)
- Epigastralgie transfixiante
- Lipasémie 730 UI/L (<60)
- Mariage très festif (80g alcool) 5 jours avant l'admission
- **Pancréatite aigüe : cause ?**

Pancréatite Biliaire ? Alcoolique ? Autoimmune ? Inflammatoire ? Médicamenteuse ?

Jérôme T., 27 ans

- Maladie de Crohn iléale depuis 2 ans
- Poussée corticodépendante
- Imurel 2,5 mg/kg/j
- J2 : épigastralgie transfixiante
- Lipasémie 560 UI/L (<60)
- **Pancréatite aigüe : cause ?**

Mélanie P., 32 ans

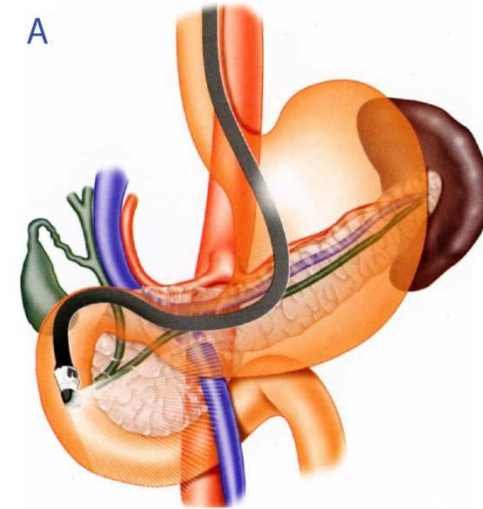
- Epilepsie juvénile traitée par Dépakine depuis 13 ans
- Thyroïdite de Hashimoto (Levothyrox)
- G1P1 (Antoine, 8 mois)
- Obésité (102kg, 165 cm, IMC 37.5)
- Epigastralgie transfixiante
- Lipasémie 730 UI/L (<60)
- Mariage très festif (80g alcool) 5 jours avant l'admission
- **Pancréatite aigüe : cause ?**

Éliminer les causes fréquentes : l'alcool

- Consommation d'alcool chronique et prolongée
 - 15 UI / jour pendant 15 – 20 ans chez les hommes
 - 15 UI / jour pendant 10 – 15 ans chez les femmes
- Une alcoolisation aiguë (« première cuite ») ne peut être retenue comme cause

Eliminer les causes fréquentes : lithiase et microlithiase biliaire

- L'échographie abdominale (vésiculaire) doit être réalisée en urgence
 - Examen opérateur dépendant
 - Souvent réalisé par un junior
 - Dans des conditions moyennes (urgence)
- Seule l'échoendoscopie biliaire élimine la microlithiase
 - Examen rapide
 - Anesthésie générale
- Scanner + IRM dédiés doivent être réalisés dans le bilan
 - Traquer la tumeur après 50 ans



Pancréatite médicamenteuse :

Physiopathologie

Effets directs

- Réaction immunoallergique au médicament ou à l'un de ses métabolites
- Toxicité à dose thérapeutique ou surdosage

Effets indirects

- Hypertriglycéridémie (oestrogènes , tamoxifène)
- Hypercalcémie
- Spasme oddien
- Ischémie-thrombose
- Hyperviscosité du suc

Pancréatite médicamenteuse

- Aucun élément sémiologique n'est spécifique de l'origine médicamenteuse
 - Importance de la chronologie
- Aucun élément marqueur biologique n'est spécifique
 - La lipasémie n'est pas pronostique
 - Dosage du médicament intéressant si dose dépendant (didanosine, trétinoïne)
- Aucun élément radiologique n'est spécifique
 - Les pancréatites médicamenteuses sont rarement graves (< 15%)
 - Pancréatite œdémateuse rapidement résolutive

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

- Sémiologie
- Chronologie
 - Délai apparition (quelques heures, jours)
 - Difficile si mécanisme dose dépendant (quelques semaines)
 - Evolution à l'arrêt
 - Réintroduction ?
- Enquête étiologique

Critères sémiologiques

- Grande fragilité des critères sémiologiques
- Enquête étiologique fondamentale : recherche autre cause
- Selon exhaustivité : S1 (douteux), S2 (plausible), S3 (probable)

sémiologie	évocatrice			non évocatrice		
	Examen complémentaire spécifique					
	L+	L0	L-	L+	L0	L-
Pas d'autre cause	S3	S3	S1	S3	S2	S1
Autre cause possible ou non recherchée	S3	S2	S1	S3	S1	S1

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

- Sémiologie
- Chronologie
 - Délai apparition (quelques heures, jours)
 - Difficile si mécanisme dose dépendant (quelques semaines)
 - Evolution à l'arrêt
 - Réintroduction ?
- Enquête étiologique

Critères chronologiques

Arrêt du médicament	Delai 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

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

- Sémiologie
- Chronologie
 - Délai apparition (quelques heures, jours)
 - Difficile si mécanisme dose dépendant (quelques semaines)
 - Evolution à l'arrêt
 - Réintroduction ?
- Enquête étiologique

Le diagnostic repose sur l'élimination des autres causes de pancréatite aigüe

- Biliaire
- Alcool
- Métabolique
- Infectieuse
- Tumorale – Obstructive
- Génétique
- Auto-immune
- Calcémie, triglycémie
- Echographie, Scanner + IRM
- Echo endoscopie
- IgG4 et gammaglobulines
- Recherche génétique

Imputabilité intrinsèque

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).

L'imputabilité du médicament est-elle déjà connue ?

- Données expérimentales (Vidal)
- Observation de cas décrits
 - Cas isolé (Pubmed)
 - Banque de donnée informatisée PANCREATOX
 - 1985, base pharmacovigilance St Antoine

PANCREATOX

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

PANCREATOX

Intégration des facteurs pour déterminer l'imputabilité extrinsèque

- 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

Pancréatotoxicité B3

Pancréatotox : 261 médicaments

- B1 7,7 %
- B2 64,3 %
- B3 28 %

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
Mésalazine (+)
Mercaptopurine (+)
Méthyldopa

Acide valproïque
Asparaginase (++)
Azathioprine (+)
Cimétidine

Cas cliniques

Jérôme T., 27 ans

- Maladie de Crohn iléale depuis 2 ans
- Poussée corticodépendante
- Imurel 2,5 mg/kg/j
- J2 : épigastralgie transfixiante
- Lipasémie 560 UI/L (<60)
- Echo, scanner, IRM et EE et normaux
- Gglobulines et IgG4 normaux
- Arrêt Imurel, début MTX
- → PA immunoallergique Imurel

Mélanie P., 32 ans

- Epilepsie juvénile traitée par Dépakine depuis 13 ans
- Thyroïdite de Hashimoto (Levothyrox)
- G1P1 (Antoine, 8 mois)
- Obésité (102kg, 165 cm, IMC 37.5)
- Epigastralgie transfixiante
- Lipasémie 730 UI/L (<60)
- Mariage très festif (80g alcool) 5 jours avant l'admission
- Echo, IRM et scanner normaux
- Gglobulines et IgG4 normaux
- EE : microlithiase vésiculaire
- → PA biliaire, cholécystectomie

Conclusion

- Les pancréatites médicamenteuses sont rares mais parfois graves
- Le diagnostic est difficile
 - Élimination des autres cause de pancréatite aigue
 - Inputabilité intrinsèque et extrinsèque
- Traitement non spécifique, en dehors de l'arrêt définitif du médicament