



**HAL**  
open science

## **Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France**

L. Chebane, H. Bagheri, D. Hillaire-Buys, H. Géniaux, N. Yahoui, M.-L. Laroche, J. Cottin, A. Spreux, B. Mosquet, C. Pecriaux, et al.

► **To cite this version:**

L. Chebane, H. Bagheri, D. Hillaire-Buys, H. Géniaux, N. Yahoui, et al.. Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France. La Revue de Médecine Interne, 2015, 36 (9), pp.573–578. hal-01987726

**HAL Id: hal-01987726**

**<https://hal.science/hal-01987726>**

Submitted on 21 Jan 2019

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

# Pancréatites d'origine médicamenteuse. Revue des notifications spontanées en France

## Drug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports

L. Chebane <sup>a</sup>, H. Bagheri <sup>a,\*</sup>, D. Hillaire-Buys <sup>b</sup>, H. Géniaux <sup>c</sup>, N. Yahoui <sup>d</sup>, M.-L. Laroche <sup>e</sup>, J. Cottin <sup>f</sup>, A. Spreux <sup>g</sup>, B. Mosquet <sup>h</sup>, C. Pecriaux <sup>i</sup>, F. Bellet <sup>j</sup>, A. Lambert <sup>k</sup>, J.-L. Montastruc <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratoire de pharmacologie médicale et clinique, centre de Midi-Pyrénées de pharmacovigilance, de pharmaco-épidémiologie et d'informations médicament, équipe de pharmaco-épidémiologie de l'UMR, Inserm U1027, CHU de Toulouse, faculté de médecine, université de Toulouse, 37, allées Jules-Guesde, 31000 Toulouse, France

<sup>b</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Montpellier, 34295 Montpellier cedex 5, France

<sup>c</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Bordeaux, 33076 Bordeaux cedex, France

<sup>d</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Grenoble, 38043 Grenoble cedex, France

<sup>e</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Limoges, 87042 Limoges cedex, France

<sup>f</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Lyon, 69424 Lyon cedex 3, France

<sup>g</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Nice, 06003 Nice cedex 1, France

<sup>h</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Caen, 14033 Caen cedex 9, France

<sup>i</sup> Centre de pharmacovigilance de Paris Cochin, 75014 Paris, France

<sup>j</sup> Centre régional de pharmacovigilance de St-Étienne, 42055 Saint-Étienne cedex 02, France

<sup>k</sup> Centre régional de pharmacovigilance de Strasbourg, 67091 Strasbourg cedex, France

### r é s u m é

**Objectif.** – Recenser les principales classes pharmacologiques à l'origine de pancréatites à partir des notifications spontanées enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV).

**Méthodes.** – Nous avons sélectionné les cas de pancréatites déclarées aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) entre le 1<sup>er</sup> janvier 1985 et le 31 décembre 2013 en utilisant les critères de la conférence de consensus 2001 de la Haute Autorité de santé (HAS).

**Résultats.** – Durant cette période, 2975 observations ont été sélectionnées et 1151 retenues comme «pancréatite médicamenteuse» (soit 0,22 % du total des notifications de la BNPV). Les classes pharmacothérapeutiques les plus fréquemment retrouvées dans la BNPV (selon la classification ATC) étaient les antirétroviraux, les analgésiques, les hypolipémiants, les immunosuppresseurs et les insulinosécréteurs. Nous avons mis en évidence des principes actifs «inattendus» (metformine, omeprazole, etc.) dont certains n'ont jamais fait l'objet de publications.

**Conclusion.** – Cette revue a permis d'identifier les classes médicamenteuses actuellement les plus impliquées dans la notification spontanée de pancréatites en France.

Mots clés :  
Pancréatite médicamenteuse  
Effets indésirables  
Pharmacovigilance

### a b s t r a c t

**Purpose.** – Identify the main pharmacological classes inducing pancreatitis using spontaneous reports recorded in the French pharmacovigilance database (FPVD).

**Methods.** – Cases of pancreatitis recorded in FPVD between January 1st 1985 and December 31st 2013 were selected using the 2001 consensus conference criteria of the French High Health Authority.

**Results.** – During this period, 2975 observations were selected with 1151 fulfilling criteria of drug-induced pancreatitis (i.e. 0.22% of total notifications in the FPVD). According to ATC classification, the pharmacological classes most frequently found were antiretroviral, analgesic, lipid-lowering, immunosuppressive and insulin secreting drugs. For some drugs (metformin, omeprazole, etc.) pancreatitis was "unlabelled" in the summary of product characteristics.

Keywords:  
Drug-induced pancreatitis  
Adverse drug reactions  
Pharmacovigilance

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : haleh.bagheri@univ-tlse3.fr (H. Bagheri).

## 1. Introduction

Le terme pancréatite rassemble toutes les lésions, aiguës ou chroniques, inflammatoires du pancréas. Une pancréatite aiguë (PA) se définit comme une affection associant une douleur abdominale et au moins une anomalie biologique secondaire à une activation des enzymes pancréatiques (amylase) [1,2]. Une pancréatite chronique (PC) se caractérise par une évolution des lésions inflammatoires initiales vers la fibrose et la destruction de la glande [3]. En conséquence, PA et PC forment une seule et même entité dont le premier stade évolue parfois vers la chronicité [4].

Dans la très grande majorité des cas, les PA sont dues à un alcoolisme chronique ou une maladie biliaire [2] ; les PA médicamenteuses sont plus rares mais potentiellement grave [5]. Les données de la littérature reposent essentiellement sur des cas rapportés et sur des petites séries suspectant divers médicaments [6,7]. En effet, le diagnostic d'une pancréatite d'origine médicamenteuse (PM) s'avère souvent difficile puisqu'il n'existe pas de symptomatologie typique ni de caractéristique biologique ou radiologique permettant de distinguer une PM des autres étiologies [7]. Le diagnostic d'une PM reste multifactoriel et souvent à haut risque de sur- ou de sous-diagnostic [8]. Un lien de causalité avec une ou plusieurs exposition(s) médicamenteuse(s) est généralement retenu lorsque les symptômes réapparaissent après la ré-administration du (ou des) médicament(s) suspect(s) [7]. L'origine médicamenteuse doit toujours être suspectée même si d'autres facteurs favorisant de PA peuvent s'associer (alcoolisme, lithiase biliaire, cytolysé hépatique ou pancréatite chronique) : ceci rend donc difficile l'évaluation de l'imputabilité du médicament [9]. Les mécanismes physiopathologiques impliqués dans la survenue d'une PM sont souvent peu connus : il est classique de distinguer un effet direct pancréato-toxique d'un mécanisme idiosyncrasique [10]. Par ailleurs, dans certains cas, la pancréatite fait partie d'une atteinte généralisée associant fièvre, hyperéosinophilie, éruption cutanée, comme dans le Drug Rash Eosinophilia Systemic Symptoms (DRESS) bien décrit avec certains médicaments [11]. Dans la population générale, l'origine médicamenteuse des PA pourrait atteindre environ 2 % [7]. Selon les études épidémiologiques, une PM s'avère plus fréquente dans les populations reconnues à risque de PA (infection par le VIH, maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI], leucémie aiguë lymphoblastique en particulier chez l'enfant) [10].

Devant ces incertitudes et afin de mieux connaître les médicaments impliqués dans la survenue des pancréatites, nous avons réalisé une étude descriptive des notifications spontanées de pancréatites (PA ou PC) enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) de janvier 1985 au 31 décembre 2013, afin d'identifier les principales classes pharmacologiques et médicaments en cause et ainsi que les caractéristiques des PM.

## 2. Matériel et méthodes

Nous avons sélectionné les cas de pancréatites suspectées d'origine médicamenteuse dans la BNPV [12] depuis sa création (1985) jusqu'au 31/12/2013, selon les critères cliniques et biologiques de la conférence de consensus 2001 de la HAS (Haute Autorité de santé) [1]. La douleur abdominale représente l'événement inaugural de la PA dans près de 100 % des cas. Elle

est dite de « forme typique », « évocatrice » et caractéristique de la PA, lorsqu'elle est épigastrique, d'intensité majeure, transfixiante, ou irradiant dans les deux hypochondres, s'installant de façon rapidement progressive et permanente pour atteindre son maximum en quelques heures et se prolonger au-delà de 24 heures [1]. L'anomalie biologique typique est une augmentation de la lipasémie (au moins  $3 \times N$  dans les 48 heures suivant le début des douleurs abdominales) [1]. Le diagnostic par imagerie ne s'avère pas nécessaire pour le diagnostic de PA, sauf en cas de suspicion d'autres étiologies ou pour évaluer sa gravité et a un intérêt pour déterminer la prise en charge de la PA [1]. Dans ce travail, nous avons retenu comme critère d'inclusion de pancréatite, tous les cas avec présence de douleur abdominale plus une lipasémie  $\geq 3 \times N$ . Par ailleurs, nous avons analysé les cas pour lesquels une recherche de diagnostic différentiel a été réalisée, et le cas échéant, avons classé l'étiologie ayant pu favoriser la survenue de pancréatite, en plus de l'origine médicamenteuse suspectée.

Secondairement, pour chaque cas retenu selon les critères ci-dessus, nous avons classé le(s) médicament(s) suspect(s) en fonction du nombre de citations, de la classification Anatomical-Therapeutic Chemical (ATC) [13] et du score d'imputabilité [14], afin de déterminer les principales classes pharmacologiques (citées plus de 100 fois) ainsi que les principes actifs (cités 10 fois ou plus comme « suspects »). Nous avons fait le choix de conserver le score d'imputabilité d'origine attribué par le centre régional de pharmacovigilance enregistrant le cas.

Enfin, nous avons classé les principales classes médicamenteuses et les principes actifs (cités au moins 10 fois comme « suspects ») selon le caractère « attendu » ou « inattendu » de la PM dans le résumé des caractéristiques du produit [15]. Nous avons rajouté le nombre de cas rapportés de pancréatites selon Pancréatotox [16] pour les principes actifs suspectés avec une imputabilité  $> 1$  lorsque la PM était considérée comme « inattendue ».

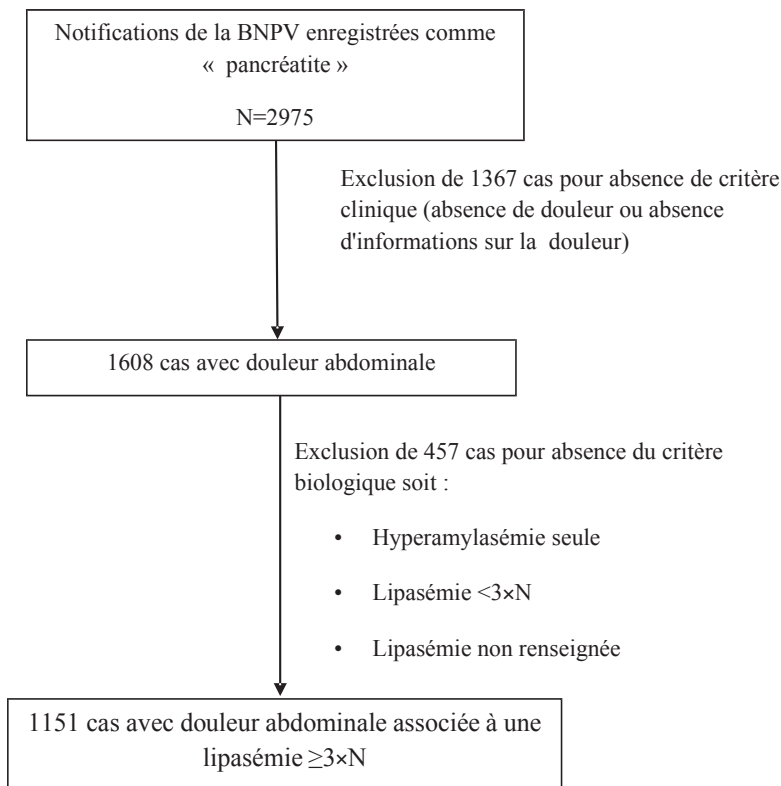
Nous avons aussi distingué les cas de pancréatite associée à d'autres effets indésirables comme fièvre, hyperéosinophilie, éruption cutanée, hépatite, évoquant un tableau de DRESS.

## 3. Résultats

Sur la période de 28 ans, 2975 notifications de pancréatite ont été enregistrées (PA ou PC) dans la BNPV, soit 0,22 % du total des notifications enregistrées. Après revue de tous les cas et application des critères d'inclusion, nous avons retenu 1151 (38,7 %) observations. Nous avons donc exclu 1824 (61,3 %) cas dont 1367 (45,9 %) cas pour absence de critère clinique et 457 (15,3 %) pour absence de critère biologique (Fig. 1). Concernant l'imputabilité, les cas étaient répartis de la façon suivante :

- cas avec le(s) médicament(s) suspect(s) de score  $I_1$  ( $n = 690$ , 59,9 %) ;
- cas avec au moins 1 médicament suspect de score  $I_2$  ( $n = 358$ , 31,1 %) ;
- cas avec au moins un médicament suspect de score  $I_3$  ( $n = 101$ , 8,8 %) ;
- cas avec au moins un médicament de score  $I_4$  ( $n = 2$ , 1,7 %).

Selon les informations disponibles dans les observations, la recherche d'une cause non médicamenteuse, ayant pu aussi



**Fig.1.** Algorithme de la sélection des cas de pancréatites enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance (BNPV) entre 1985 et le 31/12/2013.

contribuer à la survenue de la pancréatite, se répartit de la façon suivante : dans 253 cas (22 %), aucun diagnostic différentiel n'a été établi ; dans 218 cas (19 %), la recherche s'est avérée négative. Dans 399 cas (34 %), une autre cause a été retrouvée comme facteur favorisant de la pancréatite répartie avec une origine : obstructive (n = 245), infectieuse (n = 76), métabolique (n = 35), vasculaire (n = 37) ou auto-immune (n = 6). Enfin, dans 533 cas (46 %) la pathologie du patient constituait aussi un facteur de risque avec :

MICI (n = 134), VIH (n = 92), diabète type 2 (n = 83), leucémie aiguë lymphoblastique (n = 17) et un terrain de cholécystectomie (n = 98), d'alcoolisme (n = 86), de toxicomanie (n = 18) ou de grossesse (n = 5).

### 3.1. Description des cas

Le **Tableau 1** résume les caractéristiques des PM pour tous les cas retenus dans la BNPV.

## Tableau

Principales caractéristiques des notifications de pancréatites enregistrées dans la base nationale de pharmacovigilance entre 1985 et 2013.

Principales caractéristiques	Nombre de cas	ARV	ANA	HLP	IMS	INS
N	1151	97 (8 %)	178 (15 %)	160 (14 %)	142 (12 %)	102 (9 %)
n	2819	232 (8 %)	232 (8 %)	162 (6 %)	158 (6 %)	139 (5 %)
Âge	47,4 ± 21,1	40,8 ± 10,7	45,9 ± 20,6	61,3 ± 12,9	36,7 ± 15,7	59,7 ± 11,8
Sex-ratio	1,1	2,7	0,9	1,7	0,9	1,1
Antécédents de PA	108	9 (9 %)	17 (10 %)	20 (13 %)	8 (6 %)	19 (19 %)
Alcoolisme chronique	86	15 (15 %)	18 (10 %)	14 (9 %)	5 (4 %)	7 (7 %)
Surdosage	13 (1 %)	1 (1 %)	7 (4 %)	2 (1 %)	1 (1 %)	0
«Gravité »	14 (1,2 %)	5 (5 %)	1 (1 %)	3 (2 %)	0	0
Décès						
Type de pancréatite						
PA	1135 (99 %)	97 (100 %)	176 (99 %)	157 (98 %)	140 (99 %)	100 (98 %)
PA et PC	16 (1 %)	0	2 (1 %)	3 (2 %)	2 (1 %)	2 (2 %)
Délai de survenue de la douleur abdominale						
Moyen (jours)	301	457	138	720	251	443
Extrêmes	(< 1 j-19 ans)	(1 j-10 ans)	(< 1 j-13 ans)	(2 j-15 ans)	(< 1 j-17 ans)	(< 1 j-6 ans)
Ré-administration positive	54	1	3	1	5	
Score d'imputabilité (I) intrinsèque des médicaments suspects						
I <sub>1</sub>	2123 (75 %)	197 (73 %)	138 (60 %)	131 (67 %)	89 (56 %)	110 (79 %)
I <sub>2</sub>	546 (19 %)	62 (23 %)	73 (32 %)	56 (29 %)	50 (32 %)	26 (19 %)
I <sub>3</sub>	147 (5 %)	12 (4 %)	18 (8 %)	9 (5 %)	18 (11 %)	3 (2 %)
I <sub>4</sub>	3 (0 %)	0	2 (1 %)	0	1 (1 %)	0
Atteinte hépatique associée	59 (23 %)	13 (27 %)	9 (26 %)	8 (24 %)	4 (15 %)	4 (24 %)

PA: pancréatite aiguë ; PC: pancréatite chronique ; ARV: antiviraux à usage systémique ; ANA: analgésiques ; HLP: hypolipémiants ; IMS: immunosuppresseurs ; INS: insulinosécréteurs ; N: nombre de notifications ; n: nombre de citations des médicaments suspects ; I<sub>1</sub>: possible ; I<sub>2</sub>: plausible ; I<sub>3</sub>: vraisemblable ; I<sub>4</sub>: très vraisemblable.

L'âge moyen des patients était de  $47,4 \pm 21,1$  ans et le sex-ratio de 1,1. Un antécédent de PA était cité dans 9 % des cas, alcoolisme chronique dans 7 % des cas.

Les cas étaient enregistrés comme PA dans la majorité (99 %) des observations. Dans 93 % des cas, l'effet indésirable était «grave » avec hospitalisation dans 981 cas (85 %) et une évolution fatale dans 14 cas (1 %). Un surdosage médicamenteux était noté dans 13 cas (1 %).

Le délai moyen de survenue varie selon la classe médicamenteuse. Pour les délais < 1 jour (n = 35), on retrouve essentiellement les analgésiques (n = 32, avec la codéine en association avec le paracétamol 22 fois), les immunosuppresseurs (n = 2, dont infliximab et 1 surdosage à l'azathioprine) et un insulinosécréteur (liraglutide, n = 1).

Selon les données disponibles, la pancréatite était associée à une atteinte hépatique dans 59 cas (23 %) et évoquait un DRESS dans 10 cas (0,9 %) avec comme médicament suspect : azathioprine (2 fois), ceftriaxone + gentamicine (2 fois), tramadol, thiamazole, sulindac, ibuprofène, allopurinol et acabavir (1 fois chacun).

### 3.2. Principales classes pharmacologiques suspectes

Le Tableau 2 montre les principales classes médicamenteuses selon la classification ATC et les principes actifs «suspects » à l'origine des pancréatites. Le nombre total de cas liés à des médicaments «suspects » était de 2819. Dans 493 cas (43 %), un seul médicament était «suspect » avec une imputabilité I<sub>1</sub> dans la majorité des cas (n = 863, 75 %). Les classes médicamenteuses essentiellement citées étaient : les antirétroviraux (n = 232), les analgésiques (n = 232), les hypolipémiants (n = 162), les immunosuppresseurs (n = 158) et les insulinosécréteurs (n = 139). Les corticoïdes à usage systémique (cités 112 fois), non inclus dans le groupe des immunosuppresseurs, étaient toujours associés à d'autres médicaments suspects dont essentiellement les immunosuppresseurs. La dose des corticoïdes variait de 4 à 200 mg et la voie d'administration était intraveineuse dans 4 cas (per os dans les autres cas).

Le Tableau 3 indique le nombre de cas enregistrés dans la BNPV pour 18 principes actifs suspects (avec une imputabilité > 1) et pour lesquels la pancréatite est un effet indésirable «inattendu ». Nous avons complété ce tableau avec le nombre de citations dans la base Pancréatox [16]. Exemple : pour le tramadol, aucune citation ne rapporte de cas de PM alors que 18 cas «suspects » sont enregistrés dans la BNPV pour ce principe actif.

## 4. Discussion

Notre étude avait pour objectif de recenser les cas de PM notifiés au système français de pharmacovigilance. Pour la sélection des cas, nous avons utilisé les critères de la HAS [1]. En éliminant les notifications ne remplissant pas ces critères, seuls 38 % des cas enregistrés dans la BNPV avec le terme «pancréatite » ont été retenus (soit un peu plus que de 2/1000 de toutes les notifications de la BNPV). Ainsi, suivant la HAS [1], nous n'avons pas retenu comme pancréatite les cas avec seule mention d'une hyperamylasémie. En Suisse, les PM représentaient 0,3 % de la totalité des déclarations de pharmacovigilance entre 1981 et 1993 [17]. Par ailleurs, il faut rappeler la difficulté du diagnostic de PM. Il s'agit souvent d'un diagnostic d'élimination avec des délais de survenue très variables, de quelques heures à quelques années [18]. Ceci peut expliquer la difficulté d'établir une relation causale. Ainsi, l'imputabilité était d'I<sub>1</sub> pour la majorité des médicaments. Mallory et al. [19] avaient suggéré une classification des PM sur des critères chronologiques et/ou l'existence d'autres étiologies alors que Trivedi et Pitchumoni [6] avaient proposé une classification selon le nombre de cas rapportés dans la littérature avec ré-administration positive.

## Tableaux

Nombre de citations des principales classes médicamenteuses (classification Anatomical-Therapeutic Chemical, ATC) et les principes actifs à l'origine des pancréatites dans la banque nationale de pharmacovigilance entre 1985 et 2013 et leur citation dans le résumé des caractéristiques du produit.

Classification ATC	n	Attendu ou inattendu
Médicaments du système nerveux		
Analgésiques		
Paracétamol	50	A
Codéine paracétamol	44	A
Morphine	28	I
Dextropropoxyphène paracétamol	27	I
Paracétamol opium caféine	20	I
Tramadol	18	I
Tramadol et paracétamol	13	A
Antiépileptiques		
Acide valproïque	50	A
Carbamazépine	12	A
Valpromide	10	A
Anti-infectieux généraux à usage systémique		
Antiviraux		
Stavudine	36	A
Didanosine	31	A
Ritonavir	18	A
Lamivudine	18	A
Lopinavir	13	A
Ribavirine	10	A
Antibactériens		
Sulfaméthoxazole triméthoprime	30	A
Métronidazole	23	A
Amoxicilline	15	I
Amoxicilline inhibiteur d'enzyme	14	I
Ceftriaxone	14	A
Ciprofloxacine	12	A
Médicaments du système cardiovasculaire		
Agents modifiant lipides		
Fénofibrate	43	A
Atorvastatine	37	A
Pravastatine	23	A
Rosuvastatine	19	A
Simvastatine	18	A
Médicaments du système rénine angiotensine		
Ramipril	21	A
Péridopril	14	A
Médicaments du diabète		
Metformine	29	I
Sitagliptine	19	A
Liraglutide	17	A
Gliclazide	16	I
Antinéoplasiques et immunomodulateurs		
Immunosuppresseurs		
Azathioprine	101	A
Acide mycophénolique	14	A
Ciclosporine	11	A
Antinéoplasiques		
Asparaginase	31	A
Méthotrexate	12	I
Muscle et squelette		
Anti-inflammatoires et anti-rhumatismaux		
Kétoprofène	25	I
Ibuprofène	24	I
Célécoxib	11	A
Hormones systémiques		
Corticoïdes à usage systémique		
Prednisolone	36	A
Prednisone	35	A
Méthylprednisolone	19	A
Bétaméthasone	12	A
Dexaméthasone	10	A

A : effet attendu décrit dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP); I : effet inattendu non décrit dans le RCP.

Les classes médicamenteuses majoritairement trouvées correspondaient aux classes I et II de Trivedi et Pitchumoni [6] avec dans l'ordre décroissant les antirétroviraux, puis les analgésiques, les opioïdes, les hypolipémiants, les immunosuppresseurs, les insulinosécréteurs, anti-inflammatoires non stéroïdiens, et les corticoïdes.

### Tableau 3

Récapitulatif des principes actifs, cités au moins 10 fois avec une imputabilité supérieure à I<sub>1</sub>, pour lesquels la pancréatite est « inattendue » (non listée dans le résumé des caractéristiques du produit) et le nombre de citations dans la base Pancréatex [16].

Principes actifs	Imputabilité			Nombre de cas BNPV	Nombre de citations du médicament rapportées dans Pancréatex
	I <sub>4</sub>	I <sub>3</sub>	I <sub>2</sub>		
Metformine	0	0	2	29	5
Oméprazole	0	0	2	28	1
Morphine	0	2	8	28	4
Dextropropoxyphène paracétamol	0	0	8	27	0
Furosémide	0	2	1	26	5
Kétoprofène	0	1	8	25	2
Ibuprofène	0	1	6	24	1
Ésoméprazole	0	1	2	23	1
Paracétamol opium caféine	2	1	7	20	0
Tramadol	0	2	5	18	0
Gliclazide	0	0	1	16	1
Acide acétylsalicylique	0	0	2	15	3
Amoxicilline	0	3	2	15	1
Amoxicilline inhibiteur d'enzyme	0	4	2	14	5
Pantoprazole	0	0	2	13	2
Trimétazidine	0	1	0	12	0
Méthotrexate	0	0	3	12	1
Diclofénac	0	0	2	11	1

BNPV: base nationale de pharmacovigilance ; I<sub>1</sub>: possible ; I<sub>2</sub>: plausible ; I<sub>3</sub>: vraisemblable ; I<sub>4</sub>: très vraisemblable.

#### 4.1. Les antirétroviraux

La PA est une complication bien décrite du VIH comme des antirétroviraux [19,20]. Moore et al. [21] ont rapporté une augmentation de risque de PA chez les patients recevant des inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI), en particulier la didanosine. Dans notre étude, les INNTI les plus imputés étaient la stavudine et didanosine. L'exposition prolongée aux INNTI s'associe à l'inhibition du ADN-polymérase, enzyme responsable de la réplication de l'ADN mitochondriale, entraînant une toxicité mitochondriale [22]. Sous inhibiteurs de protéases, la PA s'expliquerait plutôt par l'hypertriglycéridémie secondaire [23].

#### 4.2. Les analgésiques

Il s'agissait essentiellement du paracétamol, seul ou associé à la codéine [24]. Pour le paracétamol, la PA est rarement décrite et survient plutôt dans un contexte de surdosage [24,25]. Sa physiopathologie reste incertaine et peut être liée à une réaction idiosyncrasique [6] souvent associée à une hépatite [25]. La codéine peut entraîner un spasme du sphincter d'Oddi par son action agoniste mu, en particulier chez les patients cholécystectomisés avec survenue rapide de douleurs abdominales [26]. Dans notre étude, le délai moyen de survenue est plus court pour les analgésiques (quelques minutes) qu'avec les autres classes médicamenteuses. Il peut cependant s'agir d'un biais puisque les patients pourraient utiliser des analgésiques à l'apparition des premiers symptômes d'algie abdominale et avant toute consultation médicale. Ce biais peut concerner aussi d'autres médicaments comme les inhibiteurs de pompe à protons, pris tout au début du tableau de pancréatite pour des symptômes digestifs.

#### 4.3. Les hypolipémiants

Les statines entraînent une diminution du contenu biliaire en cholestérol et devraient donc réduire théoriquement le risque de lithiases ou de PA [27]. Les données restent controversées, puisque certaines études [7] et des séries de cas rapportés [28] montrent un lien avec les statines alors que d'autres suggèrent une réduction du risque [29]. Actuellement, tous les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des statines mentionnent cet effet indésirable avec

la mention « rare ». Par ailleurs, les fibrates augmentent le contenu biliaire en cholestérol et favorisent donc la survenue de PM [30].

#### 4.4. Les immunosuppresseurs

Selon la base de données de l'OMS établie depuis 1968, l'azathioprine et la mésalamine font partie du palmarès des 500 médicaments susceptibles d'engendrer une PA [31]. La responsabilité de l'azathioprine dans les PM a été établie de façon formelle chez des patients atteints de la maladie de Crohn [10] ainsi que sur un modèle canin de pancréas isolé [32]. Le mécanisme reste mal connu, idiosyncrasique, indépendant de la dose ou non lié à la myélosuppression [33]. Weersma et al. suggéraient un risque non lié au médicament mais plutôt à la MICI (surtout dans le cadre de la maladie de Crohn) [33]. Des auteurs ont aussi suggéré une association significative entre PM sous azathioprine et polymorphisme génétique (mutation d'un allèle du gène codant l'ITPase) [34]. Les corticoïdes étaient souvent associés à d'autres médicaments. Des cas de PA secondaires à une corticothérapie ont été recensés par Biour et al. [18] chez l'enfant et l'adulte avec un délai de survenue de 2 jours à 6 ans.

#### 4.5. Les insulinosécréteurs

Le risque de PM est bien établi avec certains insulinosécréteurs comme les incrétinomimétiques : des données expérimentales ont démontré que la sitagliptine et l'exénatide entraînent une PA, via l'amplification de la prolifération des cellules exocrines. Cette PA pourrait évoluer vers une néoplasie [35]. De même, d'autres études suggèrent une augmentation du risque d'hospitalisation pour PA chez les diabétiques de type 2 exposés à l'exénatide ou à la sitagliptine [36]. Les données récentes issues d'un suivi de cohorte comparant le risque de PA entre les sulfamides et les incrétones ne mettent cependant pas en évidence de différence significative de risque [37]. Il convient cependant d'avoir plus de recul avant de conclure formellement. Dans notre étude, nous avons recensé essentiellement des cas de PM avec la sitagliptine et le liraglutide (avec un seul cas sous gliclazide pour lequel l'effet est « inattendu »). Nous avons aussi trouvé des cas de PM qui sont décrits aussi avec la metformine mais essentiellement dans le cadre de surdosage lié à une insuffisance rénale associée à une acidose lactique [38].

#### 4.6. Autres médicaments

Un autre intérêt de cette étude concerne les médicaments pour lesquels la PM est dite « inattendue », c'est-à-dire non listée dans le RCP. Nous avons détaillé ceux avec une imputabilité au moins plausible (car souvent enregistrés en association médicamenteuse avec un score I<sub>1</sub>) et au moins 10 citations. Nous avons ainsi recensé plusieurs principes actifs : la metformine ou 3 inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, ésoméprazole et pantoprazole) pour lequel le mécanisme pourrait impliquer une augmentation du taux de gastrine consécutive à la suppression de la sécrétion acide [39], les analgésiques opioïdes, pour lesquels on peut retenir l'effet spasmogène sur le sphincter d'Oddi [40]. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (kétoprofène, ibuprofène, diclofénac) viennent ensuite, pouvant s'expliquer au moins partiellement, par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines via inhibition de la cyclo-oxygénase [41]. Pour certains principes actifs, nous n'avons pas retrouvé de cas dans la littérature mais uniquement quelques notifications dans la BNPV (Tableau 3) : trimétazidine, association paracétamol + opium + caféine (Lamaline<sup>®</sup>), tramadol. Ceci pourrait s'expliquer par leur utilisation majoritairement française et donc l'absence de publications internationales. Toutes ces observations représentent des alertes, des signaux à confirmer ultérieurement.

#### 5. Conclusion

Ce travail a permis une actualisation des principaux médicaments pourvoyeurs de PM en France. Il rappelle l'intérêt de la notification spontanée d'effet indésirable médicamenteux aux centres régionaux de pharmacovigilance. Ainsi, cette déclaration permet de disposer des données pour des médicaments pour lesquels peu d'informations existent dans la littérature.

#### Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

#### Références

- [1] Anon. Conférence de consensus : pancréatite aiguë. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:177-92.
- [2] Rebours V. Acute pancreatitis: an overview of the management. *Rev Med Interne* 2014;35:649-55.
- [3] Buscaïl L, Carrière F. Physiopathologie de l'insuffisance pancréatique exocrine et ses implications thérapeutiques. *HepatoGastro Oncol Dig* 2010;17:135-44.
- [4] Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ. Chronic pancreatitis. *Lancet* 2011;377:1184-97.
- [5] Rünzi M, Lauer P. Drug-associated pancreatitis: facts and fiction. *Pancreas* 1996;13:100-9.
- [6] Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:709-16.
- [7] Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:823-37.
- [8] Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: underdiagnosis and overdiagnosis. *Dig Dis Sci* 2010;55:2706-8.
- [9] Delcenserie R. What are the criteria for imputation of drug-induced pancreatitis? *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:18-21.
- [10] Książczyńska D. Drug-induced acute pancreatitis related to medications commonly used in gastroenterology. *Eur J Intern Med* 2011;22:20-5.
- [11] Lebrun-Vignes B, Valeyrie-Allanore L. Cutaneous adverse drug reactions. *Rev Med Interne* 2015;36:256-70.
- [12] Welsch M, Alt M, Richard MH, Imbs JL. The French pharmacovigilance system: structure and missions. *Presse Med* 2000;29:102-6.
- [13] <http://www.theriaque.org>
- [14] Bégaud B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Unexpected or toxic drug reaction assessment (imputation). *Thérapie* 1985;40:111-8.
- [15] <http://use.evidal.net>
- [16] <http://biourto.com/Mediquick7/index.cfm>
- [17] Werth B, Kuhn M, Hartmann K, Reinhart WH. Drug-induced pancreatitis: experience of the Swiss Drug Adverse Effects Center (SANZ) 1981-1993. *Schweiz Med Wochenschr* 1995;125:731-4.
- [18] Biour M, Delcenserie R, Grange JD, Weissenburger J. Pancréatotoxicité des médicaments. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25 [1S22-1S27].
- [19] Mallory A, Kern F. Drug-induced pancreatitis. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1988;2:293-307.
- [20] Manfredi R, Calza L. HIV infection and the pancreas: risk factors and potential management guidelines. *Int J STD AIDS* 2008;19:99-105.
- [21] Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001;15:617-20.
- [22] Fernandez-Montero JV, Eugenia E, Barreiro P, Labarga P, Soriano V. Antiretroviral drug-related toxicities - clinical spectrum, prevention, and management. *Expert Opin Drug Saf* 2013;125:697-707.
- [23] Périard D, Telenti A, Sudre P, Cheseaux JJ, Halfon P, Reymond MJ, et al. Atherogenic dyslipidemia in HIV-infected individuals treated with protease inhibitors. The Swiss HIV Cohort Study. *Circulation* 1999;100:700-5.
- [24] Fernandes R. Acute pancreatitis following paracetamol overdose. *BMJ Case Rep* 2009;2009 [bcr08.2009.2224].
- [25] Farrell J, Schmitz PG. Paracetamol-induced pancreatitis and fulminant hepatitis in a hemodialysis patient. *Clin Nephrol* 1997;48:132-3.
- [26] Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, Demuth N, Dumas R, Demarquay JF, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3295-8.
- [27] Duane WC, Hunninghake DB, Freeman ML, Pooler PA, Schlasner LA, Gebhard RL. Simvastatin, a competitive inhibitor of HMG-CoA reductase, lowers cholesterol saturation index of gallbladder bile. *Hepatology* 1988;8:1147-50.
- [28] Belaiche G, Ley G, Slama JL. Acute pancreatitis associated with atorvastatin therapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:471-2.
- [29] Preiss D, Tikkanen MJ, Welsh P, Ford I, Lovato LC, Elam MB, et al. Lipid-modifying therapies and risk of pancreatitis: a meta-analysis. *JAMA* 2012;308:804-11.
- [30] Palmer RH. Effects of fenofibrate on bile lipid composition. *Arteriosclerosis* 1985;5:631-8.
- [31] Lancashire RJ, Cheng K, Langman MJ. Discrepancies between population-based data and adverse reaction reports in assessing drugs as causes of acute pancreatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:887-93.
- [32] Broe PJ, Cameron JL. Azathioprine and acute pancreatitis: studies with an isolated perfused canine pancreas. *J Surg Res* 1983;34:159-63.
- [33] Weersma RK, Peters FT, Oostenbrug LE, van den Berg AP, van Haastert M, Ploegh RJ, et al. Increased incidence of azathioprine-induced pancreatitis in Crohn's disease compared with other diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:843-50.
- [34] Marinaki AM, Ansari A, Duley JA, Arenas M, Sumi S, Lewis CM, et al. Adverse drug reactions to azathioprine therapy are associated with polymorphism in the gene encoding inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPase). *Pharmacogenetics* 2004;14:181-7.
- [35] Butler AE, Campbell-Thompson M, Gurlo T, Dawson DW, Atkinson M, Butler PC. Marked expansion of exocrine and endocrine pancreas with incretin therapy in humans with increased exocrine pancreas dysplasia and the potential for glucagon-producing neuroendocrine tumors. *Diabetes* 2013;62:2595-604.
- [36] Engel SS, Round E, Golm GT, Kaufman KD, Goldstein BJ. Safety and tolerability of sitagliptin in type 2 diabetes: pooled analysis of 25 clinical studies. *Diabetes Ther* 2013;4:119-45.
- [37] Faillie JL, Azoulay L, Patenaude V, Hillaire-Buys D, Suissa S. Incretin based drugs and risk of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes: cohort study. *BMJ* 2014;348:g2780.
- [38] Mallick S. Metformin induced acute pancreatitis precipitated by renal failure. *Postgrad Med J* 2004;80:239-40.
- [39] Ksouda K, Maaloul I, Affes H, Lahieni D, Sahnoun Z, Zeghal KM, et al. Acute pancreatitis associated with omeprazole. *J Afr Hepatol Gastroenterol* 2013;7:214-6.
- [40] Abadie D, Durrieu G, Roussin A, Montastruc JL. Serious adverse drug reactions with tramadol: a 2010-2011 pharmacovigilance survey in France. *Thérapie* 2013;68:77-84.
- [41] Mété D, Milon A, Belon G, Gatina JH. Acute pancreatitis and ketoprofen. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:721-2.