

## Cas d'une pancréatite aiguë secondaire à une hypertriglycéridémie sévère

### A Case of Acute Pancreatitis Related to Hypertriglyceridemia

M. Poette · K. Chaoui · M.-L. Gilbert · O. Fourcade

Reçu le 25 mai 2015 ; accepté le 15 septembre 2015  
© SRLF et Lavoisier SAS 2015

À l'éditeur,

L'hypertriglycéridémie est un trouble lipidique fréquent [1]. Alors que des valeurs minimales à modérées sont associées à une augmentation du risque cardiovasculaire, des valeurs élevées peuvent être à l'origine de complications aiguës, dont la plus fréquente est de loin la pancréatite aiguë [2]. Nous rapportons ici le cas d'une pancréatite aiguë compliquant une hypertriglycéridémie sévère.

Un patient de 50 ans a été admis aux urgences pour épigastralgies d'apparition brutale avec irradiation postérieure évoluant depuis la matinée. Il présentait comme principaux antécédents une cardiopathie ischémique tritonculaire « stentée », une hypertension artérielle, une dyslipidémie, un tabagisme actif estimé à 40 paquets-années, une obésité morbide (indice de masse corporelle à 40 kg/m<sup>2</sup>), un syndrome d'apnée du sommeil appareillé, un trouble bipolaire de type 2 et une thyroïdectomie. On ne retrouvait pas, à l'interrogatoire, la notion d'éthylisme, ni de prise de neuroleptique. Son traitement habituel comprenait aspirine, prasugrel, ivabradine, amlodipine, valsartan, méthyldopa, ézétimibe, cynomel, levothyrox, esoméprazole, venlafaxine et dépa-mide. Aux urgences, la symptomatologie était dominée par des douleurs épigastriques intenses, estimées à 9/10 sur une échelle numérique, malgré la prise de tramadol. L'examen clinique ne retrouvait pas de défense, mais il était gêné du fait de l'obésité. La tension artérielle était à 194/118 mmHg, la fréquence cardiaque à 81/min, la SpO<sub>2</sub> à 90 % en air ambiant chez un patient eupnéique. La température était à 37,7°C. Le bilan biologique réalisé aux urgences retrouvait une lipasémie à 1359 UI/l (limite supérieure du laboratoire : 300 UI/l), une cholestase isolée avec une élévation des

phosphatases alcalines et des GammaGT respectivement à 216 UI/l (limite supérieure du laboratoire : 110 UI/l) et 114 UI/l (limite supérieure du laboratoire : 55 UI/l) sans élévation de la bilirubinémie, une hypertriglycéridémie à 101 mmol/l, une hypercholestérolémie à 13,5 mmol/l, une hyperglycémie à 16,3 mmol/l, une natrémie corrigée à 156 mmol/l, avec une correction tenant compte de l'hypertriglycéridémie [3], pour une osmolarité calculée à 331 mOsm/l, ainsi qu'une hyperleucocytose à 13,39 G/l. La protidémie était à 78 g/l et l'hématocrite à 40 %. La TSH-us était à 3,6 mUI/l (normes du laboratoire comprises entre 0,270 mUI/l et 4,900 mUI/l). La créatininémie était à 108 µmol/l, l'urée plasmatique à 3,5 mmol/l. Le reste de la biologie ne retrouvait, ni cytolysé hépatique, ni hypercalcémie, ni augmentation des LDH. Sur l'ionogramme sanguin, les bicarbonates étaient à 16 mmol/l, alors que sur gazométrie artérielle ils étaient calculés à 26 mmol/l pour un pH à 7,45 sans augmentation du trou anionique plasmatique. La gazométrie artérielle réalisée en air ambiant retrouvait par ailleurs une PaO<sub>2</sub> à 60 mmHg pour une PaCO<sub>2</sub> à 38,5 mmHg. La bandelette urinaire retrouvait une glycosurie à deux croix sans cétonurie associée. L'électrocardiogramme montrait un sous-décalage du segment ST en DI, DII, AVL, V5 et V6. La troponinémie Ic était inférieure à 12 ng/l (seuil de détection du laboratoire). L'échographie abdominale réalisée en urgence montrait une distension des voies biliaires intra-hépatiques sans calcul visible. Le patient est alors transféré dans le service de réanimation.

À l'entrée, l'examen clinique était strictement identique à celui réalisé aux urgences. La prise en charge thérapeutique initiale comportait une trithérapie antalgique alliant paracétamol, néfopam et morphine sous-cutanée, une hyperhydratation par 50 ml/kg/24h de sérum salé isotonique, une anticoagulation préventive par héparine non fractionnée et une insulinothérapie intraveineuse à la seringue électrique.

L'évolution dans le service était marquée par une régression des douleurs, permettant l'arrêt des morphiniques dès J1, puis du néfopam à J2. Il n'est pas apparu de défaillance

M. Poette (✉) · O. Fourcade  
Centre hospitalier universitaire de Toulouse,  
place du Docteur Baylac, F-31059 Toulouse, France  
e-mail : michaelpoette@gmail.com

K. Chaoui · M.-L. Gilbert  
Centre hospitalier de Cahors, 335, rue Président Wilson,  
F-46000 Cahors, France

hémodynamique, respiratoire ou rénale durant le séjour. On ne notait pas d'élévation de la courbe thermique durant l'hospitalisation. Sur le plan biologique, l'évolution était rapidement favorable avec une correction de l'hypertriglycéridémie, sans nécessité de recours à l'épuration extrarénale, et une triglycéridémie à 37 mmol/l après 24h d'hospitalisation. La glycémie après 48h d'hospitalisation était à 5,56 mmol/l. Le scanner abdominal réalisé à 48h de l'admission retrouvait un œdème de la glande pancréatique avec une infiltration de la graisse péripancréatique, sans nécrose associée. Cet examen ne mettait pas en évidence de dilatation des voies biliaires, ni de lithiase à l'intérieur de celles-ci. L'alimentation a pu être reprise directement à J2 avec un régime pauvre en graisses. À la sortie, le patient n'était plus algique. La triglycéridémie était à 26 mmol/l, la glycémie normalisée par insuline lente 34 unités par jour et insuline rapide, selon le protocole du service. Le patient était ainsi transféré en service d'endocrinologie après cinq jours d'hospitalisation en réanimation.

Durant l'hospitalisation en endocrinologie, le diabète était équilibré par une insulinothérapie selon un schéma basal-bolus. Une tomodensitométrie de contrôle réalisée à huit jours du début des symptômes montrait un pancréas d'aspect inchangé. La triglycéridémie de sortie était à 8,4 mmol/l. À son traitement habituel était uniquement ajoutée l'insulinothérapie. Des consultations de contrôle de diabétologie et d'endocrinologie étaient programmées.

À six mois de l'hospitalisation, son médecin traitant est contacté. Le patient ne s'est pas présenté aux consultations de contrôle, avec un suivi irrégulier auprès de son médecin de ville. Le traitement de son diabète comporte toujours une insulinothérapie selon le même schéma que celui prescrit à sa sortie d'hospitalisation, auquel a été associé un traitement par metformine. Aucun traitement n'a été ajouté à l'ézétimibe dans le cadre de la prise en charge de sa dyslipidémie. Il n'y pas eu de récurrence de la pathologie pancréatique.

Bien qu'habituellement considérée comme une de ses étiologies rares, l'hypertriglycéridémie sévère est à l'origine de 1 à 10 % des pancréatites aiguës [4], avec un risque de survenue de l'ordre de 20 % pour des concentrations supérieures à 20 mmol/l [5]. La concentration sanguine de triglycérides définissant le caractère sévère est habituellement fixée à la valeur seuil de 11,3 mmol/l [5], mais cette définition reste arbitraire. Cette notion de valeur seuil reste relative du fait de l'existence d'une importante variabilité interindividuelle vis-à-vis de la production de chylomicrons lors de l'augmentation de la triglycéridémie [1]. L'hypertriglycéridémie sévère, à l'exception des rares étiologies génétiques, est généralement secondaire à une prise d'alcool ou de médicament, un repas riche en graisse, une hypothyroïdie, une décompensation hyperglycémique d'un diabète de type 2 ou peut apparaître au cours de la grossesse [6].

Les mécanismes physiopathologiques de l'atteinte pancréatique au cours des hypertriglycéridémies sévères restent mal connus. L'élévation de la triglycéridémie induit à partir d'un certain seuil une production de chylomicrons, formation lipoprotéique produite physiologiquement en période postprandiale par les entérocytes. Du fait de leur taille largement supérieure aux autres lipoprotéines, les chylomicrons produits en excès sont susceptibles d'entraver la microcirculation, entraînant ainsi une ischémie pancréatique. Cette dernière serait à l'origine d'une sécrétion de lipase par les acini pancréatiques à proximité des chylomicrons. La dégradation des chylomicrons par la lipase serait à l'origine d'une libération d'acides gras libres, toxiques pour le pancréas, déclenchant une cascade inflammatoire aboutissant à l'inflammation du pancréas [7].

Une fois le diagnostic de pancréatite aiguë posé, l'étiologie hypertriglycéridémique de la pancréatite a été suspectée, d'une part devant l'absence d'argument pour une cause alcoolique ou biliaire et d'autre part devant l'aspect lactescent des prélèvements sanguins qui confirmeront l'hypertriglycéridémie sévère. La rapidité avec laquelle les troubles métaboliques se sont corrigés après l'instauration du traitement, et notamment de l'insulinothérapie, semblent suggérer a posteriori que l'élévation de la triglycéridémie faisait suite à une décompensation hyperosmolaire inaugurale d'un diabète de type 2. Par ailleurs, devant l'absence d'acidémie, d'élévation du trou anionique plasmatique et de cétonurie, le diagnostic d'acidocétose a pu être écarté.

À noter également sur la gazométrie la présence d'une alcalose métabolique de contraction suite à la formation d'un troisième secteur dû à l'œdème péripancréatique.

Dans l'évaluation de la gravité des épisodes de pancréatite, les scores radiologiques et clinicobiologiques sont remis en question par de nombreuses études majeures au profit de nouveaux scores [8]. Ainsi, nous n'avons volontairement pas évalué la gravité de cette pancréatite selon la classification de Balthazar ou selon le score de Ranson. Nous avons ainsi admis le patient en service de réanimation devant la présence d'une hypoxémie d'origine multifactorielle, devant un probable syndrome du compartiment abdominal et un syndrome restrictif chez un patient obèse.

Outre l'approche thérapeutique classique des pancréatites avec une antalgie adaptée, d'un jeûne suivi d'une reprise alimentaire précoce à l'arrêt des douleurs [9], nous avons mis en place un traitement spécifique de l'hypertriglycéridémie sévère : l'insulinothérapie intraveineuse semblait un traitement logique de première intention car, outre son indication dans la décompensation diabétique, elle présente une action indépendante en vue d'abaisser la triglycéridémie par activation directe de la lipoprotéine lipase, enzyme responsable du catabolisme des chylomicrons. L'héparinothérapie non fractionnée présentait également un double intérêt en prévenant le risque accru de complications thromboemboliques et en

régulant la triglycéridémie [7,10]. Cependant, l'intérêt de l'héparinothérapie dans la régulation de la triglycéridémie reste discuté, car elle ne permettrait qu'un abaissement transitoire de la triglycéridémie par libération de la lipoprotéine lipase endothéliale, suivi secondairement d'une réascension de la triglycéridémie après épuisement du stock enzymatique endothélial [11].

La plasmaphérese permet de diminuer rapidement la triglycéridémie [10-13]. Cependant, il s'agit d'une technique onéreuse, non disponible dans certains centres [10] et dont l'intérêt reste encore controversé [11,13]. Après avoir mis en place cette première ligne thérapeutique, notre équipe s'est donc questionnée sur l'intérêt de la mise en place d'une technique extracorporelle devant un taux particulièrement élevé de triglycérides. Nous n'avons pas mis en évidence de consensus ou de revue de la littérature à même d'orienter notre position. Nous avons finalement décidé de ne pas avoir recours à ces techniques devant une baisse rapide de la triglycéridémie dans les 24 heures par les mesures médicamenteuses seules.

Une autre interrogation à laquelle notre équipe a été confrontée durant cette hospitalisation est celle de la fiabilité des valeurs biologiques. En effet, la différence entre les valeurs de bicarbonatémie mesurée sur la biochimie sanguine de routine et celle calculée sur la gazométrie artérielle est de 10 mmol/l, ce qui n'est pas négligeable. En considérant comme fiable la valeur calculée, du fait de sa méthode de mesure non dépendante de la turbidité du prélèvement sanguin, cela sous-tendrait une sous-estimation de près de 40 % des paramètres biologiques obtenues par le ionogramme sanguin. Cette sous-estimation est connue de longue date et a déjà été rapportée dans la littérature, où l'obtention des valeurs corrigées s'obtenait après extraction lipidique par du tétrachlorure de carbone et mesure des concentrations d'électrolytes plasmatiques en phase aqueuse [14].

Nous avons présenté le cas d'une pancréatite aiguë hypertriglycéridémique inaugurale d'une décompensation hyperglycémique d'un diabète de type 2. A posteriori, le traitement de la décompensation diabétique, responsable de l'ensemble de ce tableau, semble une évidence. Cependant, lors de la prise en charge initiale, la problématique était celle de la gestion d'une hypertriglycéridémie sévère symptomatique.

La pancréatite aiguë secondaire à une hypertriglycéridémie sévère est une pathologie dont la prévalence n'est pas négligeable. Sa prise en charge ne fait pour le moment l'objet d'aucun consensus et les moyens thérapeutiques proposés n'ont pas encore fait l'objet d'essais thérapeutiques de grande ampleur.

Lors de la prise en charge thérapeutique de cette atteinte, l'administration d'héparine à dose isocoagulante et l'insulinothérapie semblent être des moyens logiques d'un point de

vue physiopathologique. Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'élément probant dans la littérature au sujet de leur efficacité et certaines études montrent que leur utilisation est encore sujette à controverse. Concernant la plasmaphérese, sa place dans la stratégie thérapeutique est toujours discutée et dépend essentiellement d'habitudes de service et de choix thérapeutique. Enfin, il semble essentiel d'interpréter avec une certaine réserve les résultats des prélèvements sanguins en cas d'hypertriglycéridémie sévère.

**Liens d'intérêts** Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

## Références

1. Hegele RA, Ginsberg HN, Chapman MJ, et al (2013) The polygenic nature of hypertriglyceridaemia: implications for definition, diagnosis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol* 8:655-66
2. Yadav D, Lowenfels AB (2006) Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 33:323-30
3. Steffes MW, Freier EF (1976) A simple and precise method of determining true sodium, potassium, and chloride concentrations in hyperlipemia. *J Lab Clin Med* 88:683-8
4. Searles GE, Ooi TC (1992) Underrecognition of chylomicronemia as a cause of acute pancreatitis. *CMAJ* 147:1806-8
5. Lloret Linares C, Pelletier AL, Czernichow S, et al (2008) Acute pancreatitis in a cohort of 129 patients referred for severe hypertriglyceridemia. *Pancreas* 37:13-2
6. Brunzell JD, Schrott HG (2012) The interaction of familial and secondary causes of hypertriglyceridemia: role in pancreatitis. *J Clin Lipidol* 6:409-12
7. Bec-Roche M, Fredenrich A (2008) Hypertriglycéridémie : le risque de pancréatite aiguë. *Médecine des maladies métaboliques* 2:608-11
8. De Waele JJ (2014) Acute pancreatitis. *Curr Opin Crit Care* 20:189-95
9. French Consensus Conference on Acute Pancreatitis: Conclusions and Recommendations. Paris, France, 25-26 January 2001. (2001) *Eur J Gastroenterol Hepatol* 13(Suppl 4):S1-13
10. He W, Lu N (2015) Emergent triglyceride-lowering therapy for hypertriglyceridemic pancreatitis. *Hepato-gastroenterology* 62: 429-34
11. Ewald N, Kloer HU (2012) Treatment options for severe hypertriglyceridemia (SHTG): the role of apheresis. *Clin Res Cardiol Suppl* 7:31-5
12. Schwartz J, Winters JL, Padmanabhan A, et al (2013) Guidelines on the Use of Therapeutic Apheresis in Clinical Practice-Evidence-Based Approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: The Sixth Special Issue. *J Clin Apheresis* 28:145-284
13. Click B, Ketchum AM, Turner R, et al (2015) The role of apheresis in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis: A systematic review. *Pancreatol* 15:313-20
14. Frier BM, Steer CR, Baird JD, et al (1980) Misleading plasma electrolytes in diabetic children with severe hyperlipidaemia. *Arch Dis Child* 55:771-5