

EPU Paris VII



Journée de Gastroentérologie

Vendredi 6 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateurs scientifiques
Professeurs Benoît COFFIN
et Marc LÉMANN

Renseignements et inscriptions

BCA

6, boulevard du Général Leclerc
92113 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

PANCREAS ET SIDA

Olivia HENTIC

Service de Gastroentérologie
Hôpital Beaujon

100, Bld du Général Leclerc
92112 CLICHY CEDEX

olivia.hentic@bjn.ap-hop-paris.fr

INTRODUCTION

L'atteinte du pancréas, au cours du SIDA, reste mal connue, du fait de la diversité de ses modes d'expression et de la multiplicité des causes possibles.

Les causes de maladies pancréatiques sont diverses et se sont notablement modifiées au cours du temps. Au début de l'épidémie, les complications infectieuses ou tumorales représentaient les causes les plus fréquentes. Actuellement elles ont diminué grâce aux traitements antirétroviraux, ces derniers ayant en revanche une toxicité pancréatique non négligeable. Malgré la spécificité de cette maladie, il ne faut pas oublier les causes classiques d'atteinte pancréatique (notamment intoxication alcoolique et lithiase biliaire) nécessitant une prise en charge spécifique.

Manifestations cliniques et paracliniques de l'atteinte du pancréas au cours de l'infection par le VIH

Anomalies cliniques : particularités

- Pancréatites aiguës

La fréquence des pancréatites aiguës (PA) chez les patients infectés par le VIH est extrêmement variable mais semble plus importante que dans la population générale. Elle est de 0,7 à 22% mais il existe des chiffres plus élevés allant de 31 à 46%, le diagnostic de PA n'étant alors pas toujours formel. En effet, dans la littérature, les critères diagnostiques de PA ne sont pas identiques d'une étude à l'autre; de plus les malades sont à des stades variables de gravité de la maladie et la prise de médicaments pancréatotoxiques n'est pas toujours mentionnée.

Au cours du SIDA, la répartition des causes est différente de celle de la population générale. On note une prédominance des causes médicamenteuses, l'existence de PA dues aux infections opportunistes ou à des tumeurs spécifiques et une moindre fréquence des PA biliaires.

Les signes cliniques et biologiques de PA ne diffèrent pas de ceux observés chez les patients non infectés par le VIH.

La gravité est identique à celle de la population générale. La polymédication et la cause médicamenteuse sont des facteurs prédictifs de gravité sur ce terrain, contrairement à la profondeur de l'immunosuppression. L'analyse récente des causes de décès chez les sujets infectés par le VIH a trouvé une incidence des décès secondaires à une pancréatite inférieure à 2%. Il s'agit actuellement d'une des causes de décès les moins fréquentes chez ces patients

- Troubles de la glycorégulation

L'atteinte du pancréas endocrine peut se manifester par des hypoglycémies parfois sévères, secondaires à des médicaments (pentamidine) ou à des infiltrations pancréatiques diffuses d'origine tumorale. Un diabète du aux thérapeutiques peut aussi apparaître.

- Insuffisance pancréatique exocrine

La dénutrition voire la cachexie du SIDA sont le plus souvent liées à une malabsorption en rapport avec une atteinte de l'intestin grêle. Moins couramment, elles peuvent être la conséquence d'une maldigestion secondaire à une insuffisance pancréatique exocrine sans pancréatite chronique connue.

Anomalies des enzymes pancréatiques

- Trypsine et élastase sériques

La trypsine et l'élastase sériques peuvent être élevées, sans traduction clinique chez les patients séropositifs pour le VIH sans maladie SIDA ni traitement pancréatotoxique.

- Amylase et lipase sériques

Après élimination des causes habituelles non spécifiques, la prévalence de l'hyperamylasémie sans PA reste élevée pendant l'infection par le VIH. Celle-ci peut être en grande partie secondaire à une augmentation de l'amylase salivaire (20-40%), avec ou sans parotidite ou à une augmentation de la macroamylase. Elle est rarement supérieure à 2-3 fois la normale.

La prévalence d'une hyperlipasémie chez les patients asymptomatiques infectés par le VIH a été moins étudiée. Une élévation modérée (2-3N) n'est pas exceptionnelle, mais sa signification n'est pas claire. Plus spécifique que l'hyperamylasémie (96 vs 88%), elle est plus souvent liée à une authentique PA.

Anomalies radiologiques

Les descriptions radiologiques du pancréas au cours de la maladie VIH sont peu nombreuses. Dans une cohorte de patients ayant une cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique pour une cholangite liée au SIDA, la moitié avait des anomalies des canaux pancréatiques. La consommation d'alcool, la présence d'une lithiase biliaire, la prise de médicaments pancréatotoxiques et le taux d'infections opportunistes étaient identiques chez les patients qu'ils aient ou non une atteinte morphologique. En revanche, la présence d'agents infectieux opportunistes (cytomégalovirus, cryptosporidies..) dans la bile, la papille et le duodénum était significativement plus fréquente en cas d'anomalie canalaire

(73 vs 15%). De plus, 93% des patients ayant une cholangite avaient des anomalies pancréatiques.

Anomalies histologiques

Des séries autopsiques anciennes, avant les traitements antirétroviraux, ont rapporté une atteinte pancréatique chez environ 50 % des patients atteints de SIDA. Les anomalies n'étaient spécifiques que dans 40% des cas avec une atteinte infectieuse chez 50 à 65 % des patients. Les autres causes étaient néoplasiques. Dans la plupart des cas, l'atteinte pancréatique s'intégrait dans une maladie disséminée sans pancréatite évidente.

Dans une étude plus récente, Chehter et al. ont trouvé des anomalies pancréatiques sans augmentation des enzymes pancréatiques, diabète ou anomalie morphologique chez 90% des patients.

Causes de l'atteinte pancréatique

Infections opportunistes

Les causes infectieuses d'atteinte pancréatique sont variées mais sont devenues rares depuis l'institution des multithérapies antirétrovirales, en 1996. En raison de la multiplicité des causes possibles, le diagnostic étiologique est difficile sans preuve histologique. Le plus souvent, l'infection opportuniste atteint le pancréas lorsqu'elle est disséminée; elle est fréquemment asymptomatique et de découverte autopsique. L'atteinte pancréatique est le plus souvent canalaire, réalisant une "cholangiopancréatite" diffuse incluant les voies biliaires intra et extrahépatiques.

- Infections virales

Lors des infections disséminées à cytomégalovirus, près de 20% des patients ont à l'autopsie des lésions pancréatiques. Les PA sont rares, les atteintes canalaire sont fréquentes.

Une atteinte pancréatique chez un malade ayant une varicelle disséminée a été décrite. Une atteinte du pancréas par le virus Herpes simplex est possible.

- Infections parasitaires

Il existe quelques cas de PA chez des malades ayant une toxoplasmose disséminée.

- Infections fongiques

Les atteintes pancréatiques sont rares et quasiment toujours dans les mycoses disséminées (candidoses, cryptococcoses et aspergilloses).

- Mycobactéries

Des abcès pancréatiques liés à des infections par des mycobactéries ont été décrits, sans atteinte pulmonaire associée dans la moitié des cas. Il peut s'agir de tuberculoses ou d'infections par mycobactéries atypiques.

Plus rarement, une atteinte pancréatique par contiguïté peut survenir, à partir d'adénopathies tuberculeuses rétropéritonéales.

Néoplasies

.Dans le cadre du sarcome de Kaposi, l'atteinte pancréatique n'a jamais été rapportée de façon isolée, mais toujours associée à une atteinte cutanée et pulmonaire.

Le lymphome est une tumeur rare du pancréas (0,1 à 0,2% des tumeurs pancréatiques); une invasion pancréatique a été décrite au cours des lymphomes non hodgkiniens et au cours d'un lymphome de Burkitt.

Atteintes médicamenteuses

Elles sont dominées par les antirétroviraux, mais d'autres traitements sont en cause et une interaction avec la prise d'alcool doit toujours être cherchée. Avant de conclure à une pancréatite médicamenteuse, il est nécessaire d'effectuer un bilan étiologique complet afin de ne pas méconnaître un autre facteur causal ou aggravant.

Un fichier récapitulatif de la toxicité pancréatique des médicaments (Pancreatox) est disponible et régulièrement actualisé.

- Nucléosides

La didanosine (ddl), nucléoside inhibiteur de la transcriptase inverse du VIH, est responsable de PA Les facteurs de risque de survenue d'une PA liée à la didanosine sont la dose reçue, l'âge du patient, un traitement concomitant par pentamidine, hydroxyurée, stavudine ou ténofovir.

Cependant, si l'élévation isolée des enzymes pancréatiques n'est pas en soi un critère d'arrêt du traitement, l'arrêt de la didanosine est impératif en cas de PA.

La dideoxycytidine (ddC) est également toxique sur le pancréas, mais son utilisation comme antirétroviral est devenue rare. Quelques cas de PA chez des malades traités par stavudine (d4T) ont été décrits.

- Inhibiteurs de protéase

Trois types de toxicité pancréatique leur sont imputables : directe par atteinte immunoallergique (rare), indirecte par développement de troubles métaboliques, développement d'un diabète.

Un cas de PA immunoallergique au nelfinavir a été rapporté, avec un test de réintroduction positif.

Chez les patients traités par inhibiteurs de protéase, un syndrome proche du syndrome d'obésité abdominale peut se développer. Près des deux tiers des patients traités développent ce type d'anomalies mais seuls 10% des malades développent une augmentation des triglycérides > 10 g/l, cette hypertriglycéridémie majeure n'entraînant qu'exceptionnellement une PA.

Le risque de développer un diabète est trois fois plus élevé chez les patients traités par inhibiteur de protéase que chez les patients non traités.

CONCLUSION

Reconnaître une atteinte du pancréas au cours de l'infection par le VIH conduit à en identifier la cause, et permet d'en réduire la morbidité. La gravité reste liée à l'expression clinique de la PA, évaluée selon les scores habituels. La recherche des causes non spécifiques de l'infection par le VIH doit être envisagée en premier, même si une cause médicamenteuse, en apparence évidente, est présente. La chronologie des interventions possibles, cholécystectomie, arrêt d'un médicament pancréatotoxique, mais actif sur le VIH, réduction de la consommation d'alcool, traitement spécifique d'une infection opportuniste ... doit être soigneusement pesée, et, si nécessaire, soumise à une discussion pluridisciplinaire.

Tableau 1 – Conduite à tenir en cas de suspicion d’atteinte pancréatique chez un patient infecté par le VIH

	Amylasémie augmentée	Lipasémie normale
Pas de douleur de type pancréatique	<ul style="list-style-type: none"> - pas d’exploration complémentaire - continuer les traitements potentiellement pancréatotoxiques - surveillance clinique - éventuellement, dosage de l’amylase salivaire et/ou de la macroamylase. 	
	Amylasémie normale	Lipasémie augmentée
	<ul style="list-style-type: none"> - pas d’exploration complémentaire - continuer les traitements potentiellement pancréatotoxiques - surveillance clinique et biologique / 4 mois * 	
Douleur de type pancréatique	Amylasémie normale	Lipase < 3N
	<ul style="list-style-type: none"> - scanographie abdominale ; CPIRM, échoendoscopie biliopancréatique voire CPRE selon résultats de la scanographie 	
	Amylasémie normale ou augmentée	Lipasémie ≥ 3N
	Pancréatite aiguë (cf. tableau 2)	

Tableau 2 – Conduite à tenir devant une pancréatite aiguë chez un patient infecté par le VIH

◆ Si présence d'une infection opportuniste : traitement spécifique	Lithiase biliaire -	Alcool -	Médicaments pancréatotoxiques +
	- arrêt des médicaments		
◆ Rechercher une pancréatite chronique (CPIRM et échoendoscopie)	Lithiase biliaire +	Alcool -	Médicaments pancréatotoxiques +
	- arrêt des médicaments - discuter cholécystectomie		
	Lithiase biliaire -	Alcool +	Médicaments pancréatotoxiques +
	- arrêt des médicaments - arrêt de l'alcool		
	Lithiase biliaire + OU Alcool +		Médicaments pancréatotoxiques -
	- cholécystectomie et/ou arrêt de l'alcool		

Bibliographie :

Barthet M, Chauveau E, Bonnet E, Petit N, Bernard JP, Gastaut JA et al. Pancreatic ductal changes in HIV-infected patients. *Gastrointest Endosc*, 1997,45:59-63.

Brivet FG, Naveau SH, Lemaigre GF, Dormont. Pancreatic lesions in HIV-infected patients. *Baillieres Clin Endocrinol Metab*, 1994,8:859-77.

Biour M, Daoud H, Ben Salem C. Pancréatotoxicité des médicaments. Seconde mise à jour du fichier bibliographique des atteintes pancréatiques et des médicaments responsables. *Gastroenterol Clin Biol*, 2005, 29:353-9.

Cappell MS, Marks M. Acute pancreatitis in HIV-seropositive patients: A case control study of 44 patients. *Am J Med*, 1995,98:243-8

Gan I, May G, Raboud J, Tilley J, Enns R. Pancreatitis in HIV infections: Predictors of severity. *Am J Gastroenterol*, 2003,98:1278-83

Chehter EZ, Duarte MIS, Takakura CFH, Longo MA, Laudanna AA. Ultrastructural study of the pancreas in AIDS. *Pancreas*, 2003,26:153-9