

# Diagnostic de la pancréatite chronique débutante

MODULE 3

Louis BUSCAIL

Gastroentérologie et Nutrition, CHU Rangueil, 1 av. Jean Poulhès, 31403 Toulouse Cedex 4.

## TABLE DES MATIÈRES

### DÉFINITION DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE DÉBUTANTE

#### CIRCONSTANCES DE DIAGNOSTIC

- La douleur pancréatique
- Les complications

#### DIAGNOSTIC POSITIF

- Le terrain
- La biologie
- Le cliché de l'abdomen sans préparation
- Echographie et tomodensitométrie abdominales
- L'opacification rétrograde per-endoscopique des voies bilio-pancréatiques (CPRE)
- L'échoendoscopie
- Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique
- Tests fonctionnels pancréatiques
- Critères diagnostiques

#### DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

- Cancer pancréatique
- Tumeurs intracanales papillaires mucineuses
- Affections douloureuses abdominales

#### CONCLUSION

## Définition de la pancréatite chronique calcifiante débutante

Les pancréatites chroniques (PC) calcifiantes (PCC) sont constituées de lésions inflammatoires chroniques du parenchyme pancréatique avec bouchons protéiques calcifiés ou non au sein de canaux dilatés. Ces lésions inflammatoires évoluent vers la fibrose avec destruction du parenchyme exocrine puis, à un stade plus tardif, endocrine. En Occident, l'alcool est la cause de 60 à 90 % des PCC. La pancréatotoxicité de l'alcool est dose-dépendante. Pour apparaître, elle nécessite une consommation chronique d'alcool prolongée allant de 15 à 19 ans, cette durée

#### ABRÉVIATIONS

PC	: pancréatite chronique
PCC	: pancréatite chronique calcifiante
PA	: pancréatite aiguë
CPRE	: cholangio-pancréatographie rétrograde par voie endoscopique
EE	: échoendoscopie
CPRM	: cholangio-pancréatographie par résonance magnétique

## CONTENTS

### Diagnosis of early chronic pancreatitis

### DEFINITION OF THE EARLY CHRONIC CALCIFYING PANCREATITIS

#### CIRCUMSTANCES FOR DIAGNOSIS

- Pancreatic pain
- Complications

#### POSITIVE DIAGNOSIS

- Context
- Biology
- Abdominal plain film
- External ultrasound and computed tomography
- ERCP
- Endoscopic ultrasound
- MR pancreatography
- Pancreatic function tests
- Diagnostic criteria

#### AETIOLOGIC DIAGNOSIS

#### DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

- Pancreatic cancer
- IPMT
- Abdominal painful diseases

#### PRACTICAL CONCLUSIONS

étant inférieure chez la femme (13 ans en moyenne). Les premiers signes de la PCC alcoolique surviennent entre 36 et 44 ans avec une nette prédominance masculine (86 à 95 %) [1, 2]. La PC est une affection évoluant sur une période de 15 à 20 ans. Les premières années sont surtout marquées par des manifestations douloureuses et des complications aiguës. Au cours des 5 premières années, outre les douleurs chroniques présentes chez 80 % des malades, surviennent et récidivent les pancréatites aiguës (PA). La fréquence des pseudo-kystes (surtout nécrotiques) et de la compression de la voie biliaire principale augmente. Ces deux dernières complications surviennent encore entre les 5<sup>es</sup> et 10<sup>es</sup> années d'évolution au cours desquelles les PA deviennent rares. La fréquence des phénomènes douloureux est moindre. Ces derniers disparaissent au delà de la dixième année et ce, au fur et à mesure que le pancréas se remplit de calculs calcifiés et se fibrose. De ce fait, après 15 ans d'évolution, le diabète et l'insuffisance pancréatite exocrine prédominent [1-7].

On pourra donc définir la PCC débutante comme une maladie évoluant depuis moins de 5 ans pour laquelle les phénomènes douloureux et les complications prédominent au plan clinique alors que les lésions anatomiques sont encore peu

évoluées. Ceci rend compte de la faible prévalence des calcifications, de l'insuffisance exocrine et endocrine et surtout des difficultés du diagnostic morphologique. Ce dernier point fait un des intérêts de ce chapitre.

## Circonstances de diagnostic

### La douleur pancréatique

La manifestation la plus commune de la PC est la douleur pancréatique. Elle évolue par crises déclenchées par la consommation excessive d'alcool ou un repas riche en graisses. Le syndrome douloureux, souvent épigastrique, dure plusieurs heures à plusieurs jours, il est calmé par l'antéflexion du tronc et interdit toute alimentation. L'intervalle entre les crises est varié, allant de quelques semaines à quelques mois, voire plusieurs années. Cinq ans après le début clinique, 85 % des malades ne ressentent plus de douleurs. L'amaigrissement est fréquent au cours des périodes douloureuses. Le poids retourne à la normale entre les crises.

### Les complications

#### LA PANCRÉATITE AIGÜE

Il s'agit d'un mode fréquente de révélation de la PCC. La probabilité de survenue de la PA est de 40 à 50 % dans les cinq premières années d'évolution de la PC alcoolique [1, 3]. Elle peut elle-même se compliquer avec toutes les conséquences locales et générales de ces formes compliquées.

#### LES KYSTES ET PSEUDO-KYSTES

Ils compliquent 20 à 40 % des PCC. Les pseudo-kystes peuvent se former dans les suites d'une poussée aiguë. Il s'agit alors de pseudo-kystes nécrotiques qui compliquent 25 à 35 % des PA alcooliques. Les pseudo-kystes peuvent évoluer vers la stabilisation, la régression (un tiers des cas) ou une complication [8-10]. Il peut s'agir de kystes dits « par rétention » quand ils se développent en amont d'un obstacle canalaire (bouchon protéique, calcul ou sténose fibreuse). Ils peuvent être diagnostiqués devant une crise douloureuse ou au cours de la surveillance échographique ou radiologique de la maladie.

#### L'ICTÈRE

La compression de la voie biliaire principale survient chez 10 à 40 % des malades atteints de PCC, essentiellement dans les dix premières années d'évolution [1, 3]. Il est dû à une compression de la voie biliaire principale par une lésion kystique ou plus fréquemment une sténose cholédocienne basse au sein de la sclérose du parenchyme pancréatique [11, 12]. Il est de type rétionnel, généralement sans fièvre, mais il peut aussi exister par une angiocholite.

#### LES ÉPANCHEMENTS

Il s'agit d'épanchements des séreuses récidivants riches en amylase et en protéines à type d'ascite pancréatique, de pleurésie, exceptionnellement de péricardite. Ils sont secondaires à une rupture de pseudo-kyste ou d'un canal pancréatique avec constitution d'une fistule.

#### LES HÉMORRAGIES DIGESTIVES

Elles s'observent dans 10 % des PC et ont plusieurs causes : ulcères gastro-duodénaux présents chez 5 à 15 % des malades,

wirsungorragie secondaire à une érosion vasculaire par un pseudo-kyste ou à la rupture d'un pseudo-anévrisme, rupture de varices cardio-tubérositaires conséquence de l'hypertension portale segmentaire induite par une compression ou une thrombose de l'axe spléno-portal.

#### LE DIABÈTE

Le risque global de troubles de la glycorégulation est de 25-30 % à cinq ans [1, 3, 4, 13].

## Diagnostic positif

### Le terrain

Chez un homme de la quarantaine, éthylique chronique, la survenue de phénomènes douloureux abdominaux, d'une PA ou la découverte d'un pseudo-kyste doit faire évoquer le diagnostic de PCC.

### La biologie

Outre les stigmates d'alcoolisme chronique, elle est normale en dehors des poussées de PA. Il faut tout de même rechercher un diabète, une cholestase (reflet d'une possible compression de la voie biliaire) ou des signes biologiques de dénutrition.

### Le cliché de l'abdomen sans préparation

Il recherche les calcifications qui ne sont pas systématiquement présentes à un stade de début de la PC (probabilité de survenue de 33 à 50 % dans les 5 premières années) [1, 3].

### Echographie et tomographie abdominales

Elles peuvent théoriquement détecter des anomalies parenchymateuses comme une augmentation de volume ou une atrophie, une irrégularité et une hétérogénéité localisées ou diffuse de la glande, des calcifications pancréatiques ou des kystes intra-pancréatiques, voire des anomalies canalaire (dilatations, irrégularités). En fait au début de la maladie, et donc à un stade non calcifié, ces anomalies sont mineures ou souvent non détectables par l'imagerie classique [6].

### L'opacification rétrograde per-endoscopique des voies bilio-pancréatiques (CPRE)

Elle permet un diagnostic de l'affection au début en montrant des irrégularités du calibre et/ou des dilatations des canaux pancréatiques secondaires et du canal principal. Les signes morphologiques obtenus par la CPRE au cours de la PC ont été classés en différents stades (de gravité croissante) en fonction de l'extension et de l'importance des lésions. La classification de Cambridge est la plus utilisée [14] (tableau I).

La PCC au début réalise souvent un stade 0 ou 1, plus rarement 2. La CPRE permet également d'objectiver la voie biliaire qui peut être sténosée : Il s'agit le plus souvent (2/3 des sténoses) d'un rétrécissement effilé, régulier, diffus longitudinal, du cholédoque rétro- ou intra-pancréatique avec ou sans dilatation de la voie biliaire sous-jacente. Dans près d'un tiers des cas, il s'agit d'un rétrécissement annulaire localisé « en sablier », medio-cholédocien, plus rarement d'un aspect de compression

**Tableau I.** – Classification de Cambridge des anomalies observées en CPRE en cas de pancréatite chronique [14].  
*Cambridge classification of ERCP abnormalities in patients with chronic pancreatitis [14].*

Terminologie	Canal pancréatique principal <sup>a</sup>	Canaux pancréatiques secondaires anormaux <sup>b</sup>	Autres anomalies
Normal (stade 0)	Normal <sup>c</sup>	Aucun	
Equivoque (stade 1)	Normal	Moins de 3	
Anomalies légères (stade 2)	Normal	3 ou plus	
Anomalies modérées (stade 3)	Anormal	Plus de 3	
Anomalies sévères (stade 4)	Anormal	Plus de 3	Cavité large (correspondant à des pseudo-kystes) ; Sténose ; Defects intracanalaires ; Dilatation importante ou irrégularité marquée.

<sup>a</sup> Le canal pancréatique principal est celui qui assure le drainage principal de la glande. En présence d'un pancréas divisum, il peut s'agir du canal pancréatique dorsal opacifié par la petite caroncule. <sup>b</sup> Un canal secondaire anormal est défini par un aspect raccourci et dont l'extrémité est dilatée « en boule ». <sup>c</sup> Le canal pancréatique principal normal se rétrécit progressivement de la tête vers la queue du pancréas. Son diamètre peut varier avec l'âge, le sexe, la taille et l'origine ethnique du malade. Le diamètre moyen du canal pancréatique principal est de 3,6, 2,7 et 1,6 mm, respectivement dans la tête, le corps et la queue du pancréas. La limite supérieure de la normale est proche de 6,5, 5 et 3 mm, respectivement dans les mêmes régions. Une sténose est définie comme un rétrécissement localisé mesurant moins de 5 mm de longueur.

extrinsèque latérale localisée (5 %) de la voie biliaire. Si la CPRE reste l'examen de référence, elle est toutefois supplantée actuellement par des techniques d'imagerie moins invasives telles que l'échoendoscopie (EE) ou la cholangiopancréatographie par résonance magnétique (CPRM). Elle est en revanche de plus en plus réservée à des fins thérapeutiques.

## L'échoendoscopie

Depuis près de dix ans, plusieurs études cliniques prospectives ont été menées afin de décrire les signes échoendoscopiques observés au cours de la PCC, ainsi que leur signification au plan anatomo-pathologique. Ce dernier élément est difficile à apprécier en l'absence de possibilité de vérification histologique dans la majorité des cas, compte-tenu de la bénignité de l'affection. Néanmoins, les signes ont été décrits de façon séparée par plusieurs équipes y compris la nôtre et un consensus est acquis pour l'existence de signes parenchymateux et canaux [15-17]. Au niveau du parenchyme, on observe une hétérogénéité avec alternance de plages hypoéchogènes et de travées hyperéchogènes (septa interlobulaires), ce qui fait parler parfois d'une majoration de la lobulation qui reste hétérogène. Il existe également des spots hyperéchogènes sans ou avec cônes d'ombre. Les spots sans cône d'ombre sont considérés par certains auteurs comme des calcifications débutantes. Les cavités hypoéchogènes de petite taille correspondent vraisemblablement à des pseudo-kystes par rétention. Une irrégularité des contours de la glande pancréatique qui apparaît nodulaire ou avec des pseudopodes a été également décrite [17, 18]. Enfin, un aspect hyperéchogène diffus est possible [15, 16]. Au plan canalaire, on observe une dilatation du canal principal (> 3 mm) dont la paroi est constamment hyperéchogène, une dilatation des canaux secondaires, une irrégularité du calibre du canal de Wirsung et la présence de foyers hyperéchogènes intracanalaires. Ces signes échoendoscopiques sont résumés et décrits dans le tableau II et la figure 1. Deux études multicentriques française et nord-américaine de concordance inter-observateurs ont enfin validé récemment certains de ces signes : hétérogénéité et aspect lobulaire du parenchyme, calcifications, augmentation du diamètre du canal principal avec parois hyperéchogènes, cavités kystiques [19, 20].

Les signes parenchymateux et canaux observés au cours de l'EE ont été comparés de façon prospective à ceux de la CPRE chez des malades ayant une PCC. Les résultats de ces études sont

résumés dans le tableau III. Quand les signes canaux visibles à la CPRE sont modérés ou sévères, l'EE est toujours pathologique. Cependant, à ces stades, le parenchyme est souvent calcifié. L'intérêt de l'EE réside dans le fait que, en cas de lésions canaux minimes ou équivoques à la CPRE, des signes parenchymateux et canaux sont présents à l'EE dans près de 70 % des cas [15-17]. En cas de suspicion clinique de PCC, dans une forme de début non calcifiée, l'EE est donc l'examen de choix car moins invasif que la CPRE. Nous avons évalué la valeur diagnostique de l'EE après un suivi à long terme de malades symptomatiques suspects de PCC débutante et dont le diagnostic a pu être ultérieurement établi. La valeur prédictive positive de l'EE a été estimée à 75 % quand des signes parenchymateux (hétérogénéité) et canaux (dilatation, parois hyperéchogènes) étaient présents de façon conjointe [21]. La spécificité des signes est élevée compte-tenu de la faible incidence des signes parenchymateux chez des malades asymptomatiques et non alcool-

**Tableau II.** – Principaux signes échoendoscopiques observés au cours de la pancréatite chronique calcifiante, ainsi que leur correspondance présumée en terme de lésions anatomo-pathologiques.

*Main features of chronic calcifying pancreatitis detected at endoscopic ultrasound and their corresponding pathologic lesions.*

Échoendoscopie	Anatomopathologie
<b>Signes parenchymateux</b>	
Hétérogénéité (localisée ou diffuse)	
Travées hyperéchogènes	⇒ Inflammation et Fibrose
Plages hypoéchogènes	
Aspect lobulé	
Foyers et spots hyperéchogènes	⇒ Calcifications
Cavités hypoéchogènes (< = 5mm)	⇒ Pseudokystes
<b>Signes canaux</b>	
Dilatation (> 3 mm)	⇒ Fibrose canalaire et péri-ductale
Parois hyperéchogènes	
Parois irrégulières	
Foyer hyperéchogène intracanalair	⇒ Lithiase pancréatique

(tableau établi d'après [17]).



**Fig. 1** – Coupe échocardiographique (appareil radial Olympus®) du pancréas (corps et queue) avec lésions de pancréatite chronique débutante (parenchyme hétérogène avec plages hypoéchogènes et septa hyperéchogènes, parois du canal de Wirsung hyperéchogènes).

*Endoscopic ultrasound view of the pancreas scanning body and tail (radial Olympus® probe) with lesions of early chronic pancreatitis: heterogeneous pattern of pancreatic parenchyma (hypoechoic foci and hyperechoic strands), hyperechoic and irregular aspects of the main pancreatic duct wall.*

ques [16, 18]. Ceci peut avoir un intérêt en cas de PA « *a priori* » idiopathique (appelée aussi nonA-nonB) chez un malade non alcoolique et chez qui l'EE pourra orienter vers le diagnostic de PCC d'une autre origine [22].

### Cholangio-pancréatographie par résonance magnétique

La CPRM est une méthode non invasive permettant l'exploration des voies biliaires et pancréatiques après coupes frontales et frontales obliques avec la séquence HASTE ainsi qu'une étude du parenchyme pancréatique avec des coupes axiales. Elle permet de bien visualiser les anomalies canalaire et parenchymateuses précédemment décrites [23]. Même si ses performances et sa place réelle ne sont pas totalement définies, il s'agit d'une méthode d'avenir à condition de disposer de machines récentes, maniées par des opérateurs entraînés. Certaines équipes ont même proposé une évaluation fonctionnelle de la sécrétion pancréatique en couplant la CPRM avec une injection de sécrétine [24].

**Tableau III.** – Fréquence des signes échocardiographiques au cours de la pancréatite chronique en relation avec les stades radiologiques déterminés par la CPRE (stades de Cambridge) chez des malades symptomatiques atteints d'une pancréatite chronique calcifiante prouvée.

*Frequency of endoscopic ultrasound features of chronic pancreatitis and relation with radiologic by ERCP (according Cambridge classification) in symptomatic patients with proven chronic pancreatitis.*

CPRE (Stades)	Présence de signes échocardiographiques (%)			
	Natterman 1993	Buscaïl 1995	Catalano 1998	Sahai 1998
Stade 0	63		61	55/70**
Stade 1	88	66 (*)	100	62/73
Stade 2	100	100	100	68/78
Stade 3	100	100	100	81/96

\*\* valeurs extrêmes en fonction des critères morphologiques choisis. \* stades 0 et 1 de la CPRE étaient cumulés dans cette étude.

### Tests fonctionnels pancréatiques

Ils visent à rechercher une insuffisance pancréatique exocrine. Cette dernière est en général infra-clinique à un stade de début de la PCC et un syndrome de malabsorption ou carenciel est également rare. Outre la quantification du déficit exocrine, le rôle diagnostique des tests fonctionnels s'applique aux formes de PC débutantes non calcifiées. Depuis le développement de l'imagerie pancréatique, leur intérêt est moindre. Les tests avec tubage duodénal et stimulation par sécrétine et CCK sont les tests de référence mais ne sont plus réalisés compte-tenu de la difficulté de disposer des peptides hormonaux et de la nécessité du tubage. On préfère actuellement les tests sans tubage. Ils sont moins sensibles, mais moins invasifs. Le plus usité est le pancréolauryl test explorant la digestion lipidique après ingestion du substrat dilaurate de fluoresceïne clivé par la cholestérol ester hydrolase, la fluoresceïne étant ensuite mesurée dans le sang ou les urines. Sa sensibilité va de 65 à 72 % en cas d'insuffisance modérée et de 85 à 92 % en cas d'insuffisance sévère [25]. Les tests fécaux sont également moins sensibles mais aussi moins onéreux. Ils sont représentés par le dosage de l'élastase fécale 1 et la recherche d'une stéatorrhée. L'élastase fécale est plus sensible (55 à 92 %) [26] que la stéatorrhée qui n'est présente (> 7 g/24 heures) que si le débit lipasique chute en dessous de 20 %, ce qui constitue un déficit sévère à un stade où le diagnostic positif n'est plus un problème. En pratique, les tests fonctionnels ont peu d'intérêt pour le diagnostic de PC débutante car leur sensibilité demeure faible à ce stade.

### Critères diagnostiques

En l'absence d'histologie, seuls des critères morphologiques et fonctionnels peuvent en pratique aider à étayer le diagnostic positif de PC. Une classification a été récemment proposée séparant PC « certaine » et « probable » [27]. Le diagnostic de « PC certaine » nécessite la présence d'au moins un des critères suivants : calculs pancréatiques, lésions au minimum modérées sur les clichés de la CPRE selon la classification de Cambridge, stéatorrhée supérieure à 7 g/24 heures (en l'absence de cancer pancréatique, de gastrectomie ou de maladie digestive non pancréatique). Ce diagnostic ne s'appliquera toutefois qu'à des PCC évoluées. Le diagnostic de « PC probable » nécessite la présence de l'un des critères suivants : lésions minimales sur les clichés de la CPRE, pseudo-kystes persistants ou récurrents, test à la sécrétine pathologique, insuffisance pancréatique endocrine. Ce diagnostic sera souvent porté tenant compte finalement de critères cliniques et morphologiques. Ces critères morphologiques sont apportés au plan théorique par la CPRE mais actuellement en pratique de plus en plus par l'EE.

## Diagnostic différentiel

### Cancer pancréatique

Il s'agit d'un problème difficile puisque le cancer peut emprunter la symptomatologie de la PCC comme la douleur, l'amaigrissement ou l'ictère. Il peut être aussi une conséquence après 15 et 20 ans d'évolution [1]. Le diagnostic se pose en pratique devant une forme pseudo-tumorale de PCC. Cette forme est toutefois plus fréquente à un stade avancé de la maladie. Malgré la tentative de description de critères morphologiques radiologiques ou échoendoscopiques prédictifs de l'un ou l'autre des diagnostics, ce type de problème est difficile à résoudre [28, 29]. De plus, il n'existe pas de marqueurs sériques fiables pouvant établir ce diagnostic différentiel. La recherche de la mutation de l'oncogène Kirsten ras dans le suc pancréatique prélevé au cours de la CPRE est actuellement en évaluation. En effet, la présence du gène Ki ras muté peut constituer un bon indice de néoplasie sous-jacente [30]. Toutefois, son intérêt diagnostique dans le sous-groupe des PC à formes pseudo-tumorales reste à évaluer. La cytoponction dirigée sous EE, permettant actuellement d'obtenir des carottes biopsiques de bonne qualité, s'avère prometteuse mais reste également à évaluer dans cette approche [31]. En pratique, la chirurgie d'exérèse avec analyse anatomo-pathologique reste d'actualité dans ces cas difficiles.

### Tumeurs intracanalaires papillaires mucineuses

Il s'agit de lésions marquées par une prolifération de l'épithélium canalaire avec production de mucus. Elles intéressent l'épithélium du canal pancréatique principal seul, les canaux secondaires seuls ou les deux. Elles se manifestent dans 20 à 60 % des cas par une PA souvent récidivante. La présence de lésions kystiques et d'anomalies canalaire pose un problème de diagnostic différentiel avec la PCC débutante. Le diagnostic peut se faire à la tomographie, mais l'EE et la CPRE sont plus performantes.

### Affections douloureuses abdominales

L'ulcère gastro-duodénal est également plus fréquent au cours de la PC alcoolique et partage le contexte épidémiologique. Il en est de même pour l'artérite mésentérique. La lithiase biliaire est enfin plus fréquente au cours de la PCC et une PA biliaire est toujours possible au cours de cette affection. Une PA biliaire peut enfin se produire chez un malade alcoolique chronique indemne de toute lésion PCC. La microlithiase biliaire est notamment responsable de PA récidivante et il faudra la rechercher si les critères de PCC sont absents.

## Conclusion

Chez un homme de la quarantaine, éthylique chronique, la survenue de phénomènes douloureux abdominaux, d'une PA ou la découverte d'un pseudo-kyste doit faire évoquer le diagnostic de PCC. A un stade de début de la PC, le parenchyme est souvent non calcifié et l'atteinte morphologique est modérée. Cette atteinte devra être mise en évidence pour confirmer les éléments de suspicion clinique. L'EE semble être actuellement l'examen de choix, bien que non encore validé, pour établir le diagnostic de PC au début. Elle est moins invasive que la CPRE qui doit être réservée aux gestes thérapeutiques éventuels. A ce stade égale-

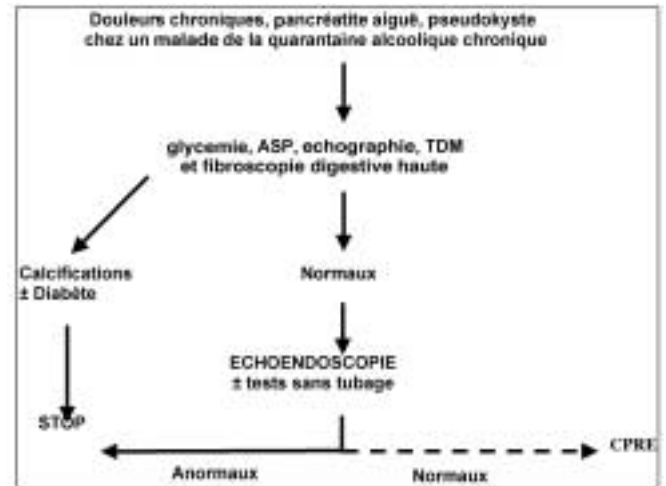


Fig. 2 – Algorithme diagnostique de la pancréatite chronique débutante.  
Algorithm for the diagnosis of early chronic pancreatitis.

ment l'insuffisance exocrine et endocrine sont peu fréquentes. La recherche d'un diabète est systématique et les tests fonctionnels pancréatiques sans tubage tels que le pancréolauryl test ou le dosage de l'élastase fécale pourront être faits par les centres qui ont pu les valider. Leur rendement diagnostique est toutefois faible à un stade de début de la PCC. Un algorithme de prise en charge diagnostique de la PCC débutante est proposé dans la figure 2.

## RÉFÉRENCES

- Lévy P, Ruzsniwski P, Bernades P. Histoire naturelle de la pancréatite chronique alcoolique. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:725-41.
- Buscail L. Prise en charge diagnostique et thérapeutique de la pancréatite chronique. *Presse Med* 2001;30:921-9.
- Bernades P, Belghiti J, Athouel M, Mallardo N, Breil P, Fekete F. Histoire naturelle de la pancréatite chronique : étude de 120 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:8-13.
- Ammann R, Akovbiantz A, Largiader F, Schueler G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-8.
- Ammann RW, Muellhaupt B. The natural history of pain in alcoholic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1999;116:1132-40.
- Steer ML, Wawman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Eng J Med* 1995;332:1482-90.
- Pitchumoni CS. Chronic pancreatitis : pathogenesis and management of pain. *J Clin Gastroenterol* 1998;27:101-7.
- Bradley EL, Clements JL Jr, Gonzalez AC. The natural history of pancreatic pseudocysts : a unified concept of management. *Am J Surg* 1979;137:135-41.
- Yeo CJ, Bastidas JA, Lynch-Nyhan A, Fishman EK, Zinner MJ, Cameron JL. The natural history of pancreatic pseudocysts documented by computed tomography. *Surg Gynecol Obstet* 1990;170:411-7.
- Gouyon B, Lévy P, Ruzsniwski P, Zins M, Hammel P, Vilgrain V et al. Predictive factors in the outcome of pseudocysts complicating alcoholic chronic pancreatitis. *Gut* 1997;41:821-5.
- Lesur G, Lévy P, Fléjou JF, Belghiti J, Fekete F, Bernades P. Factors predictive of liver histopathological appearance in chronic alcoholic pancreatitis with common bile duct stenosis and increased serum alkaline phosphatase. *Hepatology* 1993;18:1078-81.

12. Petrozza JA, Dutta SK, Latham PS, Iber FL, Gadacz TR. Prevalence and natural history of distal common bile duct stenosis in alcoholic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1984;29:890-5.
13. Malka D, Hammel P, Sauvanet A, Rufat P, O'Toole D, Bardet P et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2000;119:1324-32.
14. Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees W. Pancreatography in chronic pancreatitis : international definitions. *Gut* 1984;25:1107-12.
15. Nattermann C, Goldschmidt AJ, Dancygier H. Endosonography in chronic pancreatitis - a comparison between endoscopic retrograde pancreatography and endoscopic ultrasonography. *Endoscopy* 1993; 25:565-70.
16. Buscail L, Escourrou J, Moreau J, Delvaux M, Louvel D, Lapeyre F et al. Endoscopic ultrasonography in chronic pancreatitis : a comparative prospective study with conventional ultrasonography, computed tomography, and ERCP. *Pancreas* 1995;10:251-7.
17. Catalano MF, Lahoti S, Geenen JE, Hogan WJ. Prospective evaluation of endoscopic ultrasonography, endoscopic retrograde pancreatography, and secretin test in the diagnosis of chronic pancreatitis. *Gastrointest Endosc* 1998;48:11-7.
18. Sahai AV, Zimmerman M, Aabakken L, Tarnasky PR, Cunningham JT, Van Velse A et al. Prospective assessment of the ability of endoscopic ultrasound to diagnose, exclude, or establish the severity of chronic pancreatitis found by endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Gastrointest Endosc* 1998;48:18-25.
19. Burtin P, Barthet M, Buscail L, Palazzo L, Napoleon B, Heresbach D et al. Variabilité inter-observateurs de la sémiologie de la pancréatite chronique débutante en écho-endoscopie. Résultats préliminaires (résumé). *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22 : A74.
20. Wallace MB, Hawes RH, Durkalski V, Chak A, Mallory S, Catalano MF et al. The reliability of EUS for the diagnosis of chronic pancreatitis : interobserver agreement among experienced endosonographers. *Gastrointest Endosc* 2001;53:294-9.
21. Heyries L, Barthet M, Buscail L, Pages P, Escourrou J, Sahel J. Long term follow-up of early chronic pancreatitis diagnosed at endoscopic ultrasonography (abstract). *Endoscopy* 1999;31(suppl 1) : E43.
22. Escourrou J, Buscail L. Quel bilan devant une pancréatite aiguë probablement non A non B ? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1S28-1S33.
23. Sica GT, Braver J, Cooney MJ, Miller FH, Chai JL, Adams DF. Comparison of endoscopic retrograde cholangiopancreatography with MR cholangiopancreatography in patients with pancreatitis. *Radiology* 1999;210:605-10.
24. Matos C, Nicaise N, Metens T, Cremer M, Deviere J. Secretin-enhanced MR pancreatography. *Semin Ultrasound CT MR* 1999;20: 340-51.
25. Reddy NK, Kaur U, Bamberg P, Chawla Y, Dilawari JB. Pancreolauryl pancreatic function test. *Gastroenterology* 1989;96:1377-8.
26. Stein J, Schoonbroodt D, Jung M, Lembcke B, Caspary WF. Mesure de l'élastase fécale 1 par immunoréactivité : une nouvelle approche indirecte de la fonction pancréatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1996;20:424-9.
27. Ammann RW. A clinically based classification system for alcoholic chronic pancreatitis : summary of an international workshop on chronic pancreatitis. *Pancreas* 1997;14:215-21.
28. Barthet M, Portal I, Boujaoude J, Bernard JP, Sahel J. Endoscopic ultrasonographic diagnosis of pancreatic cancer complicating chronic pancreatitis. *Endoscopy* 1996;28:487-91.
29. Buscail L, Escourrou J. Rôle de l'échoendoscopie dans le diagnostic de la pancréatite chronique. *Acta Endoscopica* 2000;30:9-17.
30. Berthelémy P, Bouisson M, Escourrou J, Vaysse N, Rumeau JL, Pradayrol L. Identification of K-ras mutations in pancreatic juice in the early diagnosis of pancreatic cancer. *Ann Intern Med* 1995;123: 188-91.
31. Suits J, Frazee R, Erickson RA. Endoscopic ultrasound and fine needle aspiration for the evaluation of pancreatic masses. *Arch Surg* 1999;134:639-42.