

# CRITÈRES D'ÉVALUATION D'UNE PANCRÉATITE AIGUË. DONNÉES RÉCENTES DE LA LITTÉRATURE

M. A. DIETZE (1), M. DELFORGE (2), POUR LA SOCIÉTÉ DE GASTROENTÉROLOGIE LIÉGEOISE

**RÉSUMÉ :** Les auteurs rappellent les critères du diagnostic de la pancréatite aiguë, et ses différentes étiologies. 20% des pancréatites aiguës développent des complications locales et/ou systémiques, beaucoup plus importantes en cas d'infection des lésions. Pour prévoir l'évolution, les auteurs analysent et évaluent les données de la clinique, les paramètres biologiques, les nouveaux marqueurs et l'apport de la tomographie.

EVALUATION CRITERIA OF ACUTE PANCREATITIS,  
DATA OF RECENT LITERATURE

**SUMMARY :** This paper related to the diagnosis and etiological factors of acute pancreatitis (AP). 20% of all cases of AP will develop local and/or systemic complications; infections of the lesions play an important role. To predict severity and outcome, the value of clinical examination, current biological parameters, new markers and computed tomography is discussed.

**KEYWORDS :** Acute pancreatitis – Aetiology – Severity – Scoring systems – New markers

## INTRODUCTION

“La pancréatite aiguë (PA) est un processus inflammatoire aigu du pancréas, avec atteinte variable d'autres tissus régionaux ou d'autres systèmes d'organes” (1). Le diagnostic, basé sur les douleurs abdominales typiques et l'élévation de la lipasémie, est relativement simple à poser. Le diagnostic étiologique est parfois plus difficile à établir et nécessite des examens complémentaires. Enfin, l'évaluation de la sévérité est une tâche complexe avec des controverses dans la littérature. Cet article rappelle les principes du diagnostic et indique les données récentes concernant les critères de sévérité.

## DIAGNOSTIC POSITIF

### Définition

Selon le consensus de Paris en 2001 : “Toute douleur abdominale aiguë évocatrice, associée à une élévation de la lipasémie trois fois au-dessus de la valeur normale dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes, doit faire poser le diagnostic de pancréatite aiguë.” (2) Les douleurs évocatrices sont situées au niveau de l'épigastre et/ou de l'hypochondre gauche; elles peuvent s'irradier dans le dos; elles peuvent s'accompagner de nausées et de vomissements. Ce sont des douleurs intenses, continues, cédant rarement aux antalgiques banaux. La définition du diagnostic, basée uniquement sur l'élévation de la lipasémie, ignore malheureusement la phase très précoce de la maladie. En effet, la lipasémie ne s'élève que 4 heures après le début des douleurs. L'élévation de l'amylasémie est plus précoce; cette enzyme doit donc être dosée mais elle est beaucoup moins spécifique (3). L'intérêt supplémentaire d'autres tests diagnostiques n'est pas encore démontré actuellement.

### Diagnostic différentiel

Il faut savoir que des lipases sont également synthétisées dans le foie, dans les glandes salivaires, la muqueuse de l'intestin grêle, l'endothélium vasculaire et les graisses (3). Une élévation de la lipasémie peut s'observer dans d'autres pathologies qui ne sont pas pancréatiques, comme l'ulcère gastroduodéal perforé et l'ischémie mésentérique (4). De plus, lors d'une insuffisance rénale, la lipasémie peut être augmentée, surtout si la créatininémie dépasse 30 mg/l. Dans tous ces cas, la lipasémie n'atteint cependant pas le taux de trois fois la normale (3).

Il est important de souligner que dans 2 % de la population, la lipasémie est augmentée sans pathologie sous-jacente démontrée (5).

A noter enfin que la lipasémie peut être augmentée jusqu'à 18 fois la normale, sans la moindre symptomatologie, dans des cas d'hyperlipasémies familiales, pathologies héréditaires autosomales dominantes rares (5).

### Bilan biologique

Outre la lipasémie et l'amylasémie, le bilan biologique devrait comprendre :

- la formule sanguine,
- l'ionogramme (y compris la calcémie),
- la CRP,
- la fonction rénale,
- la fonction hépatique (notamment la cholestase)
- le bilan de coagulation,
- la mesure des LDH,
- la glycémie,
- la gazométrie artérielle,
- les triglycérides.

### Place de l'imagerie et des autres examens complémentaires

Lorsque le diagnostic de PA est posé sur des signes cliniques et biologiques, il n'est pas nécessaire de faire d'emblée un examen d'ima-

(1) Assistant, (2) Maître de Stage, Service de Gastroentérologie, Les Cliniques Saint Joseph, Liège

gerie pour le confirmer (2). En pratique toutefois, une échographie abdominale est habituellement demandée. Elle détecte la PA avec une sensibilité de 60 à 90 % et une spécificité d'environ 90 %; elle est surtout nécessaire pour l'examen des voies biliaires (2). Le scanner abdominal est très performant pour préciser l'importance de la pancréatite, mais le moment optimal de sa réalisation est discuté. Il est recommandé de ne pas réaliser de scanner avant 48-72 h après le début des symptômes, car les lésions pourraient au départ être sous-estimées (2). De plus, des travaux récents évoquent la possibilité de troubles de la microcirculation pancréatique induits par l'administration de produits de contraste et susceptibles d'augmenter la nécrose pancréatique (6-8). La résonance magnétique pourrait remplacer le scanner dans un avenir proche. Elle s'avère supérieure dans l'analyse des signes morphologiques pancréatiques et extrapancréatiques (2). Pour le moment, compte tenu de son coût élevé et d'une accessibilité encore limitée, elle trouve sa place essentiellement dans la prise en charge des patients en insuffisance rénale. Si, dans ce contexte, un scanner avec injection de produit de contraste est néanmoins réalisé chez un sujet à risque, une hydratation du malade est impérative avant et après l'examen. L'efficacité de l'acétylcystéine, de l'aminophylline et d'autres médicaments dans la prévention d'une insuffisance rénale est discutée (9, 10).

La radiographie thoracique fait partie du bilan d'entrée. Elle peut détecter des infiltrations pulmonaires ainsi qu'un épanchement pleural uni-ou bilatéral et contribue à évaluer les fonctions cardiaque et pulmonaire.

La radiographie de l'abdomen à blanc confirme essentiellement un iléus et recherche des calcifications pancréatiques.

L'électrocardiogramme fait également partie des examens d'urgence. Il faut rappeler qu'il peut s'avérer pathologique avec notamment une élévation du segment ST (11).

## DIAGNOSTIC ÉTIOLOGIQUE

Classiquement, on considère qu'une pancréatite aiguë est due à un abus d'alcool dans 40 % des cas, à une lithiase biliaire dans 40 % des cas et à des étiologies variées dans les 20 % restants (2).

### *L'éthylisme*

La recherche des signes cliniques et biologiques ainsi que l'interrogatoire du patient et de l'entourage permettent, en général, de suspecter

une origine éthylique. Elle n'exclut évidemment pas une étiologie différente, notamment la lithiase biliaire.

### *La lithiase biliaire*

Il existe des arguments de forte présomption, si les calculs vésiculaires sont connus et surtout s'il s'agit de microlithiases. Dans les autres cas, on sait que les calculs sont plus fréquents chez les femmes, après plusieurs grossesses, chez les obèses ou à l'inverse après régime amaigrissant ou jeûne prolongé (2). Il faut donc rechercher les facteurs de risque : grossesse, régime hypocalorique, jeûne prolongé, mais aussi résection iléale et gastrectomie avec vagotomie.

Le meilleur marqueur biologique de la pancréatite biliaire est l'élévation des ALAT (TGP); elles doivent être dosées précocement. Une élévation au-dessus de 80 U/l est très spécifique d'une origine biliaire même si la sensibilité n'est que 50 % (12). Au-dessus de 120 U/l, sa spécificité est estimée à 97 % (13). Occasionnellement, des élévations jusqu'à 1.000 U/l sont observées comme dans les hépatites virales mais le contexte clinique et biologique est très différent (14-16). Un rapport spécifique amyplasémie/lipasémie a été proposé comme test supplémentaire, puis abandonné (12).

Dans les cas de calculs cholédociens, on rencontre plusieurs situations. Soit le calcul a forcé le sphincter d'Oddi provoquant une pancréatite mais il est passé dans le duodénum; soit il n'a pas réussi à forcer le sphincter et il est remonté dans le cholédoque; soit son passage a été laborieux et prolongé; en tout cas, la sévérité de la PA ainsi que la fréquence de ses complications, sont liées à la durée de l'obstruction (14-16).

Quels sont les examens qui permettent de préciser ces situations ?

L'échographie est réalisée habituellement dès le départ car elle détecte les calculs vésiculaires avec une sensibilité de 90 %, mais elle est nettement moins performante pour déceler les calculs cholédociens (valeur prédictive positive de 30 % seulement) (2). Elle peut parfois fournir un argument indirect si la voie biliaire principale est dilatée, mais c'est loin d'être toujours le cas. La tomodynamométrie spiralée peut contribuer au diagnostic mais possède une valeur prédictive négative faible (2). C'est la cholangio-IRM qui précisera, avec une sensibilité et une spécificité de plus de 90 % s'il y a ou non des calculs cholédociens. Mais elle a ses limites pour les calculs de petite taille (inférieure à 5 mm) et chez les patients avec ascite ou aérobie (17). L'échoendoscopie est proposée si les examens précédents s'avèrent négatifs. Avec une sensibilité et une spécificité d'environ 100 %

- y compris pour les calculs millimétriques - elle est certainement l'examen de choix (2).

Si l'indication de la sphinctérotomie endoscopique a été discutée longtemps, nous savons, depuis la méta-analyse de Sharma et Howden en 1999, qu'elle entraîne une baisse significative de la mortalité et de la morbidité quand elle est faite précocement (18). Il existe aujourd'hui un consensus qui précise que la sphinctérotomie endoscopique est indiquée dans l'angiocholite, dans l'ictère obstructif par calcul ainsi que dans la forme grave de la PA. Elle doit être faite dans les 72 heures après le début des symptômes. Il n'y a pas de consensus pour les pancréatites détectées à un stade précoce, ni pour les pancréatites sévères au-delà des 72 premières heures, ni pour les formes moins sévères (2, 18).

#### *Les autres étiologies de la pancréatite aiguë*

*Etiologies infectieuses.*— Une atteinte pancréatique peut se voir dans beaucoup d'infections virales telles que les infections à HBV, HCV, EBV, CMV, Coxsackie B, oreillons et rubéole (19). Dans un contexte de SIDA, de rares cas ont été rapportés (20-26). On a décrit des pancréatites bactériennes (*Mycoplasma pneumoniae*, *Salmonella*) (27). Les parasites (*Ascaris* et *Fasciola hepatica*) peuvent provoquer une PA par obstruction de la papille (19).

*Etiologies métaboliques.*— L'augmentation de la calcémie dans l'hyperparathyroïdie peut provoquer une PA. L'augmentation des triglycérides est admise comme cause de pancréatite si les taux sont élevés et à l'exclusion d'autres causes (28, 29).

*Etiologies médicamenteuses.*— Dans 2 % des cas selon la littérature, une origine médicamenteuse est retrouvée (2). Les médicaments susceptibles de provoquer une pancréatite aiguë sont : les œstrogènes, l'azathioprine, les diurétiques, certains antiviraux, les sulfamides, les tétracyclines, certains cytostatiques : L-asparaginase, cisplatine, cytosinarabioside, mercaptopurine. Moins fréquemment : la chlortalidone, l'acide étacrynique, les corticostéroïdes, la phenformine, la salazosulfapyridine, l'acide 5-aminosalicylique (19).

*Etiologies mécaniques.*— L'anamnèse aura évidemment éliminé l'éventualité d'un traumatisme, d'une intervention chirurgicale ou d'une CPRE récente.

La PA est rarement la manifestation inaugurale d'une tumeur du pancréas ou du carrefour biliopancréatique; 5 à 7 % de ces tumeurs, d'après la littérature, se présentent avec un tableau de PA (30-32). Il est important d'en tenir

compte dans l'espoir de faire un diagnostic précoce d'une tumeur souvent détectée trop tard.

Environ 10 % de la population présentent des anomalies anatomiques du système bilio-pancréatique prédisposant aux PA. Parmi elles, le pancréas divisum est l'anomalie la plus fréquente mais son rôle étiologique reste controversé. Actuellement, la cholangio-IRM est l'examen non invasif de choix pour objectiver ces anomalies congénitales (33).

*Vascularites.*— Elles peuvent parfois être en cause, provoquant des poussées récidivantes de PA (31).

*Maladies héréditaires.*— Il s'agit plutôt de poussées aiguës sur un terrain de pancréatite chronique. C'est le cas de la mucoviscidose ou des pancréatites familiales (34). Quand des poussées récidivantes de pancréatite aiguë surviennent sans cause apparente chez un patient de moins de 40 ans, une recherche génétique est recommandée (31).

*Hypoxie.*— C'est une cause probable et peut-être même fréquente de PA, mais son rôle est difficile à prouver. Elle pourrait expliquer certains cas de PA découverts à l'autopsie chez les patients décédés en réanimation. Les travaux de Warshaw et coll. ont démontré depuis longtemps la grande susceptibilité du pancréas à l'hypoperfusion et ses lésions d'ischémie (35). Les autopsies de patients décédés après un choc hypovolémique présentent une incidence de 50 % de lésions pancréatiques majeures (35). En outre, on peut rencontrer dans les pancréatites expérimentales, des événements similaires à ceux qui sont observés dans d'autres organes après une séquence ischémie-reperfusion (36). Cause de PA dans certains cas, ces désordres microcirculatoires pourraient constituer des facteurs aggravants dans les pancréatites d'étiologie connue.

*Pancréatites aiguës idiopathiques.*— C'est un diagnostic d'exclusion qui pourrait en fait résulter parfois d'un dysfonctionnement du sphincter d'Oddi ou de la migration de cristaux ou de microlithiases biliaires; il peut y avoir intérêt dans certains cas récidivants de faire une manométrie du sphincter du cholédoque et du Wirsung et de rechercher au niveau de la bile les cristaux de cholestérol, le temps de nucléation du cholestérol et les cristaux de bilirubinate (37, 38).

## LA PRÉDICTION DE LA SÉVÉRITÉ

### A. LES ÉVOLUTIONS POSSIBLES DE LA PANCRÉATITE AIGÜE

La pancréatite aiguë est une maladie potentiellement grave avec une mortalité globale de 3

à 10 % (39, 40). La forme sévère nécrosante est heureusement la moins fréquente (20 % des cas), mais dans cette éventualité les taux de mortalité s'élèvent à 15, voire 25 % (41, 42). La nécrose stérile comporte un risque de mortalité d'environ 10 % qui augmente à 19 % si une complication majeure se produit (1, 43). La nécrose stérile peut conduire à une défaillance d'organes, dépendant de son extension et survenant surtout si la nécrose atteint plus de 50 % de la glande (44). La complication locale la plus à craindre est l'infection de la nécrose, une complication fréquente (40 à 71 %) et redoutable (mortalité 25 %) (38, 45). L'infection de la nécrose glandulaire est généralement observée dans les 4 premières semaines, avec un pic à la deuxième semaine (46). Elle est notamment favorisée par deux facteurs : la présence et l'extension des nécroses intra- et extrapancréatiques et la durée de la maladie (42). Au moins dans un cas sur deux, la nécrose infectée se compliquera d'une défaillance d'un ou de plusieurs organes; d'abord et assez vite au niveau pulmonaire (47). Cette défaillance ("Organ failure ou Multiple Organ Failure (MOF)" dans la littérature anglosaxonne) est responsable de 80 % des décès dans la pancréatite aiguë (48, 49). Compte tenu de l'ampleur de cette réaction, la littérature anglosaxonne parle de "Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS)" (50).

#### B. LES DIFFÉRENTS MARQUEURS DE PRÉDICTION

Avec le développement d'unités de soins intensifs performantes, la prise en charge de la pancréatite aiguë a changé profondément. La détection précoce d'une évolution sévère est d'un intérêt primordial, voire vital, puisque des mesures efficaces de prévention des complications peuvent être prises très tôt au cours de la maladie. Nous disposons aujourd'hui d'un certain nombre de traitements curatifs. Différents marqueurs de sévérité sont à notre disposition tels que des critères cliniques et biologiques, des scores de gravité, des scores radiologiques et des nouveaux marqueurs comme les cytokines par exemple.

##### 1. L'examen clinique

A l'admission, l'examen clinique n'est pas très performant pour estimer la sévérité d'une pancréatite aiguë (51). Il faut se méfier d'une apparence rassurante et l'examen doit être rigoureux et complet; il servira à l'élaboration des scores cliniques de gravité et permettra de juger l'évolution. Certains auteurs ont fait remarquer l'importance du Body Mass Index (BMI) : un sujet avec un BMI de 25-30 et une PA nécro-

sante présente un risque accru de complications sévères. Au-delà de 30, le pronostic est sombre (mortalité estimée à 35 %) (52-54). Les signes cutanés de Cullen et Grey-Turner sont rarement observés (< 5 %), mais témoignent d'un pronostic très réservé (mortalité de plus de 30 %) (55). Il est important de dépister un infiltrat pulmonaire ou un épanchement pleural et de les confirmer à la radiographie du thorax. L'épanchement pleural, surtout bilatéral, est un facteur de morbidité et de mortalité accrues (56-58). On notera également l'iléus intestinal et son importance.

La surveillance attentive des deux premiers jours rend l'évaluation clinique de plus en plus efficace : 48 heures après le début des symptômes, sa valeur équivaut à celle du score de Ranson (sensibilité 82 %, spécificité 96 %) (59-61). On continuera à surveiller avant tout la pression artérielle, la fonction respiratoire, le pouls, la température et la diurèse.

##### 2. Le bilan biologique

Rappelons que ni le taux de la lipasémie ni celui de l'amylasémie ne reflètent la sévérité de la maladie (62, 63). Parmi les paramètres biologiques habituellement mesurés, seule la CRP semble posséder une certaine valeur prédictive de sévérité. Sa libération est induite par l'interleukine 6 et débute environ 24 heures après l'événement initial. Elle atteint son maximum après 72 heures. Une élévation au-dessus de 130 mg/l plaiderait en faveur d'une évolution sévère. Un taux inférieur à 150 mg/l à la 48<sup>e</sup> heure après l'admission, aurait une valeur prédictive négative de 94% (4, 64-68).

Les demandes de recherches biologiques seront orientées et suffisamment complètes pour pouvoir calculer les scores de gravité de la pancréatite.

##### 3. Les scores cliniques de gravité

Le score de Ranson présente deux formules de calculs selon l'étiologie éthylique ou non de la PA (69, 70) (tableaux I et II). Il est facile à établir et possède une sensibilité et une spécificité suffisantes pour l'évaluation de la maladie. Si à 48 heures son résultat est au-dessus de 2, il indique une évolution sévère avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 68 % (71). Son principal inconvénient réside dans le délai de 48 heures nécessaire pour le calcul complet. De plus, l'utilisation de l'un ou de l'autre mode de calcul nécessite un diagnostic étiologique préalable; son utilisation est donc rendue difficile dans les études prospectives.

Les scores de IMRIE et de GLASGOW ont également été établis pour la PA. Ils comptent 8

TABLEAU I. SCORE DE RANSON, PANCRÉATITE ALCOOLIQUE (69, 70).

A l'admission		A 48 heures	
Age	>55	Chute Hématocrite	>10 %
Globules blancs	>16.000/mm <sup>3</sup>	Augmentation de l'urée	>0,05 g/l > 5mg%
Glycémie (sujet non diabétique)	>2 g/l	Calcémie	<4 mEq/l
LDH	>350 U/l	pO <sub>2</sub>	<60 mmHg
TGO (ASAT)	>250 U/l	Excès de base	> 4 mEq/l
		Séquestration liquidienne	> 6l (estimée)

TABLEAU II. SCORE DE RANSON, PANCRÉATITE NON ALCOOLIQUE (69, 70).

A l'admission		A 48 heures	
Age	>70	Chute Hématocrite	>10 %
Globules blancs	>18.000/mm <sup>3</sup>	Augmentation de l'urée	>0,02 g/l > 2mg%
Glycémie (sujet non diabétique)	>2,2 g/l	Calcémie	<4 mEq/l
LDH	>400 U/l	pO <sub>2</sub>	<60 mmHg
TGO (ASAT)	>250 U/l	Excès de base	> 5 mEq/l
		Séquestration liquidienne	> 4l (estimée)

paramètres au lieu de 11 mais ils ne sont pas plus performants et ils sont moins employés (72).

Les scores plus complets APACHE-II et SAPS-II sont surtout utilisés en réanimation et ne sont évidemment pas spécifiques de la PA. Le score APACHE-II, très répandu dans le monde anglo-saxon se compose de 14 variables cliniques et biologiques associées à une évaluation de la comorbidité et l'âge (73). Un score au-dessus de 9 laisse envisager une évolution sévère avec une sensibilité de 71 à 78 % et une spécificité de 74 à 92 % (51, 72, 74). Le score APACHE-II peut être établi dès l'admission. Il est utilisable à tout moment (contrairement au score de Ranson) et il constitue une bonne mesure de l'évolution. Son usage est facilité par les réseaux informatiques (Internet). Le score APACHE-III qui semble prometteur est pour le moment peu utilisé, compte tenu du coût élevé du logiciel nécessaire (75). Le score SAPS-II, surtout répandu en France, présente une sensibilité d'environ 67 % et une spécificité d'environ 79 % (76).

#### Les scores radiologiques

Les progrès importants de l'imagerie médicale ont permis l'élaboration de scores de gravité basés sur les données tomodensitométriques. Il faut essentiellement évoquer le score établi par Balthazar dès 1985 (77). Selon l'étendue du processus inflammatoire extrapancréatique, 5 catégories sont décrites (de A à E). Depuis 1990, le score a été complété par l'indice de sévérité de Balthazar, tenant compte aussi de la nécrose du

TABLEAU III. L'INDICE DE SÉVÉRITÉ SELON BALTHAZAR ET COLL. (77).

Indice de sévérité	Mortalité	Morbidity
<3	3%	8%
4-6	6%	35%
7-10	17%	92%

parenchyme pancréatique (78). Celle-ci est caractérisée par le défaut de rehaussement après injection d'un produit de contraste (2). A l'aide de l'indice de sévérité, il est possible d'évaluer la morbidité ainsi que la mortalité (tableau III).

L'expérience a montré que pour apprécier au mieux l'importance de la nécrose du pancréas lui-même, il fallait attendre 48 à 72 heures après le début des symptômes pour réaliser la TDM (2, 19, 39). Cette notion est importante car les études ont montré que l'extension de la nécrose était un facteur primordial des complications de la PA (79).

#### Les nouveaux marqueurs

Au cours des dernières années, grâce à l'évolution de la biologie moléculaire, l'identification d'une multitude de phénomènes biochimiques est devenue possible. Non seulement les concepts de la physiopathologie de la pancréatite aiguë ont été profondément enrichis, mais également les possibilités d'un dépistage précoce de sévérité et de l'évolution biologique. C'est surtout les médiateurs inflammatoires qui ont fait l'objet de nombreuses études (81). Ces investigations suggèrent que l'activation et la migration des leucocytes sont déterminantes dans les complications locales et surtout systémiques de la PA.

#### Marqueurs de la réponse inflammatoire

L'activation des leucocytes provoque la sécrétion d'un grand nombre de médiateurs inflammatoires. L'interleukine 6 est une cytokine produite très tôt au cours de l'inflammation; elle atteint son maximum à 24 heures. Elle serait d'une excellente sensibilité pour la prédiction d'une évolution sévère (90 %) mais elle est peu disponible car le coût de sa détermination est élevé. Il en est de même pour l'interleukine 8 qui présente déjà un maximum à 12 heures (64, 65, 66, 82-91). Apparemment, un test par tigelette serait bientôt disponible (86).

Le dosage du TNF a déçu dans cette indication : quoique bien corrélé avec l'intensité de l'inflammation et d'apparition très précoce, sa production s'est montrée trop instable pour refléter correctement le cours de la maladie (92, 93). Cependant, l'utilisation de récepteurs solubles du TNF semble promettre une excellente distinction entre PA sévère ou non sévère (63, 64, 88, 94-96).

### Protéines de phase aiguë

Hormis la CRP, il convient de retenir essentiellement la procalcitonine. Il s'agit d'un propeptide de la calcitonine sécrété après activation des leucocytes. Stimulé par l'interleukine 6, son taux atteint son maximum après 12 heures. A l'admission du patient, la prédiction d'une défaillance d'organe ultérieure est possible avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 73 % (82, 83, 96). Le test semi-quantitatif par tigelette permet la détection d'une pancréatite aiguë sévère avec une sensibilité de 92 % et une spécificité de 84 % à 24 heures.

### Autres marqueurs de souffrance pancréatique

La phospholipase A2 reflète la sévérité dans les stades précoces. Pour le moment, elle est rarement mesurée en Europe (98-101).

La "Pancreatitis associated Proteine" sécrétée à chaque agression de l'organe ne semble pas avoir de corrélation avec la gravité (102). De plus, sa spécificité semble faible.

Le trypsinogène sérique et urinaire pourrait devenir un test de routine. Mesuré dans les urines, il présente une valeur prédictive élevée à l'admission (sensibilité 62 %, spécificité 87 %). Le test est également disponible en tigelette (104, 105). Il pourrait compléter les examens en urgence pour affirmer le diagnostic de pancréatite, car il possède une valeur prédictive négative de 99 % (2).

L'élastase des polynucléaires a une très bonne VPP avec un maximum à 24 heures; la performance serait proche de celle du IL-6. Les difficultés techniques du système de prélèvement rendent cependant encore difficile son application en routine (106-110).

### Peptides d'activation

Parmi les peptides d'activation libérés abondamment lors d'une poussée de pancréatite, c'est essentiellement le Peptide de l'activation du trypsinogène (TAP) qui a été étudié depuis plus de 10 ans. Effectivement, il semble être un bon marqueur de sévérité (sensibilité 80 %, spécificité 90 %) (111). Son avantage principal est son apparition précoce; dans une étude expérimentale sur le rat, il a été décelé 15 minutes après l'induction de la pancréatite (112). La recherche doit se faire tôt dans l'évolution en raison de l'élimination rapide de la molécule (113). Il permet la prédiction d'une pancréatite sévère et la survenue d'une infection (114).

Il a été proposé d'ajouter le dosage du Peptide de l'activation de la 1-phospholipaseA2 (115).

Apparemment, le Peptide de l'activation de la carboxypeptidase (CAPAP) présente les mêmes qualités que le TAP avec l'avantage d'une présence plus longue dans les urines et dans le sang. Néanmoins, la prédiction de complications systémiques ne semble pas fiable (116-118).

Si les études récentes s'avèrent concluantes, ces marqueurs pourraient s'ajouter aux examens complémentaires disponibles. Nécessitant un laboratoire d'immunobiologie, leur grand inconvénient reste la disponibilité limitée et le coût élevé.

### CONCLUSION

1. Le diagnostic de pancréatite aiguë est basé sur les douleurs abdominales typiques et sur l'élévation de la lipasémie au-dessus de trois fois la valeur normale.

2. Le diagnostic étiologique précoce est important, en vue d'un traitement adapté, notamment en cas de pancréatite biliaire.

3. Les éléments prédictifs de sévérité et des complications sont en recherche constante. Le calcul d'un risque individuel précoce de sévérité n'est pas possible actuellement et la solution optimale reste la combinaison de plusieurs systèmes d'analyse.

4. Dans les 24 heures après l'admission, l'impression clinique est prédictive dans 50 % des cas seulement. Le score de Ranson n'est obtenu qu'après 48 heures et c'est après ce délai également que le scanner est le plus performant pour démontrer la nécrose pancréatique. Dans l'intervalle, on conseille donc un suivi médical attentif et le calcul répété du score APACHE II. Dans l'avenir, les nouveaux marqueurs, cités dans cet article, permettront sans doute de prédire plus tôt la sévérité de la pancréatite et de détecter plus tôt ses complications.

### RÉFÉRENCES

- Bradley III EL.— A clinically based classification system for acute pancreatitis. *Arch Surg*, 1993, **128**, 586-590.
- Conférence de consensus.— Pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol*, 2001, **25**, 1-11.
- Dörner.— *Klinische Chemie*. Enke, Stuttgart, 1992, 130-142.
- Gumaste VV, Roditis N, Mehta D, et al.— Serum lipase levels in nonpancreatic abdominal pain versus acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1993, **88**, 2051-2055.
- Rünzi M.— Die klinisch inapparente Pankreasenzymrhöhung : Was ist diagnostisch und therapeutisch erforderlich ? *Dtsch Med Wochschr*, 2001, **126**, S87-S89.
- Foitzik T, Bassi DG, Schmidt J, et al.— Intravenous contrast medium accentuates the severity of acute necro-

- tizing pancreatitis in the rat. *Gastroenterology*, 1994, **106**, 207-214.
7. Schmidt J, Hotz HG, Foitzik T, et al.— Intravenous contrast medium aggravates the impairment of pancreatic microcirculation in necrotizing microcirculation in the rat. *Ann Surg*, 1995, 257-264.
  8. Carmona R, Suazo J, Bezaury P.— Even a non-dynamic computed tomography could worsen the clinical course in mild acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1997 (suppl), A432.
  9. Galley H F.— Can acute renal failure be prevented? *J R Coll Surg Edinb*, 2000, **45**, 44-50.
  10. Rizzato G.— Strange but true: acetylcysteine protects against kidney damage caused by iodized contrast media. *Radiol Med (Torino)*, 2001, **101**, 287-289.
  11. Bulava A, Skvarilova M, Marek O, et al.— Electrocardiographic changes in patients with acute pancreatitis. Case report and review of the literature. *Vnitř Lek*, 2001, **47**, 407-410.
  12. Tenner S, Dubner H, Steinberg W.— Predicting gallstone pancreatitis with laboratory parameters: A meta-analysis. *Am J Gastroenterol*, 1994, **89**, 1863-1866.
  13. Chwistek M, Roberts I, Amoateng-Adjepong Y.— Gallstone pancreatitis: a community teaching hospital experience. *J Clin Gastroenterol*, 2001, **33**, 41-44.
  14. Neoptolemos JP, Carr-Locke DL, London N, et al.— ERCP findings and the role of endoscopic sphincterotomy in acute gallstone pancreatitis. *Br J Surg*, 1988, **75**, 954-960.
  15. Fan ST, Lai EC, Mok FP, et al.— Early treatment of acute biliary pancreatitis by endoscopic papillotomy. *N Engl J Med*, 1993, **328**, 228-232.
  16. Nowak A, Marek TA, Nowakowska-Dulawa E, et al.— Biliary pancreatitis needs endoscopic retrograde cholangiopancreatography with endoscopic sphincterotomy for cure. *Endoscopy*, 1998, **30**, A256-A259
  17. Brisbois D, Plomteux O, Nchimi A, et al.— Value of MRCP for detection of choledocholithiasis in symptomatic patients: one-year experience with a standardized high resolution breath-hold technique. *JBR-BTR*, 2001, **84**, 258-261.
  18. Sharma VK, Howden CW.— Metaanalysis of randomized controlled trials of endoscopic retrograde cholangiography and endoscopic sphincterotomy for the treatment of acute biliary pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1999, **94**, 3211-3214.
  19. Dancygier H.— *Gastroentérologie et hépatologie*. Maloine, Paris, 2000, 151.
  20. Keaveny AP, Karasik MS, et al.— Hepatobiliary and pancreatic infections in AIDS: Part II. *AIDS Patient Care STDS*, 1998, **12**, 451-456.
  21. Murthy UK, Degregorio F, Oaztes RP, et al.— Hyperamylasemia in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1992, **87**, 332-336.
  22. Cappell MS, Marks M.— Acute pancreatitis in HIV-positive patients: a case control study of 144 patients. *Am J Med*, 1995, **98**, 243-247.
  23. Kapemba MS, Fleming SC, Griffin GE, et al.— Spectrum of pancreatic disorders in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Gastroenterol*, 1990, **85**, 475-478.
  24. Torre D, Montanari M, Fiori GP.— HIV and the pancreas. *Lancet*, 1987, II, 1212.
  25. Baskerville A, Ramsay AD, Millward-Sadler GH, et al.— Chronic pancreatitis and biliary fibrosis with cryptosporidiasis in Simian AIDS. *J Comp Path*, 1991, **105**, 415-421.
  26. Barthet M, Chauveau E, Bonnet E, et al.— Pancreatic ductal changes in HIV patients. *Gastrointest Endosc*, 1997, **45**, 59-63.
  27. Mofredj A, Laribi K, Delcenserie R, et al.— Acute pancreatitis and pancreatic reactions due to salmonella. A study of 6 cases. *Gastroenterol Clin Biol*, 2002, **26**, 88-92.
  28. Sepowitz AH, Chien S, Smith FR.— Effects of lipoproteins on plasma viscosity. *Atherosclerosis*, 1981, **38**, 89-95.
  29. Chebli JM, de Souza AF, de Paulo GA, et al.— Hyperlipemic pancreatitis: clinical course. *Arq Gastroenterol*, 1999, **36**, 4-9.
  30. Binmoeller K, Soehendra N.— Endoscopic therapy of ampullary adenomas. *Gastrointest Endosc*, 1993, **39**, 127-131.
  31. Ohte Y, Nagakawa T, Akiyama T, et al.— The “ductectatic” variant of mucinous cystic neoplasm of the pancreas: clinical and radiological studies of seven cases. *Am J Gastroenterol*, 1992, **87**, 300-304.
  32. Lichtenstein DR, Carr-Locke DL.— Mucin secreting tumors of the pancreas. *Gastroenterol Clin North Am*, 1995, **5**, 237-258.
  33. Lehman GA, Sherman S.— Aetiologies of relapsing pancreatitis, in Testoni PA, Tittobello A Ed, *Endoscopy in pancreatic diseases: Diagnosis and therapy*. Mosby-Wolfe, Chicago, 1997, 3-8.
  34. Steinberg W, Tenner S.— Acute pancreatitis. *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1198
  35. Warshaw AL, O'Hara PJ.— Susceptibility of the pancreas to ischemic injury in shock. *Ann Surg*, 1978, **188**, 197.
  36. Toyama MT, Lewis MPN, Kusske AM, et al.— Ischaemia-reperfusion mechanisms in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1996, **31** (Suppl 219), 20.
  37. Ros E, Navarros C, Bru C et al.— Occult microlithiasis in idiopathic acute pancreatitis: prevention of relapses by cholecystectomy or ursodesoxycholic acid therapy. *Gastroenterology*, 1991, **101**, 1701-1709.
  38. Buscail L, Escourrou J, Delvaux M, et al.— Microscopic examination of bile directly collected during endoscopic cannulation of the papilla. Utility in patients with suspected microlithiasis. *Dig Dis Sci*, 1992, **37**, 116-120.
  39. Banks PA.— Practice guidelines in acute pancreatitis. *AJG*, 1996, **92**, 377-386.
  40. Allardyce DB.— Incidence of necrotizing pancreatitis and factors related to mortality. *Am J Surg*, 1987, **154**, 295-299.
  41. Bradley EL III, Allen K.— A prospective longitudinal study of observation versus surgical intervention in the management of necrotizing pancreatitis. *Am J Surg*, 1991, **161**, 19-25.
  42. Isenmann R, Rau B, Zoellner U, et al.— Management of patients with extended pancreatic necrosis. *Pancreatology*, 2001, **1**, 63-68.
  43. Karimgani I, Porter KA, Langevin RE, et al.— Prognostic factors in sterile pancreatic necrosis. *Gastroenterology*, 1992, **103**, 1636-1640.
  44. Isenmann R, Rau B, Beger HG.— Bacterial infection and extent of necrosis are determinants of organ failure in patients with acute necrotizing pancreatitis. *Brit J Surg*, 1999, **86**, 1020-1024.
  45. Rau B, Uhl W, Büchler M, et al.— Surgical treatment of infected necrosis. *World J Surg*, 1997, **21**, 155-161.

46. Iseemann R, Büchler MW, Uhl W, et al.— Pancreatic necrosis : An early finding in severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 1993, **8**, 385-361.
47. Tenner S, Sica G, Hughes M, et al.— Relationship of necrosis to organ failure in severe acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1997, **113**, 899-903.
48. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, et al.— Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1999, **25**, 195-210.
49. McFadden DW.— Organ failure and multiple organ system failure in pancreatitis. *Pancreas*, 1991, **6** (Suppl 1), S37-S43.
50. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference.— Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992, **20**, 864-876.
51. Wilson D, Heath DI, Imrie CW.— Prediction of outcome in acute pancreatitis : a comparative study of APACHE II, clinical assessment and multiple factor scoring systems. *Br J Surg*, 1990, **77**, 1260-1264.
52. Lankisch PG, Schirren CA.— Increased body weight as a prognostic parameter for complications in the course of acute pancreatitis. *Pancreas*, 1990, **5**, 626-629.
53. Poter KA, Banks, PA : Obesity as a predictor of severity in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1991, **10**, 247-252.
54. Funbell IC, Bornman PC, Weakley SP, et al.— Obesity : an important prognostic factor in acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1993, **80**, 484-486.
55. Dickson AP, Imrie CW.— The incidence and prognosis of body wall ecchymosis in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet*, 1984, **159**, 343-347.
56. Talamini G, Bassi C, Falconi M, et al.— Risk of death from acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1996, **19**, 15-24.
57. Pezzilli R, Billi P, Baraket P.— Peripheral leukocyte count and chest X-ray in the early assessment of the severity of acute pancreatitis. *Digestion*, 1996, **57**, 25-32.
58. Talamini G, Uomo G, Pezzilli R, et al.— Renal function and chest X-rays in the assessment of 539 acute pancreatitis patients. *Gut*, 1997, **41**, A136.
59. McMahon MJ, Playforth MJ, Pickford IR.— A comparative study of methods for the prediction of severity of attacks of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1980, **69**, 29-32.
60. Corfield AP, Cooper MJ, Williamson RCN, et al.— Prediction of severity in acute pancreatitis : a prospective comparison of three prognostic indices. *Lancet*, 1985, **II**, 403-406.
61. Heath DI, Imrie CW.— The Hong Kong criteria and severity prediction in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1994, **15**, 1-7.
62. Ranson JHC, Rifkind KM, Roses DF, et al.— Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynaecol Obstet*, 1984, **159**, 343-347.
63. Blamey SL, Imrie CW, O'Neill J, et al.— Prognostic factors in acute pancreatitis. *Gut*, 1984, **25**, 1340-1346.
64. Pezzilli R, Billi P, Miniero R, et al.— Serum interleukin 6, interleukin 8 and alpha 2 microglobulin in early assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with C reactive protein. *Dig Dis Sci*, 1995, **40**, 2341-2348.
65. Leser HG, Gross H, Scheibenbogen C, et al.— Elevation of interleukin 6 concentrations precedes acute phase response and reflects severity in acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1991, **101**, 782-785.
66. Heath DI, Cruikshank A, Gudgeon M, et al.— Role of interleukin 6 in mediating the acute phase protein response and potential as an early means of severity assessment in acute pancreatitis. *Gut*, 1993, **34**, 41-45.
67. De Beaux AC, Goldie AS, Ross JA, et al.— Serum concentration of inflammatory mediators related to organ failure with acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1996, **83**, 349-353.
68. Gross V, Schölmerich J, Leser HG, et al.— Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute phase protein C reactive protein, alpha 1 antitrypsin and protease inhibitor alpha 2 macroglobulin. *Dig Dis Sci*, 1990, **35**, 97-105.
69. Ranson HJC, et al.— Prognostic signs and the role of operative management in acute pancreatitis. *Surg Gynecol Obstet*, 1974, **139**, 69-81.
70. Ranson HJC.— The timing of biliary surgery in acute pancreatitis. *Ann Surg*, 1979, **189**, 654-662.
71. Larvin M, McMahon MJ.— Apache-II score for assessment and monitoring of acute pancreatitis. *Lancet*, 1989, **II**, 201-205.
72. Osvaldt AB, Viero P, Borges da Costa MS.— Evaluation of Ranson, Glasgow, APACHE-II, and APACHE-O criteria to predict severity in acute biliary pancreatitis. *Int Surg*, 2001, **86**, 158-161.
73. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al.— APACHE II : a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985, **13**, 818-829.
74. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ, et al.— Evaluation of the clinical usefulness of APACHE II and SAPS systems in the initial prognostic classification of acute pancreatitis: a multicenter study. *Pancreas*, 1993, **8**, 682-686.
75. Ledoux D, Canivet JL, Damas P.— Les scores de gravité aux soins intensifs. Description, utilisation et potentialités. *Rev Med Liège*, 2001, **56**, 427-430.
76. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier E.— A new simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European / North American multicenter study. *JAMA*, 1993, **270**, 2957-2963.
77. Balthazar EJ, Ranson JH, Naidich DP, et al.— Acute pancreatitis : prognostic value of CT. *Radiology*, 1985, **156**, 767-772.
78. Balthazar EJ, Robinson DL, Megibow AJ, et al.— Acute pancreatitis : value of CT in establishing a diagnosis. *Radiology*, 1990, **174**, 331-336.
79. Beger HG, Kunz R, Bittner R, et al.— Prognostic criteria in necrotizing pancreatitis, in Beger HG, Büchler M (Ed), *Acute pancreatitis*. Springer, Berlin, 187, 198-200.
80. Schölmerich J.— Interleukins in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1996, **31**, 37-42.
81. Rinderknecht H.— Fatal pancreatitis, a consequence of excessive leucocyte stimulation. *Int J Pancreatol*, 1988, **3**, 105-112.
82. Bertsch T, Richter A, Hofheinz H et al.— Procalcitonin. Ein neuer Marker für die Akute-Phase-Reaktion bei akuter Pankreatitis. *Langenbecks Arch Chir*, 1997, **382**, 367-372.
83. Mandi Y, Farkas G, Takacs T, et al.— Diagnostic relevance of procalcitonin, IL-6 and sICAM-1 in the prediction of infected necrosis in acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 2000, **28**, 41-49.
84. Gross H, Leser HG, Anderson RM, et al.— Interleukin-8 and neutrophil activation in acute pancreatitis. *Eur J Clin Invest*, 1992, **22**, 200-203.

85. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE, et al.— Role of interleukin 6 in acute pancreatitis. *Gut*, 1992, **33**, 1264-1267.
86. Rau B, Steinbach G, Mayer J, et al.— The role of interleukin-8 in the severity assessment of septic complications in necrotizing pancreatitis. *Digestion*, 1997, **58** (Suppl 2), 11.
87. Curley PJ, McMahon MJ, Lancaster F et al.— Reduction in circulating levels of CD4-positive lymphocytes in acute pancreatitis: relationship to endotoxin, interleukin 6 and disease severity. *Br J Surg*, 1993, **80**, 1312-1315
88. Viedma JA, Perez-Mateo M, Dominguez JE et al.— Role of interleukin-6 in acute pancreatitis. Comparison with C-reactive protein and phospholipase A. *Gut*, 1992, **33**, 1264-1267.
89. Berney T, Gasche Y, Robert J et al.— Serum profiles of interleukin-6, interleukin-8, and interleukin-10 in patients with severe and mild acute pancreatitis. *Pancreas*, 1999, **18**, 371-377.
90. Bertsch T, Aufenanger J.— Interleukin-6 and phospholipase A2 isoenzymes during acute pancreatitis. *Pancreas*, 1998, **16**, 557-558.
91. Cromwell O, Hamid Q, Corrigan C, et al.— Expression and generation of interleukin-8, interleukin-6 and granulocyte-macrophage colony stimulating factor by bronchial epithelial cells and enhancement by IL-1 beta and tumor necrosis factor-alpha. *Immunology*, 1992, **77**, 330-337.
92. Grewal HP, Koth M, El-Din AM, et al.— Induction of tumor necrosis factor in severe acute pancreatitis and its subsequent reduction after hepatic passage. *Surgery*, 1994, **115**, 213-221.
93. Paaianen H, Laato M, Jaakkola M, et al.— Serum tumor necrosis factor compared with C-reactive protein in the early assessment of severity of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 1995, **82**, 271-273.
94. Miura M, Endo S, Kaku LL, et al.— Plasma type II phospholipase A2 levels in patients with acute pancreatitis. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol*, 2001, **109**, 159-164.
95. Messmann H, Grüne S, Sitter-Heinisch A, et al.— TNF and TNF receptors p55 and p75 in acute mild and severe pancreatitis. *Gastroenterology*, 1997, **112**, A464.
96. Kylänpää-Back ML, Takala A, Kempainen EA, et al.— Procalcitonin, soluble interleukin-2 receptor, and soluble E-selectin in predicting the severity of acute pancreatitis. *Crit Care Med*, 2001, **29**, 63-6
97. Kylänpää-Bäck ML, Takala A, Kempainen E, et al.— Procalcitonin strip test in the early detection of severe acute pancreatitis. *Brit J Surg*, 2001, **88**, 1-6
98. Hietaranta A, Kempainen E, Puolakkainen P, et al.— Extracellular phospholipases A2 in relation to systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and systemic complications in severe acute pancreatitis. *Pancreas*, 1999, **18**, 385-39.
99. Nevalainen TJ.— The role of phospholipase A in acute pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1980, **15**, 641-650
100. Büchler M, Malfertheiner P, Schädlich H, et al.— Role of phospholipase A2 in human acute pancreatitis. *Gastroenterology*, 1989, **97**, 1521-1526.
101. Bird NC, Goodman AJ, Johnson Ag.— Serum phospholipase A2 activity in acute pancreatitis : an early guide to severity. *Br J Surg*, 1989, **76**, 731-732.
102. Pezzilli R, Billi P, Migliori M, et al.— Clinical value of pancreatitis associated protein in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol*, 1997, **92**, 1887-1890.
103. Polanec J, Pavelic ZP, Krizman II, et al.— Low serum pancreatitis-associated protein does not exclude complications in mild acute pancreatitis. *Pathol Oncol Res*, 1997, **3**, 30-33.
104. Sainio V, Puolakkainen P, Kempainen E, et al.— Serum trypsinogen-2 in the prediction of outcome in acute necrotizing pancreatitis. *Scand J Gastroenterol*, 1996, **31**, 818-824.
105. Lempinen M, Kylanpaa-Back ML, Stenman UH, et al.— Predicting the severity of acute pancreatitis by rapid measurement of trypsinogen-2 in urine. *Clin Chem*, 2001, **47**, 2103-2107.
106. Uhl W, Buchler M, Malfertheiner P, et al.— PMN-elastase in comparison with CRP, antiproteases, and LDH as indicators of necrosis in human acute pancreatitis. *Pancreas*, 1991, **6**, 253-259.
107. Dominguez-Munoz JE, Carballo F, Garcia MJ.— Clinical usefulness of polymorphonuclear elastase in predicting the severity of acute pancreatitis : results of a multicentre study. *Br J Surg*, 1991, **78**, 1230-1234.
108. Buchler M, Malfertheiner P, Uhl W, et al.— Diagnostic and prognostic value of serum elastase I in acute pancreatitis. *Klin Wochenschr*, 1986, **64**, 1186-1191.
109. Gross V, Scholmerich J, Leser HG et al.— Granulocyte elastase in assessment of severity of acute pancreatitis. Comparison with acute-phase proteins, C-reactive protein, alpha 1-antitrypsin, and protease inhibitor alpha 2-macroglobulin. *Dig Dis Sci*, 1990, **35**, 97-105.
110. Ikei S, Ogawa M, Yamaguchi Y.— Blood concentrations of polymorphonuclear leucocyte elastase and interleukin-6 are indicators for the occurrence of multiple organ failures at the early stage of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol*, 1998, **13**, 1274-1283.
111. Gudgeon AM, Heath DI, Hurley P, et al.—Trypsinogen activation peptides assay in the early prediction of severity of acute pancreatitis. *Lancet*, 1990, **335**, 4-8.
112. Hofbauer B, Saluja AK, Lerch MM, et al.— Intra-acinar cell activation of trypsinogen during caerulein-induced pancreatitis in rats. *Am J Physiol*, 1998, **275**, G352-262.
113. Tenner S, Fernandez-del Castillo C, Warshaw A, et al.— Urinary trypsinogen activation peptide (TAP) predicts severity in patients with acute pancreatitis. *Int J Pancreatol*, 1997, **21**, 105-110.
114. Mayer JM, Rau B, Siech M, et al.— Local and systemic zymogen activation in human acute pancreatitis. *Digestion*, 2000, **62**, 164-170
115. Beechey Newman N, Rae D, Sumar N, et al.—Stratification of severity in acute pancreatitis by assay of trypsinogen and 1-prophospholipase A2 activation peptides. *Digestion*, 1995, **56**, 271.
116. Heath DI, Cruickshank A, Gudgeon AM, et al.— The relationship between pancreatic enzyme release and activation and the acute-phase protein response in patients with acute pancreatitis. *Pancreas*, 1995, **10**, 347-353.
117. Appelros S, Thim L, Borgstrom A.— Activation peptide of carboxypeptidase B in serum and urine in acute pancreatitis. *Gut*, 1998, **42**, 97-102.
118. Appelros S, Petersson U, Toh S, et al.— Activation peptide of carboxypeptidase B and anionic trypsinogen as early predictors of the severity of acute pancreatitis. *Br J Surg*, 2001, **88**, 216-221.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. A. Dietze, Service de Gastroentérologie, CHU Brugmann, Place A. van Gehuchten 4, 1020 Bruxelles.