

Université de Montréal

Caractérisation étiologique de la pancréatite aiguë médicamenteuse

Par

Ann-Lorie Gagnon

Programme de Sciences biomédicales

Option Médecine expérimentale

Faculté de Médecine

Mémoire présentée à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maître ès sciences (M. Sc.)
en Sciences biomédicales

Septembre, 2019

© Ann-Lorie Gagnon, 2019

Université de Montréal
Faculté de médecine

Ce mémoire intitulé

Caractérisation étiologique de la pancréatite aiguë médicamenteuse

Présenté par

Ann-Lorie Gagnon

A été évalué par un jury composé des personnes suivantes

Audrey Vachon

Président rapporteur

Karine Tremblay

Directrice de recherche

Daniel Gaudet

Codirecteur

Étienne Désilets

Membre du jury

Résumé

La pancréatite, qui désigne l'inflammation du pancréas, est une condition grave qui survient lorsque les enzymes pancréatiques, servant normalement à la digestion des aliments, digèrent le pancréas. Les causes les plus fréquentes sont la consommation excessive d'alcool et la migration de lithiases vésiculaires dans les voies biliaires. On reconnaît également des formes moins fréquentes qui contribuent au fardeau de la maladie et la pancréatite induite par un médicament est l'une d'entre elles. En cours d'hospitalisation et lors du suivi, cette étiologie cause des difficultés aux médecins et aux pharmaciens qui doivent travailler de concert pour d'abord la diagnostiquer, mais également identifier le médicament déclencheur afin d'éviter la récurrence. Néanmoins, cette identification se voit complexifiée, dû à un manque de données probantes fiables et récentes concernant d'une part l'épidémiologie, mais aussi l'étiologie de cette condition. L'objectif principal de ce projet est d'étudier les cas de pancréatites aiguës médicamenteuses hospitalisés au Centre intégré universitaire de santé et services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean afin d'obtenir un portrait réel de cette étiologie en plus d'ajouter de nouvelles preuves à la littérature. La méthodologie repose sur la révision des dossiers médicaux des cas hospitalisés pour au moins une pancréatite médicamenteuse dans les six hôpitaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean entre 2006 et 2014. Les données recueillies et leurs analyses ont permis de documenter les médicaments ayant causé une pancréatite aiguë médicamenteuse au Saguenay–Lac-Saint-Jean en plus de participer à l'avancement des connaissances actuelles par l'identification de médicaments non associés à la pancréatite aiguë jusqu'à maintenant.

Mots-clés : Pancréatite aiguë médicamenteuse, Étiologie, Hospitalisations, Imputabilité, Population du Saguenay–Lac-Saint-Jean

Abstract

Pancreatitis, which refers to the inflammation of the pancreas, is a serious medical condition in which the pancreatic enzymes, that normally digest food, start to digest the pancreas. The most common causes are excessive alcohol consumption and gallstone migration into the bile ducts. Less common causes also contribute to the burden of the disease and drugs are one of them. Diagnosis of drug-induced pancreatitis and identification of the triggering drug in order to avoid recurrence is a challenge to both physicians and pharmacists. Moreover, identification of the causative drug is complex due to a lack of reliable and recent evidence concerning the epidemiology and the etiology of this condition. The main objective of this project is to study drug-induced acute pancreatitis cases hospitalized at the *Centre intégré universitaire de santé et services sociaux* of the Saguenay–Lac-Saint-Jean in order to obtain an accurate representation of this etiology in addition to adding new evidences to the literature. The methodology relies on the review of medical records of hospitalized cases for at least one drug-induced acute pancreatitis in the six hospitals of the Saguenay–Lac-Saint-Jean between 2006 and 2014. The data collected and their analyzes document drugs involved in acute pancreatitis in the Saguenay–Lac-Saint-Jean region in addition to participating in the advancement of our current knowledge by describing drugs that had not been associated with acute pancreatitis until now.

Keywords: Drug-Induced Acute Pancreatitis, Etiology, Hospitalizations, Imputability, Saguenay–Lac-Saint-Jean population.

Table des matières

Résumé.....	3
Abstract.....	4
Table des matières.....	5
Liste des tableaux.....	8
Liste des figures.....	9
Liste des abréviations.....	10
Remerciements.....	12
Introduction.....	13
Chapitre I : La pancréatite.....	15
1.1 Physiopathologie.....	15
1.2 Formes de pancréatite.....	18
1.2.1 Pancréatite aiguë.....	19
1.2.1.1 Épidémiologie.....	19
1.2.1.2 Diagnostic et traitement.....	19
1.2.1.3 Évaluation de la sévérité.....	21
1.2.1.4 Pancréatite aiguë récurrente.....	21
1.2.2 Pancréatite chronique.....	22
1.2.2.1 Épidémiologie.....	22
1.2.2.2 Diagnostic et traitements.....	22
1.3 Sommaire de l’histoire naturelle de la pancréatite.....	23
1.4 Étiologie de la pancréatite aiguë.....	25
1.4.1 Les causes répandues.....	26
1.4.2 Les causes moins répandues.....	30
Chapitre II : La pancréatite aiguë médicamenteuse.....	31
2.1 Épidémiologie.....	31
2.2 Diagnostic, traitement et prévention.....	32
2.3 Classifications.....	34
2.4 Mécanismes physiopathologiques.....	37
2.4.1 Mécanisme structural.....	37

2.4.2 Mécanisme par accumulation de toxines	37
2.4.3 Mécanisme métabolique.....	38
2.4.4 Mécanisme vasculaire.....	38
2.4.5 Mécanisme à médiation immunitaire.....	39
Chapitre III : Problématique	40
Chapitre IV : Hypothèse et Objectifs.....	41
4.1 Hypothèse	41
4.2 Objectifs de recherche.....	41
Chapitre V : Article.....	42
5.1 Avant-propos.....	42
5.2 Résumé.....	44
5.3 Abstract.....	45
5.4 Introduction.....	46
5.5 Methods.....	47
5.5.1 Study design and cases identification	47
5.5.2 Medical charts review.....	47
5.5.3 Validation of suspected causative drugs.....	48
5.5.4 Data analysis and interpretation	49
5.6 Results.....	49
5.7 Discussion.....	56
5.8 Conclusion	58
5.9 References.....	63
Chapitre VI : Discussion générale	68
6.1 Avancement des connaissances	69
6.1.1 Médicaments fortement associés.....	70
6.1.2 Médicaments fréquemment associés	73
6.2 Limitations et forces	75
6.2.1 Limitations	75
6.2.2 Forces	78
6.3 Perspectives.....	79
Conclusion	83

Références.....	84
Annexe 1. Revue de la littérature sur la fréquence des causes moins répandues de PA	97
Annexe 2. Catégories de causalité du WHO-UMC	98

Liste des tableaux

Tableau 1. Critères de la Classification d’Atlanta pour le diagnostic de la pancréatite aiguë.	20
Tableau 2. Causes répandues de pancréatite aiguë ainsi que leurs critères diagnostiques et leur fréquence.....	29
Tableau 3. Échelle de probabilité d’effet indésirable d’un médicament	33
Tableau 4. Médicaments associés à la pancréatite aiguë et classés selon le système de classification basé sur le niveau de preuve	36
Tableau 5. Intégration des médicaments associés à la PA au SLSJ avec les résultats de la revue de la littérature de Badalov et collègues selon le système de classification par niveau de preuve	81

Liste des figures

Figure 1. Anatomie du pancréas	15
Figure 2. Pathogenèse et pathophysiologie de la pancréatite aiguë.....	18
Figure 3. Schéma de l’histoire naturelle de la pancréatite	25
Figure 4. Proportions étiologiques de la pancréatite aiguë au Saguenay–Lac-Saint-Jean (n = 1610)	28

Liste des sigles et abréviations

ATCD = Antécédents

CIM-10 = Classification internationale des Maladies – 10^e édition

CIUSSS = Centre intégré universitaire de santé et services sociaux

CPRE = Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique

CYP-3A4 = Cytochrome P450 3A4

IRM = Imagerie par résonance magnétique

OMS = Organisation mondiale de la Santé

PA = Pancréatite aiguë

PAR = Pancréatite aiguë récurrente

PC = Pancréatite chronique

SLSJ = Saguenay–Lac-Saint-Jean

SNP = Polymorphisme d'un seul nucléotide (de l'anglais *single-nucleotide polymorphism*)

VIH = Virus de l'immunodéficience humaine

WHO-UMC = Le Centre de Surveillance d'Uppsala de l'Organisation mondiale de la Santé (de l'anglais *World Health Organisation – Uppsala Monitoring Centre*)

« Never consider the possibility of failure; as long as you persist, you will be successful. »

- Brain Tracy

Remerciements

La réalisation d'un projet de recherche à la maîtrise et la rédaction d'un mémoire ne peut se faire sans l'aide précieuse et le soutien de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je voudrais d'abord remercier sincèrement ma directrice de recherche, Pre Karine Tremblay, pour son encadrement, sa disponibilité et ses conseils. Karine, tu m'as poussée au-delà de ce que je croyais être mes limites et tu m'as appris à avoir confiance en moi et en mes compétences. Pour ça, je t'en serai toujours reconnaissante. Tu es pour moi un modèle de persévérance, mais aussi de résilience et je suis privilégiée d'avoir pu faire partie de ton équipe. Du fond du cœur, merci pour tout.

Je voudrais également remercier les collaborateurs sur mon projet qui, de près comme de loin, m'ont apporté leur appui durant mon parcours. Merci à Mme Brigitte Goulet, M. Alexandre Lavoie et Dr Alban Michaud-Herbst. Merci à mon codirecteur, Dr Daniel Gaudet ainsi qu'à l'équipe d'ÉCOGÈNE-21 qui m'ont soutenu financièrement et qui m'ont fait une petite place dans leur équipe le temps d'un été. J'ai énormément appris et je retiens que du positif de mon passage entre vos murs.

Merci aussi aux étudiantes Édith Breton, Katherine Thibeault, Valérie Gagné-Ouellet et Mélanie Maltais pour leur écoute, leur support et leurs conseils pendant mes deux ans aux cycles supérieurs. Vous êtes des amies en or sur qui je pourrai toujours compter. Je tiens à adresser un merci spécial à Marie-Pier Frigon, au départ collègue étudiante et maintenant amie indispensable. Nos fous rires, nos conversations sérieuses (ou pas), nos séances d'études, nos soupers et bien plus ont facilité et embelli mon expérience au deuxième cycle. Ta présence me manque quotidiennement et peu importe ce que l'avenir nous réserve, je serai toujours là.

Merci à ma famille et mes amis qui ont toujours cru en moi et qui m'ont encouragée tout au long de mes études. À mes parents, Sara et Éric, à mes grands-parents, Giorgio, Lionel et Carole, à mon ange, Suzanne, et à mes amies de toujours, Eve-Julie et Virginie, merci infiniment. Finalement, un merci particulier à mon amoureux et mon meilleur ami, Simon-Claude, qui m'appuie, m'écoute et me fait voir la vie autrement depuis bientôt neuf ans.

Introduction

La pancréatite est une affection inflammatoire du pancréas représentant l'une des maladies digestives les plus importantes en termes d'incidence, de risque pour la santé, de mortalité ainsi que de coûts en soins de santé (1). Les causes provoquant le début d'une crise sont nombreuses, diverses et complexes. Parmi celles-ci, les médicaments sont considérés comme une cause relativement rare. Pour l'instant, peu d'études s'intéressent à cette étiologie et c'est pourquoi il subsiste un manque de données probantes facilitant le diagnostic et l'identification du médicament en cause. D'ailleurs, étudier cette condition dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean (**SLSJ**) est une première. Le SLSJ est une région isolée située au nord-est de la Province de Québec caractérisée par un triple effet fondateur et dont 99% de la population est caucasienne (2, 3).

Ce mémoire est divisé en six chapitres. Les deux premiers chapitres présentent l'état des connaissances actuelles à propos de la pancréatite aiguë (**PA**) et de la PA médicamenteuse. Plus précisément, le Chapitre I débute par une description anatomique et physiologique du pancréas puis les explications physiopathologiques de la pancréatite en général sont abordées afin de bien comprendre la maladie. Par la suite, les différentes formes de pancréatite sont décrites en définissant l'épidémiologie, le diagnostic et les traitements disponibles pour chacune de ces formes. Le Chapitre 2 expose les connaissances de la PA médicamenteuse. Son épidémiologie, son diagnostic, ses traitements, la classification des médicaments associés et les mécanismes physiopathologiques selon lesquels les médicaments engendrent la pancréatite sont abordés en détails.

Le Chapitre 3 expose la problématique de ce présent projet qui stipule que le manque de données probantes sur la PA médicamenteuse complique le travail des médecins et des pharmaciens lors du diagnostic et dans l'identification de l'élément causal. Cette étude rétrospective se base donc sur l'hypothèse que le fait de documenter les causes de la PA médicamenteuse au SLSJ permettra d'ajouter des preuves à la littérature actuelle en plus de dresser le premier portrait de cette condition de santé dans la région. Plus spécifiquement, l'objectif de cette étude est de caractériser, au niveau de l'étiologie, les cas de PA induits par un médicament hospitalisés dans les six hôpitaux du Centre intégré universitaire de santé et services sociaux (**CIUSSS**) de la région du SLSJ.

Le Chapitre 5 est composé de l'article issu du projet de recherche. Cet article est actuellement en révision dans la revue *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, soumis le 19 juillet 2019. Par une révision de dossiers médicaux, ce projet a permis de documenter les médicaments ayant causé une hospitalisation pour une PA dans les hôpitaux du SLSJ. Les résultats ont permis de dresser le premier portrait de cette condition dans la région en plus d'ajouter des preuves importantes à la littérature actuelle. En effet, le projet a permis de décrire les premiers cas de PA récurrente (**PAR**) provoqués par la réintroduction du fluorouracil et de la triamcinolone.

Le Chapitre 6 présente une discussion générale plus élaborée en lien avec le projet de recherche présenté. Ce travail de réflexion expose les retombées de l'étude au niveau clinique, mais aussi au niveau de l'état des connaissances actuelles. Les forces et les limitations de ce projet sont aussi discutées dans cette section qui se termine par les perspectives possibles.

Chapitre I : La pancréatite

1.1 Physiopathologie

La pancréatite est une condition inflammatoire complexe du pancréas dont l'évolution clinique diffère grandement d'un individu à l'autre. Pour mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques qui engendrent cette condition, la description du pancréas est essentielle. Le pancréas est une glande amphicrine, c'est-à-dire qui possède à la fois une activité exocrine et endocrine (4). Cet organe s'étend d'un côté à l'autre de l'abdomen, sous l'estomac et est attaché au duodénum par le canal pancréatique (aussi nommé canal de Wirsung) (4). Il est lié au foie et à la vésicule biliaire par le canal cholédoque qui achemine la bile à l'ampoule hépatopancréatique le plus souvent à travers un orifice commun (5) (Figure 1).

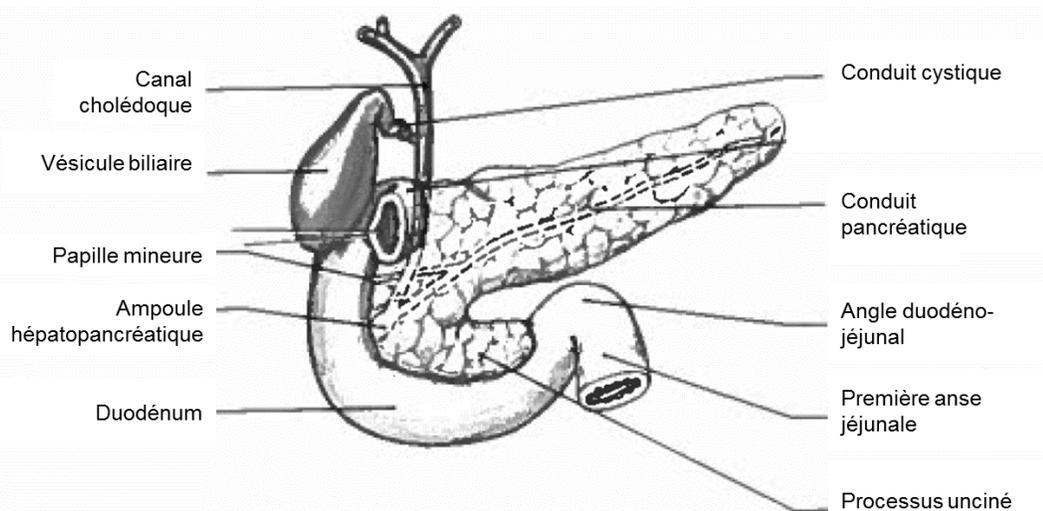


Figure 1. Anatomie du pancréas

La bile, participant à la digestion des graisses, est produite par le foie et stockée dans la vésicule biliaire. Lors de l'alimentation, la bile quitte la vésicule biliaire et descend le cholédoque pour rejoindre le canal pancréatique via un orifice commun. Le canal pancréatique traverse le pancréas, une glande amphicrine produisant le suc pancréatique permettant la digestion de toutes les substances dans les aliments, de la tête à la queue. La bile et le suc pancréatique sont déversés dans le duodénum via l'ampoule hépatopancréatique où la digestion s'amorce. Image tirée et modifiée de Lévy et al 2012 (5) et reproduit d'après Chevallier JM. 1998. Anatomie. Tome 1 : tronc. Paris, Flammarion Médecine-Sciences.

La fonction endocrine du pancréas est réalisée par des amas de cellules nommés îlots pancréatiques ou îlots de Langerhans qui sont dispersés parmi les cellules acineuses (acini). Ces îlots sont composés à 30% de cellules alpha produisant le glucagon et 60% de cellules bêta produisant l'insuline. La sécrétion de ces deux hormones permet le contrôle du taux de glucose sanguin (6, 7). Le 10% restant est composé de cellules PP produisant les polypeptides pancréatiques dont la principale fonction est celle d'une hormone de satiété ainsi que de cellules delta produisant la somatostatine, une hormone inhibitrice de l'insuline, du glucagon et des polypeptides pancréatiques (6, 7). D'un autre côté, les acini du pancréas produisent le suc pancréatique contenant les enzymes permettant de dégrader tous les nutriments présents dans les aliments, constituant la fonction exocrine du pancréas (4). Ces enzymes incluent, entre autres, la trypsine et la chymotrypsine pour la digestion des protéines, l'amylase pour la digestion des glucides, les nucléases pour la digestion des acides aminés et la lipase pour la digestion des gras (4). Lors de la digestion, le suc pancréatique et la bile sont déversés dans le duodénum via un orifice appelé l'ampoule hépatopancréatique dont l'ouverture est contrôlée par le sphincter d'Oddi.

Un dérèglement au niveau de la fonction exocrine du pancréas peut mener au déclenchement d'épisodes de pancréatite. La cause de ce dérèglement peut être d'ordre génétique et/ou environnemental et provoque soient l'obstruction du canal pancréatique, des dommages aux cellules acineuses ou un transport intracellulaire défectueux d'enzymes inactives (8) (Figure 2). Comme illustré à la Figure 2, ces trois types d'agressions peuvent provoquer des lésions importantes au niveau des cellules acineuses du pancréas et engendrer l'activation prématurée des enzymes digestives menant ultimement à la pancréatite. Normalement, lorsque les enzymes de digestion ne sont pas utilisées, elles sont entreposées sous une forme inactive à l'intérieur des acini, plus précisément dans les granules zymogènes (4). Certaines enzymes sont activées dans le canal pancréatique tandis que d'autres sont sécrétées sous une forme inactive, nommée proenzyme, et ne sont activées qu'une fois dans l'intestin (4). C'est le cas du trypsinogène, l'enzyme la plus abondante du tube digestif (4). En effet, cette enzyme est activée en trypsine dans la lumière du duodénum grâce à l'entérokinase, une endopeptidase intestinale (9). L'activation de la trypsine entraîne son autoactivation en plus de celle de plusieurs autres proenzymes duodénales créant ainsi une boucle de rétroaction positive (9). Cependant, pour les

raisons évoquées précédemment, lorsque son activation est effectuée de façon prématurée, c'est-à-dire à l'intérieur du pancréas, une cascade digestive s'enclenche et l'autodigestion de l'organe s'amorce. Les protéases (trypsine et élastase) et la lipase détruisent les membranes cellulaires et endommagent les tissus pancréatiques causant de l'œdème, des dommages vasculaires, des hémorragies et/ou de la nécrose (8, 9). Ces atteintes aux cellules pancréatiques provoquent la libération d'enzymes digestives actives au niveau de la circulation sanguine (9). Cette présence enzymatique anormalement élevée lors d'une pancréatite stimule la production de cytokines pro-inflammatoires par les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes (10, 11). Par la suite, une cascade inflammatoire s'installe pouvant mener au syndrome de réponse inflammatoire systémique. La persistance de ce syndrome augmente le risque d'insuffisance organique (hypotension artérielle, désaturation en oxygène et insuffisance rénale), augmentant ainsi la sévérité de la pancréatite (12).

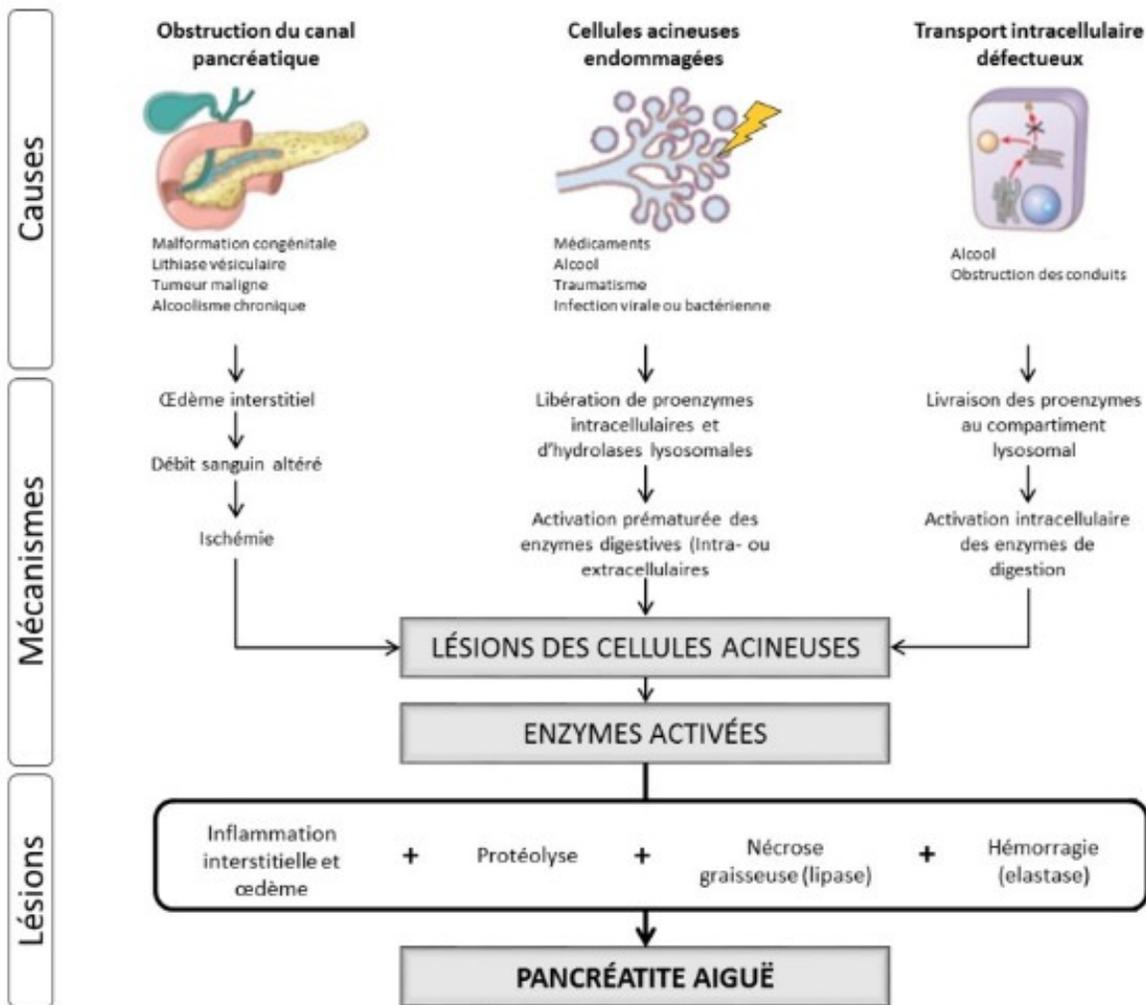


Figure 2. Pathogenèse et pathophysiologie de la pancréatite aiguë

Un facteur déclencheur peut obstruer le canal pancréatique, endommager les cellules acineuses du pancréas ou provoquer un transport intracellulaire défectueux. Ces trois causes engendrent une cascade de changements sur l'homéostasie de l'organe menant à des lésions au niveau des cellules acineuses. Celles-ci entraînent une activation prématurée des enzymes pancréatiques, dont le trypsinogène, enzyme-clé du déclenchement de la pancréatite. Le trypsinogène s'active en trypsine ce qui débute une boucle de rétroaction positive résultant à l'autodigestion du pancréas. L'inflammation s'installe au niveau de la glande et les symptômes de la pancréatite débutent. Image traduite et adaptée à partir de : Kumar et al. 2009 (8)

1.2 Formes de pancréatite

Il existe deux grandes formes de pancréatite, soient la PA et la pancréatite chronique (PC). Ces deux formes se distinguent entre elles par des changements morphologiques et histologiques du tissu pancréatique et il est connu que l'accumulation d'épisodes de PA peut

mener à la chronicité sous forme d'un continuum. Dans les paragraphes suivants, l'épidémiologie, le diagnostic et les traitements de ces deux formes seront détaillés.

1.2.1 Pancréatite aiguë

1.2.1.1 Épidémiologie

Parmi les maladies touchant le système gastro-intestinal, la PA représentait la troisième cause d'hospitalisation la plus fréquente aux États-Unis en 2012 et son incidence ne cesse d'augmenter avec les années (13). Selon une récente étude américaine, l'incidence annuelle des hospitalisations pour PA est passée de 65,4 cas pour 100 000 individus en 2001 à 81,9 cas pour 100 000 individus en 2014 (14). Au Canada, plus de 15 000 patients sont hospitalisés pour une PA chaque année et de ce nombre, environ 300 personnes en décéderont (15). Avec plus de 600 000 Canadiens affectés par cette condition, il va sans dire qu'elle entraîne des coûts importants au système de santé actuel associés à l'hospitalisation des patients. Au Canada, entre 2004 et 2005, le coût moyen causé par l'hospitalisation des patients touchés par la pancréatite a été d'environ 118 millions de dollars (16). Au SLSJ, l'incidence de la PA est estimée à 148 nouveaux cas par année avec une mortalité annuelle moyenne de 4 décès (17). La PA est donc considérée comme une maladie répandue à l'échelle mondiale dont le fardeau socio-économique est significativement élevé.

1.2.1.2 Diagnostic et traitement

Selon la révision de la Classification d'Atlanta (2012) (12), le diagnostic de la PA se fait lorsque deux des trois caractéristiques suivantes sont présentes (Tableau 1). Premièrement, au niveau clinique, la PA est caractérisée par des douleurs abdominales soudaines, constantes et intenses localisées au niveau de l'épigastre et irradiant dans le dos (12). Ces douleurs sont accompagnées ou non par des nausées, des vomissements, de la tachycardie ou de la fièvre (5, 18). Dans la majorité des cas, ces douleurs sont si intenses qu'elles nécessitent une consultation aux urgences suivie de quelques jours d'hospitalisation pour un rétablissement adéquat. Deuxièmement, au niveau biochimique, une PA est suspectée lorsque les enzymes pancréatiques sériques sont trois fois supérieures à la normale (12). Pour le diagnostic de la PA, il est connu que la quantification des taux de lipase sérique offre une sensibilité et une spécificité plus

élevées que celle de l'amylase puisque sa cinétique est plus lente et sa décroissance, plus tardive (5, 19). Finalement, l'évaluation du pancréas par l'imagerie médicale permet également d'appuyer le diagnostic de la PA (tomodensitométrie axiale, échographie abdominale ou imagerie par résonance magnétique (**IRM**)) (12). Une augmentation du volume du pancréas ou encore une infiltration de la graisse péripancréatique sont des signes qui peuvent évoquer la présence d'une PA (20). Une fois le diagnostic établi, des traitements de support sont apportés au patient afin de favoriser le rétablissement. L'administration d'analgésique permet le soulagement rapide des douleurs abdominales. Initialement, le plan de traitement incluait un repos digestif et une hydratation continue ce qui permettait, croyait-on, de freiner les processus inflammatoires enclenchés au niveau du pancréas et ainsi en diminuer l'irritation (21). Toutefois, récemment, des études ont permis d'affirmer qu'il n'existe pas de différence entre la réalimentation précoce et tardive, et que l'hydratation intraveineuse est plutôt utile pour prévenir les complications liées à la déshydratation sans avoir d'incidence sur le processus inflammatoire (22-24). Évidemment, le plan de traitement diffère dépendamment de la sévérité de la crise (23). À ce jour, il n'existe aucune médication qui empêche le développement de la pancréatite. La prévention des crises par l'élimination des facteurs de risque connus est donc la seule façon, à ce jour, d'éviter la PA chez un individu prédisposé.

Tableau 1. Critères de la Classification d'Atlanta pour le diagnostic de la pancréatite aiguë

<i>Le diagnostic de la pancréatite s'effectue lorsqu'au moins deux des trois critères suivants sont présents :</i>	
Critère clinique	Douleurs abdominales soudaines, constantes et intenses à l'épigastre qui irradient au dos.
Critère biochimique	Lipase pancréatique (et/ou amylase pancréatique) 3 x supérieure à la normale.
Critère radiologique	Signes d'inflammation près du pancréas à l'imagerie médicale.

Critères tirés de Banks et al. (2012)(12)

2.1.3 Évaluation de la sévérité

L'évaluation de la sévérité de la PA est primordiale afin d'adapter adéquatement les traitements à administrer chez un patient hospitalisé. Il existe trois niveaux de sévérité qui dépendent de la présence d'insuffisance organique (hypotension artérielle, désaturation en oxygène et insuffisance rénale) et de complications locales ou systémiques. Les complications locales englobent la présence d'une accumulation de liquide péripancréatique, d'un pseudokyste, d'une accumulation de liquide nécrotique aiguë et d'une nécrose encapsulée. Les complications systémiques sont caractérisées par l'exacerbation de comorbidités déjà existantes précipitées par la PA. Une PA est dite légère lorsqu'il n'y a pas d'insuffisance organique ni de complications locales ou systémiques (12). La PA légère est la plus commune et la mortalité associée est très rare (12, 25). La PA modérée est caractérisée par la présence d'insuffisance organique se résolvant en moins de 48 heures ou de complications locales ou systémiques (12). Généralement, la PA modérée se résout d'elle-même sans intervention particulière, mais peut exiger des soins particuliers et prolongés. La mortalité y est également peu fréquente (26). Finalement, la PA sévère est caractérisée par la présence d'insuffisance organique simple ou multiple persistant plus de 48 heures (12). Les patients souffrant d'insuffisance organique ont généralement une ou plusieurs complications locales (12). La PA sévère augmente le risque de décès, avec une mortalité reportée entre 36% et 50% lorsque l'insuffisance organique se développe dans les premiers jours de la maladie (12, 27, 28). Fréquemment, les patients souffrant de PA sévère sont admis quelques jours aux unités de soins intensifs afin de stabiliser leur état.

1.2.1.4 Pancréatite aiguë récurrente

Lorsqu'un patient est atteint d'au moins deux épisodes de PA distincts et documentés avec, entretemps, une période de résolution, la PA est dite récurrente (PAR). Le risque de développer de la récurrence suite à une première attaque de PA est estimé à 20% (29). C'est d'ailleurs ce résultat qui a été obtenu dans une récente étude rétrospective menée au SLSJ. En effet, les auteurs ont démontré qu'entre 2006 et 2014, 20% des individus ont été hospitalisés plus d'une fois pour une PA et parmi ceux-ci, 3% ont été admis plus de cinq fois (30). La PAR peut être expliquée par des prédispositions génétiques, un facteur déclencheur non corrigé ou

encore la présence de dommages permanents au niveau du tissu pancréatique (31, 32). De plus, chez approximativement 7% des cas, plusieurs étiologies s'additionnent compliquant l'investigation (32). Il est donc primordial d'évaluer soigneusement le patient qui présente une première PA afin d'éliminer un facteur déclencheur et diminuer les risques de récurrence.

1.2.2 Pancréatite chronique

1.2.2.1 Épidémiologie

Parmi les individus qui expérimenteront la PAR, environ 36% d'entre eux développeront une PC (29). D'ailleurs, aujourd'hui, plusieurs données probantes ont confirmé que la PA, la PAR et la PC représentent un continuum lorsque exposées ou non à certains facteurs de risque connus (29, 31, 33). La PC survient lorsque des séquelles irréversibles apparaissent au niveau du tissu pancréatique. Ces séquelles entraînent une réponse inflammatoire et des douleurs abdominales persistantes malgré l'absence d'élément déclencheur. L'incidence annuelle mondiale de cette condition est évaluée entre 5 et 14 cas par 100 000 individus avec une prévalence d'environ 30 à 50 cas par 100 000 individus (34-39). Au Canada, plus de 2000 individus sont hospitalisés pour une PC chaque année et de ceux-ci, 40 en décéderont (15). Toutefois, il se pourrait que ces chiffres soient sous-estimés puisque le diagnostic de la PC est difficile à établir (36). En effet, il n'existe pas de critères simples et fiables pour le diagnostic précoce de la maladie et le diagnostic définitif peut prendre des années (36). Bien qu'elle soit beaucoup moins fréquente que la PA, la PC diminue grandement la qualité de vie des patients ainsi que leur espérance de vie, avec une survie médiane évaluée entre 15 et 20 ans suivant le diagnostic (36).

1.2.2.2 Diagnostic et traitements

L'histoire naturelle de la PC peut être divisée en trois grandes phases pouvant se chevaucher. La phase précoce représente approximativement les cinq premières années de la maladie (36). Durant ces années, des épisodes de PA et des douleurs abdominales sans cause définie surviennent de façon spontanée (36). Ces douleurs, constantes et sévères, diminuent de manière significative la qualité de vie des patients les exposant ainsi à un risque de narcodépendance (40-42). Le diagnostic de la phase précoce est toutefois difficile étant donné

l'absence de caractéristiques cliniques typiques, de critères diagnostiques établis ainsi que de modifications structurelles évidentes du parenchyme pancréatique (43). La phase intermédiaire de la PC dure environ 5 à 10 ans au cours desquels les manifestations aiguës sont réduites (36). Des modifications morphologiques commencent à devenir apparentes telles que le développement de calcifications pancréatiques. Ces calcifications, conséquences de processus inflammatoires répétés, se manifestent par une destruction du tissu pancréatique qui entraîne le début de l'insuffisance exocrine et endocrine (36). Finalement, approximativement 10 ans plus tard, les manifestations aiguës de la pancréatite deviennent rares et les modifications morphologiques sont de plus en plus importantes ce qui mène le patient vers le stade avancé. Le diagnostic de la PC à ce stade est souvent évident puisque les caractéristiques cliniques typiques et les signes associés sont apparents à l'imagerie médicale (par tomodensitométrie ou IRM) (43). De plus, un diabète et/ou une insuffisance pancréatique exocrine sévère sont souvent diagnostiqués durant cette phase. Il est également connu que la PC est un facteur de risque du cancer du pancréas, l'un des cancers les plus difficiles à détecter avec un pronostic défavorable s'il est diagnostiqué tardivement (44). En effet, le risque relatif de développer un cancer du pancréas est huit fois plus élevé chez les patients ayant reçu un diagnostic de PC cinq ans auparavant (44).

1.3 Sommaire de l'histoire naturelle de la pancréatite

Tel que mentionné plus haut, il existe un continuum entre la PA, la PAR et la PC. Le premier épisode de PA peut être initié par un facteur extrinsèque ou intrinsèque au patient. Lorsque possible, la résolution ou l'arrêt de ce facteur permet, dans une majorité des cas, d'éviter la PAR. Sinon, trois scénarios sont possibles chez le 20% des patients qui expérimenteront la PAR; 1) certains peuvent avoir aucune ou plusieurs autres attaques de PA avec conservation des fonctions exocrines et endocrines du pancréas; 2) certains peuvent, en plus, développer des douleurs abdominales persistantes et des perturbations fonctionnelles sans le développement de modifications morphologiques associées à la PC; 3) certains peuvent avoir une combinaison de PAR, de douleurs abdominales persistantes, de perturbations fonctionnelles et développent les modifications morphologiques de la PC (33). Parmi les patients qui auront au moins une récurrence de PA, 36% progresseront vers la PC. Cependant, la probabilité de la transition entre la PAR et la PC dépend de plusieurs variables connues comme, par exemple, l'étiologie, la consommation

d'alcool ou de tabac actuelle, le nombre de récurrences de PA et la sévérité des épisodes de PA (31, 33, 45, 46).

En outre, la PC est un facteur de risque connu dans le développement du cancer du pancréas. En effet, il est estimé que 5% des PC se compliquent en cancer du pancréas et ce risque est augmenté par la consommation d'alcool et la prise de tabac (44, 47). Ce type de cancer est reconnu pour avoir le pronostic le moins favorable de tous les cancers, avec un taux de survie net à 5 ans de 6,9% (48). Il est le 12^e cancer en importance au Canada, mais le 4^e en ce qui concerne les causes de décès par cancer (48). Outre ce cancer, la PC peut engendrer d'autres complications telles que le diabète et l'insuffisance pancréatique. C'est pourquoi il est important de bloquer le continuum le plus tôt possible afin d'éviter les complications sévères pouvant être fatales pour le patient. En résumé, la figure 3 illustre l'histoire naturelle de la PA précédemment décrite.

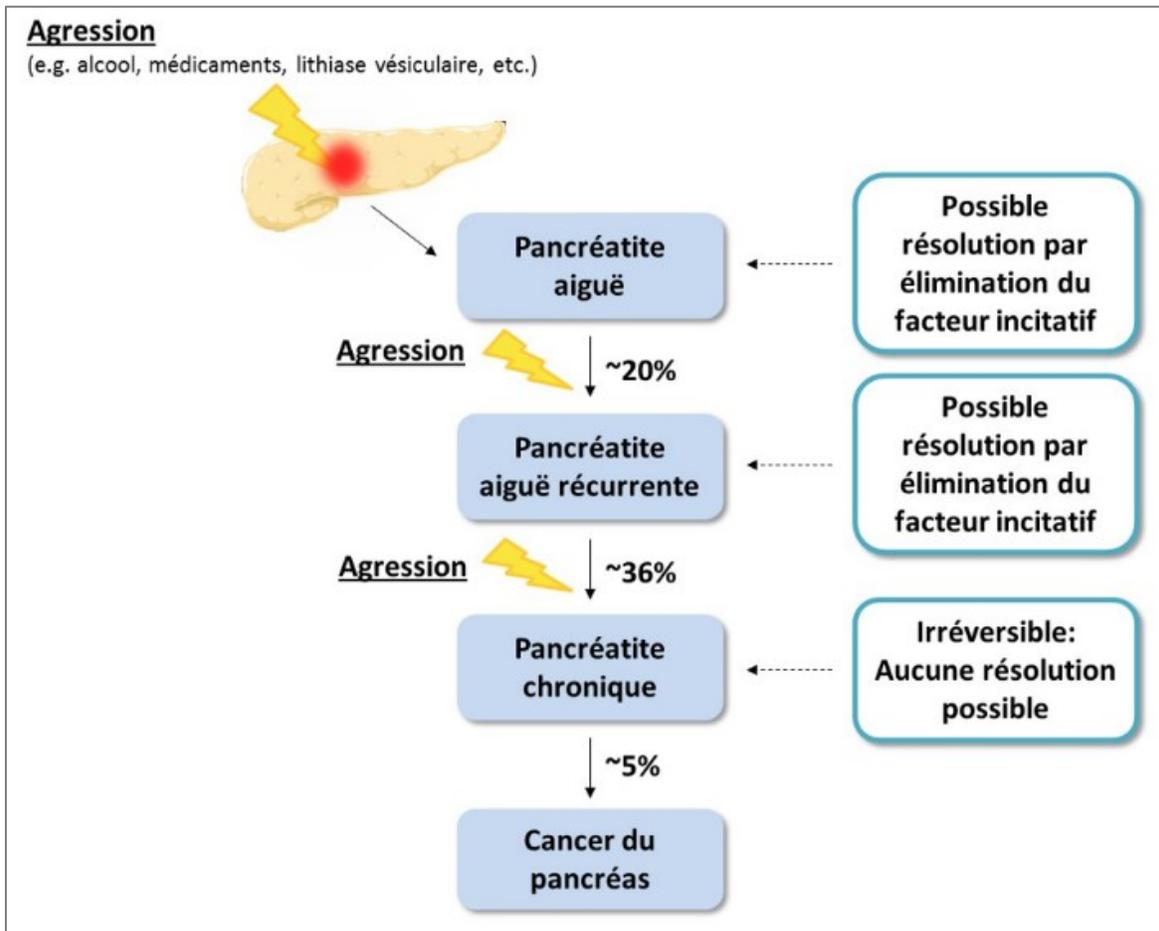


Figure 3. Schéma de l'histoire naturelle de la pancréatite

Une première agression (facteur déclencheur) comme l'alcool, les médicaments ou une lithiase vésiculaire initie le premier épisode de pancréatite aiguë par le recrutement de cellules inflammatoires au niveau du pancréas. Si le facteur déclencheur est éliminé, il peut y avoir résolution de la pancréatite. Toutefois, la poursuite de l'agression mène à la récurrence de la pancréatite aiguë et survient chez environ 20% des cas. L'accumulation de pancréatites aiguës récurrentes active certains processus de cicatrisation au niveau du pancréas résultant à la pancréatite chronique chez environ 36% des cas. Des dommages irréversibles se forment et environ 5% des patients atteints de pancréatite chronique développeront un cancer du pancréas, l'un des cancers les plus mortels.

1.4 Étiologie de la pancréatite aiguë

Dans les prochains paragraphes, les différentes étiologies de PA seront présentées et divisées en fonction de leur fréquence rapportée dans la littérature. Les causes répandues concernent les étiologies les plus souvent rapportées dans les études. Celles-ci incluent des causes fréquentes (comme la PA alcoolique ou biliaire) et des causes rares (comme la PA médicamenteuse ou post-cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE)). Les

causes moins répandues englobent les étiologies très peu rapportées dans les études. Celles-ci sont souvent classées dans la catégorie « Autres » et incluent des causes très rares.

1.4.1 Les causes répandues

Les causes connues entraînant la survenue des épisodes de PA sont nombreuses et l'identification du facteur causal demeure essentielle pour la gestion de la crise et la prévention de la récurrence. Depuis plusieurs années, il est connu que la consommation excessive d'alcool et la présence de lithiase vésiculaire dans les voies pancréatiques représentent, approximativement et à proportion égale, 70% à 80% des cas de PA (5). Toutefois, selon une récente méta-analyse (49), la présence de lithiase vésiculaire serait la cause la plus fréquente de PA à l'échelle mondiale, représentant 42% des cas. La PA dite biliaire survient lorsqu'une lithiase vésiculaire, une petite pierre formée à partir de la bile, s'immobilise au niveau de l'ampoule hépatopancréatique entraînant l'obstruction du canal pancréatique. Les patients ont recours aux traitements traditionnels pour soulager les symptômes de la pancréatite. Toutefois, si les symptômes s'aggravent ou que l'obstruction persiste, la réalisation d'une CPRE est nécessaire permettant, entre autres, le retrait des lithiases vésiculaires (50). Quant à elle, la pancréatite induite par l'alcool représente actuellement 21% des cas. Cette forme de pancréatite touche majoritairement les hommes dont la consommation moyenne d'alcool est de 150 g par jour, et ce, pendant une période d'environ 10 à 15 ans (51). L'alcool et ses métabolites créent des dommages au niveau des cellules acineuses du pancréas pouvant engendrer l'activation prématurée des enzymes digestives et prédisposant la glande à l'autodigestion (51). Si la consommation d'alcool n'est pas cessée, le patient s'expose à un risque élevé de PAR et ultimement, des dommages irréversibles se forment initiant la PC (31). D'ailleurs, la consommation excessive d'alcool est la cause la plus fréquente et la plus documentée de la PC (43).

Une fois que les formes biliaire et alcoolique de la PA sont écartées, les cliniciens suspectent les causes plus rares. Des taux élevés de triglycérides sériques représentent un facteur de risque connu de PA. En effet, cette élévation entraîne une augmentation de la viscosité du plasma et des taux d'acides gras libres au niveau du pancréas créant de l'ischémie et une acidose pouvant déclencher une PA (52). D'un autre côté, la PA est la plus fréquente et la plus sérieuse

complication survenant à la suite d'une CPRE (53). Cette procédure consiste à introduire un endoscope jusqu'au duodénum et passer des instruments au niveau du canal cholédoque pour retirer un calcul biliaire ou pour le traitement d'un cancer. Toutefois, dans certains cas, un traumatisme au niveau de l'ampoule hépatopancréatique survient lors de l'introduction de l'endoscope, ce qui entraîne de l'œdème ou un spasme du sphincter d'Oddi (53). L'obstruction du canal pancréatique qui s'en suit mène à la PA. La PA induite par la prise d'un médicament est une autre cause rare de PA qui sera abordée dans le prochain chapitre. Au final, si aucune cause n'a pu être identifiée à la suite de l'investigation, la PA idiopathique est diagnostiquée et représente environ 18% des cas (49). Cependant, ce chiffre tend à diminuer avec les années dû à l'avancement des recherches concernant l'étiologie de la PA (54).

Récemment, l'étiologie de la PA au SLSJ a été décrite pour une première fois dans une étude rétrospective utilisant la base de données clinico-administrative du Ministère de la Santé du Québec (MED-ECHO) (17). Ce registre rassemble des données concernant les hospitalisations en soins de courte durée pour les patients couverts par le régime public d'assurance maladie du Québec. Les hospitalisations rapportées sont classées selon les codes de la *Classification internationale sur les Maladies, 10^e édition (CIM-10)* (55). L'utilisation des différents codes reliés à la PA (K85.0 « Pancréatite aiguë idiopathique»; K85.1 « Pancréatite aiguë d'origine biliaire»; K85.2 «Pancréatite aiguë alcoolique»; K85.3 «Pancréatite aiguë médicamenteuse»; K85.8 «Autres pancréatites aiguës»; K85.9 «Pancréatite aiguë, sans précision») a permis aux auteurs de documenter les proportions étiologiques de cette condition (Figure 4) (17). En effet, entre 2006 et 2014 et sur 1610 hospitalisations pour PA, 13% étaient associées à une consommation excessive d'alcool, 21% étaient dues à la présence de lithiase vésiculaire dans le canal pancréatique, 2% étaient induites par un médicament et 6% des hospitalisations étaient classées idiopathiques puisqu'aucune cause n'a été identifiée (17). La proportion restante (58%) était catégorisée comme des hospitalisations pour PA dont l'étiologie n'est pas définie (17).

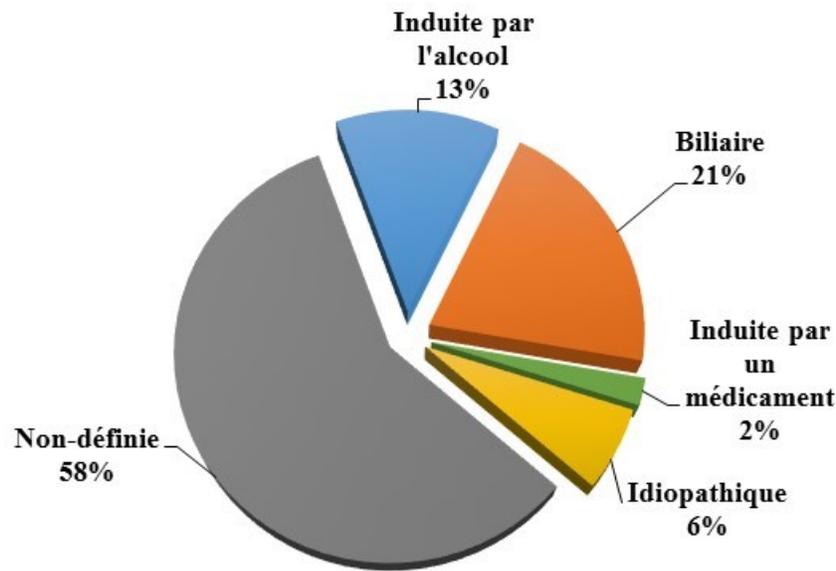


Figure 4. Proportions étiologiques de la pancréatite aiguë au Saguenay–Lac-Saint-Jean (n = 1610)

Au Saguenay–Lac-Saint-Jean, entre 2006 et 2014, 21% des pancréatites aiguës étaient associées à la présence de lithiase vésiculaire dans le canal pancréatique, 13% étaient induites par l’alcool, 2% étaient induites par un médicament, 6% n’avaient aucune cause identifiée et 58% des hospitalisations pour pancréatite aiguë étaient non définies. Figure tirée et traduite avec autorisation de Tremblay et al. (17)

Le Tableau 2 résume les causes répandues de PA, les critères favorisant leur diagnostic ainsi que leur fréquence rapportée dans la littérature. Les fréquences décrites pour la PA obstructive par lithiase vésiculaire, induite par l’alcool et idiopathique sont issues d’une récente revue systématique de la littérature et d’une méta-analyse. En effet, en 2018, Zilio et collègues (49) ont publié une méta-analyse regroupant un total de 46 articles (38 articles pour la PA idiopathique) qui est, encore aujourd’hui, la seule étude fournissant un portrait mondial des étiologies fréquentes de la PA. Les fréquences pour la PA hypertriglycéridémique, post-CPRE et celle induite par les médicaments sont issues d’une revue de la littérature puisque ces dernières sont moins fréquentes et donc moins étudiées (voir Annexe 1 pour un sommaire des études retenues).

Tableau 2. Causes répandues de pancréatite aiguë ainsi que leurs critères diagnostiques et leur fréquence

Étiologies connues	Diagnostic	Références	Fréquences	Références
Obstructive par lithiase vésiculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de facteurs de risques associés (âge > 50 ans, sexe féminin, ATCD familiaux de calcul biliaire) - Élévation de l'alanine aminotransférase (2 x la normale) et de la bilirubine totale (> 40 umol/L) - Évidence de lithiase vésiculaire à l'échographie 	(5)	42% ^a (n = 46)	(49)
Induite par l'alcool	<ul style="list-style-type: none"> - Présence de facteurs de risques associés (âge > 40 ans, sexe masculin, consommation de tabac) - Histoire d'abus d'alcool prolongé (> 10 ans) et important (150 g/jour) 	(5)	21% ^a (n = 46)	(49)
Idiopathique	<ul style="list-style-type: none"> - Aucune cause identifiée 	(5)	18% ^a (n = 38)	(49)
Hypertriglycéridémique	<ul style="list-style-type: none"> - Élimination des causes fréquentes - Présence de facteurs de risques associés (obésité, diabète, alcoolisme) - Taux de triglycérides supérieur à 1 000 mg/dL 	(5, 56)	1-21% ^b (n = 17)	(57-73)
Post-CPRE	<ul style="list-style-type: none"> - Élimination des causes fréquentes - Apparition des symptômes de pancréatite suivant l'intervention 	(53)	1-14% ^b (n = 14)	(57-62, 64, 69, 73-78)
Induite par un médicament	<ul style="list-style-type: none"> - Élimination des causes fréquentes - Délai raisonnable entre l'administration d'un médicament et le début des symptômes 	(79)	0-6% ^b (n = 8)	(59, 62, 64, 70, 73, 77, 80, 81)

Abréviations utilisées : ATCD = Antécédents; CPRE = Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique;

^a Fréquences issues de la méta-analyse de Zilio et collègues (n = nombre d'articles inclus)

^b Minimum et maximum de fréquences issues d'une revue de littérature (n = nombre d'articles inclus)

Il est possible de remarquer que les proportions étiologiques obtenues au SLSJ (Figure 4) sont plus faibles que celles décrites dans la littérature pour la PA obstructive par lithiase vésiculaire (21% vs 42%), celle induite par l'alcool (13% vs 21%) et la PA idiopathique (6% vs 18%) (Tableau 2). En effet, pour ces étiologies, les proportions observées au SLSJ sont près de deux fois plus faibles que celles de la littérature. Il est également possible de remarquer que plus de la moitié des cas de PA dans cette région sont codées comme étant non-précisées (58%). Or, des cas de PA obstructives, alcooliques ou idiopathiques pourraient être inadéquatement identifiés et se trouver parmi les PA non-précisées permettant d'expliquer les faibles proportions. Aussi, puisqu'il n'existe pas de codes pour la PA post-CPRE et la PA hypertriglycéridémique dans le CIM-10, ces dernières n'ont pas été rapportées et pourraient également se trouver parmi les PA non-précisées. Pour la PA induite par un médicament, les proportions obtenues au SLSJ se trouvent dans les intervalles observés dans la littérature.

1.4.2 Les causes moins répandues

Il existe d'autres formes très rares de PA qui contribuent au fardeau de la maladie. Une hypercalcémie, une infection virale ou bactérienne, une maladie auto-immune, une malformation des canaux pancréatiques et des prédispositions génétiques en sont quelques exemples (5).

Chapitre II : La pancréatite aiguë médicamenteuse

2.1 Épidémiologie

L'utilisation de médicaments fait partie intégrante de la vie dans les pays industrialisés et le domaine pharmaceutique est en constante croissance en raison de l'évolution des connaissances médicales. En 2017, 67 nouveaux médicaments, dont 36 nouvelles substances actives, ont été approuvés par Santé Canada donnant ainsi accès à de nouvelles voies thérapeutiques potentiellement innovantes pour le traitement, la prévention et le diagnostic de diverses maladies (82). En 2013, selon l'enquête sur la perception et l'expérience de soins de la population du *Commonwealth Fund*, 28% des Québécois de 18 ans et plus rapportaient prendre un ou deux médicaments d'ordonnance différents régulièrement et 27% rapportaient en prendre au moins trois (83). Néanmoins, la prise d'un médicament expose le patient à des effets indésirables pouvant affecter considérablement sa qualité de vie. Les effets indésirables des médicaments sont une cause de visites à l'urgence (quatre individus sur 1000), d'hospitalisations (6,7% des admissions) et de décès (6^e cause de mortalité), occasionnant des coûts élevés au système de soins de santé (84, 85). La PA induite par les médicaments est un événement indésirable peu fréquent, mais bien connu et représente entre 0,1% et 6,3% des cas de PA (59, 62, 64, 70, 73, 77, 80, 81, 86). Cependant, l'incidence exacte est difficile à évaluer puisqu'il n'existe pas de données probantes fiables ainsi qu'un système de rapport obligatoire et standardisé sur les effets secondaires des médicaments utilisé par les cliniciens. Or, à partir de décembre 2019, au Canada, la *Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa)* sera mise en vigueur et visera à renforcer la surveillance de l'innocuité des produits thérapeutiques et à améliorer la déclaration des réactions indésirables par les établissements de soins de santé pour qu'elle devienne systématique (87). Le taux de mortalité diffère grandement selon les études. Certains auteurs ne rapportent aucun décès (73) tandis que d'autres indiquent des taux de mortalité se situant entre 2% à 15% (86, 88, 89), mais ces résultats demeurent incertains en raison de possibles biais de sélection.

Néanmoins, les données épidémiologiques actuellement disponibles suggèrent que certains sous-groupes de patients présentent un risque plus élevé de PA médicamenteuse. C'est

le cas des jeunes enfants, des personnes âgées, des femmes, des patients atteints du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), de ceux souffrant de maladies inflammatoires de l'intestin et de ceux sous un traitement de chimiothérapie (79, 90). Davantage d'études épidémiologiques sont requises afin de définir le fardeau de la PA médicamenteuse à l'échelle mondiale.

2.2 Diagnostic, traitement et prévention

La prise de certains médicaments peut endommager les cellules acineuses du pancréas chez les individus prédisposés initiant ainsi les processus inflammatoires menant à la PA. Toutefois, le diagnostic de la PA médicamenteuse demeure difficile à établir pour les cliniciens puisqu'elle ne possède pas de caractéristiques cliniques, biochimiques ou radiologiques uniques qui permettent de la distinguer des autres étiologies. De plus, peu d'études documentent les mécanismes physiopathologiques par lesquels les médicaments induisent la PA (79). Le diagnostic de la PA médicamenteuse repose donc sur l'élimination des causes les plus fréquentes et sur la présence d'un délai raisonnable entre l'administration du médicament et le début des symptômes de PA. L'histoire médicale complète et la liste des médicaments du patient doivent être analysées et prises en considération.

Dans certains cas, il est possible que plusieurs médicaments soient soupçonnés comme déclencheurs de la PA suite à l'analyse du profil pharmacologique. Dans ce cas, il existe deux outils qui sont généralement acceptés dans la pratique clinique afin d'évaluer l'imputabilité de ces médicaments. Premièrement, le Centre Collaborateur de l'Organisation mondiale de la Santé pour le suivi international des drogues, nommé Le Centre de Surveillance d'Uppsala (**WHO-UMC de l'anglais World Health Organisation –Uppsala Monitoring Centre**), propose un système d'évaluation de la causalité qui se divise en six catégories (voir Annexe 2) (91). Ce système accorde davantage d'importance aux aspects pharmacologiques cliniques de l'effet indésirable qu'aux connaissances antérieures de celui-ci (92). Toutefois, en clinique, l'outil le plus simple et le plus fréquemment utilisé est l'algorithme de Naranjo (93) (Tableau 3). Ce système de pointage, composé de dix questions, permet d'évaluer la probabilité qu'une réaction indésirable soit attribuée au médicament suspecté. En fonction du pointage total, l'association entre le médicament et la réaction indésirable peut être discutable (< 0), possible (entre 1 et 4), probable (entre 5 et 8) ou définitive (> 9).

Tableau 3. Échelle de probabilité d'effet indésirable d'un médicament

	Oui	Non	Inconnu
1. Existe-t-il des rapports concluants antérieurs sur cette réaction?	+1	0	0
2. L'effet indésirable est-il apparu après l'administration du médicament suspecté?	+2	-1	0
3. L'effet indésirable s'est-il amélioré lorsque le médicament a été interrompu ou qu'un antagoniste spécifique a été administré?	+1	0	0
4. L'effet indésirable est-il réapparu lorsque le médicament suspecté a été administré à nouveau?	+2	0	0
5. Existe-t-il d'autres causes (autres que le médicament) qui auraient pu provoquer la réaction?	-1	+2	0
6. La réaction est-elle réapparue quand un placebo a été administré?	-1	+1	0
7. Le médicament a-t-il été détecté dans le sang (ou d'autres liquides) à des concentrations connues pour être toxiques?	+1	0	0
8. L'effet indésirable a-t-il été plus grave lorsque la dose a été augmentée? Ou moins grave lorsque la dose a été réduite?	+1	0	0
9. Le patient a-t-il eu une réaction similaire au même médicament ou à un médicament de la même classe lors d'une exposition antérieure?	+1	0	0
10. L'effet indésirable a-t-il été confirmé par une preuve objective?	+1	0	0

Tableau traduit de Naranjo et collègues (93)

En cours d'hospitalisation, les patients ont recours aux traitements conventionnels, c'est-à-dire une hydratation intraveineuse continue, un repos gastrique et la prise d'analgésique, en plus de l'arrêt ou du remplacement du médicament suspecté. Si la pancréatite se résout suite à l'arrêt de ce dernier, la PA médicamenteuse est soupçonnée. Cependant, ce lien s'avère difficile à établir puisque la résolution de la crise peut être liée par coïncidence à la cessation du médicament (94). Le diagnostic ferme de la PA médicamenteuse est établi avec la réintroduction du médicament, appelée *rechallenge*, entraînant la récurrence des symptômes de pancréatite (94). La réintroduction volontaire du médicament potentiellement en cause est donc un fardeau inévitable pour établir un diagnostic définitif, ce qui n'est pas éthiquement justifiable dans la majorité des cas. La prévention de la PA induite par un médicament s'effectue, en grande partie,

par l'identification des médicaments les plus fortement associés à la PA et par l'identification des sous-groupes de patients à risque.

2.3 Classifications

Plus de 500 médicaments ont été reconnus par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) comme une cause potentielle de la PA (95). Cependant, la majorité de l'information concernant ces médicaments se retrouve dans des études de cas ou des études cas-témoins où le niveau de preuve est faible (95). Afin de pallier à ce manque de données probantes, plusieurs systèmes de classification des médicaments associés à la PA ont été publiés pour soutenir les cliniciens dans l'identification de l'agent déclencheur. En 1980, Mallory et Kern (96) ont proposé le premier système dans lequel les médicaments ont été classifiés selon trois catégories dépendamment de leur niveau d'association avec la PA. La première catégorie contient des médicaments dont l'association est « définitive ». Les médicaments de cette catégorie sont répertoriés dans des études montrant que la PA se développait au cours du traitement, disparaissait lors de l'arrêt du médicament et sa réintroduction provoquait la récurrence des symptômes de PA (96). La deuxième classe contient des médicaments dont l'association est « probable » due à une forte suspicion sans *rechallenge* (96). La troisième catégorie comprend les médicaments suspectés comme cause de PA mais dont les preuves publiées sont insuffisantes ou contradictoires (96). Suite à cela, plusieurs articles de synthèse ont utilisé ce système de classification à trois catégories adaptant ou modifiant les critères déjà élaborés (97, 98). En 2007, Badalov et collègues (99) ont publié un nouveau système de classification qui est, encore aujourd'hui, la plus récente classification utilisée par les cliniciens. Les médicaments issus de cette revue systématique de la littérature sont catégorisés en cinq classes dépendamment de leur niveau de preuve (Tableau 4). Les médicaments de classe I comprennent les médicaments pour lesquels au moins un cas a décrit une récurrence de PA associée à la reprise du médicament (*rechallenge*) (99). Cette classe a été subdivisée en deux catégories : celle pour laquelle toutes les causes de PA potentielles ont été écartées (biliaire, alcoolique, hypertriglycéridémique, hypercalcémique, etc.) (classe Ia) et celle pour laquelle les causes de PA potentielles n'ont pas été exclues (classe Ib) (99). Les médicaments de classe II comprennent ceux dont la latence (période entre l'administration du médicament et le début des symptômes) est constante dans

75% des cas signalés (99). Au moins quatre rapports de cas devaient être inclus dans cette catégorie. Les médicaments de classe III comprennent les médicaments dont le *rechallenge* n'a pas été effectué et où la période de latence n'a pas été constante (99). Le médicament devait avoir fait l'objet d'au moins deux rapports de cas. Les médicaments de classe IV étaient similaires à ceux de classe III, mais seulement un rapport de cas était disponible (99). Depuis, plusieurs études ont répertorié de nouvelles preuves ou de nouveaux médicaments associés à la PA, mais aucune mise à jour de cette revue systématique de la littérature ou du tableau n'a été effectuée.

Tableau 4. Médicaments associés à la pancréatite aiguë et classés selon le système de classification basé sur le niveau de preuve

Classe Ia	Classe Ib	Classe II	Classe III	Classe IV	
α -méthyl dopa	Tous les acides	Acétaminophène	Alendronate	Acide éthacrynique	Nitrofurantoïne
Arabinoside	transrétinoïques	Chlorthiazide	Atorvastatine	Acide méfénamique	Octréotide
Azodisalicylate	Amiodarone	Clozapine	Captopril	Ampicilline	Oxyphenbutazone
Bézafigurate	Azathioprine	Didanosine	Carbamazépine	Bendrofluméthiazide	Pénicilline
Cannabis	Clomiphène	Érythromycine	Ceftriaxone	Bénazépril	Phénolphthaléine
Carbimazole	Dexaméthasone	Estrogène	Chlorothalidone	Bétaméthasone	Propoxyphène
Codéine	Ifosfamide	L-asparaginase	Cimétidine	Capécitabine	Ramipril
Cytosine	Lamivudine	Pégasparagase	Clarithromycine	Cisplatine	Ranitidine
Dapsone	Losartan	Propofol	Cyclosporine	Colchicine	Rifampine
Énalapril	Lynestérol/	Tamoxifène	Sels d'or	Cyclophosphamide	Rispéridone
Furosémide	méthoxyéthinylestrodiol		Hydrochlorothiazide	Cyproheptadine	Ritonavir
Isoniazide	Mercaptopurine		Indométhacine	Danazol	Rosuvastatine
Mésalazine	Méglumine		Interféron/ribavirine	Diazoxide	Roxithromycine
Métronidazole	Méthimazole		Irbésartan	Diclofénac	Sertaline
Pentamidine	Nelfinavir		Isotrétinoïne	Diphénoxylate	Strychnine
Pravastatine	Noréthindronate/		Kétorolac	Doxorubicine	Tacrolimus
Procaïnamide	mestranol		Lisinopril	Famciclovir	Vigabatrin/lamotrigine
Pyritonol	Oméprazole		Métolazone	Finastéride	Vincristine
Simvastatine	Premarin		Metformine	5-Fluorouracil	
Stibogluconate	Triméthoprim-		Minocycline	Fluvastatine	
Sulfaméthoxazole	sulfaméthoxazole		Mirtazapine	Gemfibrozil	
Sulindac			Naproxène	Hormone	
Tétracycline			Paclitaxel	adrénocorticotrophique	
Acide valproïque			Prednisone	Interleukine-2	
			Prednisolone	Kétoprofène	
				Lovastatine	

Traduit de Badalov et collègues (2007) (99)

2.4 Mécanismes physiopathologiques

Les mécanismes physiopathologiques des médicaments dans le déclenchement d'une PA sont très peu connus (100). En 2014, Hung et collègues (100) ont publié une revue résumant les cinq types majeurs de mécanismes de la PA médicamenteuse. Cependant, cette classification demeure hypothétique étant donné que, dans la plupart des cas, plusieurs mécanismes possibles sont proposés pour le même médicament, et ce, sans preuve franchement démontrée. Les prochaines sous-sections présentent brièvement ces cinq mécanismes physiopathologiques potentiellement responsables de la PA médicamenteuse.

2.4.1 Mécanisme structural

Il est connu que des perturbations structurelles telles qu'une compression, une obstruction ou une inflammation du canal pancréatique peuvent entraîner le déclenchement d'une PA (100). Dans ce cas, on dit que la PA est obstructive. Les médicaments qui ont un impact sur la structure du canal pancréatique peuvent entraîner une occlusion ayant comme conséquence une PA secondaire (100). À titre d'exemple, les patients traités avec la ceftriaxone, un antibiotique de la famille des céphalosporines qui est excrété dans la bile, sont à risque de développer de la boue biliaire et des lithiases vésiculaires pouvant obstruer le canal pancréatique et ainsi provoquer une PA (101). C'est également le cas pour les traitements causant des dysfonctions au niveau du sphincter d'Oddi, muscle de l'ampoule hépatopancréatique servant à réguler les écoulements entre le pancréas et le duodénum. Ces médicaments peuvent induire de l'œdème, une hypertrophie ou des spasmes du sphincter d'Oddi entraînant l'obstruction partielle ou complète du canal pancréatique et provoquant ainsi une PA (100, 102). Les opioïdes et la codéine sont des exemples de médicaments entraînant une dysfonction du sphincter d'Oddi (100).

2.4.2 Mécanisme par accumulation de toxines

La toxicité directe de certains médicaments sur le pancréas et l'accumulation tissulaire de métabolites toxiques sont une cause probable de PA. Ce mécanisme est davantage suspecté pour les médicaments dont la période de latence variable ou encore lorsqu'elle est constante,

mais beaucoup plus longue (plus de 30 jours). Par exemple, dans le cas de l'acide valproïque, un antiépileptique utilisé pour le traitement de plusieurs maladies neurologiques, la longue période de latence (variant de 3 à 17 mois) suggère que la PA surviendrait due à un effet dose-dépendant, toxique et direct des radicaux libres sur le tissu pancréatique (100, 103). Ces radicaux libres provoqueraient des lésions au niveau des membranes des cellules pancréatiques amorçant les processus inflammatoires menant à la PA (103).

2.4.3 Mécanisme métabolique

Certains médicaments induisent plutôt des changements métaboliques, comme une hypertriglycéridémie ou une hypercalcémie, qui sont susceptibles de déclencher une PA. L'estrogène est le médicament le mieux étudié qui entraîne une augmentation des taux de triglycérides sanguins. En fait, les estrogènes exogènes augmentent la sécrétion des lipoprotéines de très basse densité par le foie et diminuent simultanément les taux de lipoprotéine lipase et de lipase hépatique entraînant l'augmentation des triglycérides (104). D'un autre côté, les diurétiques thiazidiques, une classe de médicaments antihypertenseurs, peuvent induire une hypercalcémie et ultimement, provoquer une PA hypercalcémique. En effet, l'hydrochlorothiazide augmente les niveaux sériques de calcium, facteur de risque connu de la PA, et pourrait même entraîner une hyperparathyroïdie, aggravant l'hypercalcémie (105).

2.4.4 Mécanisme vasculaire

Les médicaments associés à la PA dont le mécanisme est vasculaire induiraient une ischémie, c'est-à-dire une diminution de l'apport sanguin artériel au pancréas (100). En fait, l'ischémie est une cause rare, mais connue de PA étant donné que les acini sont très sensibles à une mauvaise circulation sanguine (100, 106). À titre d'exemple, la PA suite à l'injection de produits de contraste en imagerie médicale induirait une ischémie au niveau du pancréas et en diminuerait l'oxygénation ce qui entraînerait de l'œdème et de la nécrose chez certains patients (107). Il a aussi été démontré que l'hypoperfusion peut mener à l'activation prématurée du trypsinogène à l'intérieur du pancréas, élément clé du déclenchement d'une PA (107).

2.4.5 Mécanisme à médiation immunitaire

Contrairement aux effets toxiques qui sont constatés après quelques mois de traitements, des effets immunologiques directs peuvent être observés dans le premier mois suivant la première exposition à un médicament donné. Dans ce cas, la période de latence entre l'exposition au médicament et le début des symptômes de PA est d'une semaine à un mois et la réintroduction du médicament peut mener à la récurrence dans un délai d'un à trois jours (100). L'azathioprine, la mercaptopurine et la sulfasalazine sont des exemples de médicaments dont la survenue d'une PA est considérée comme une réaction d'hypersensibilité (100).

Chapitre III : Problématique

La pancréatite est une affection inflammatoire du pancréas représentant l'une des maladies digestives les plus sérieuses. À long terme, elle peut entraîner d'importants dommages au pancréas jusqu'à provoquer des complications qui peuvent être fatales. Le déclenchement d'une crise est un phénomène complexe qui peut combiner des facteurs métaboliques, génétiques et/ou d'habitudes de vie. Les médicaments sont une cause de PA peu fréquente, mais particulièrement présente dans les pays industrialisés où la consommation de médicaments est une activité courante. Jusqu'à présent, des centaines de médicaments ont été associés à la PA, mais la plupart sont rapportés dans des études où la fiabilité demeure incertaine. En cours d'hospitalisation, la PA médicamenteuse cause des difficultés aux cliniciens et aux pharmaciens qui doivent travailler de concert pour, d'abord, effectuer le diagnostic, mais également pour identifier l'élément causal. Cet effort d'identification est essentiel afin de cesser rapidement le médicament responsable et ainsi empêcher la récurrence des symptômes de PA. Néanmoins, ce processus d'imputabilité s'en voit complexifié, attribuable à un manque de données probantes fiables et récentes concernant d'une part l'épidémiologie, mais aussi l'étiologie de cette condition. Ce manque de connaissances complique donc l'investigation des cliniciens dans la prise en charge des patients souffrant de PA médicamenteuse. Cette réalité est également marquée pour les cliniciens du SLSJ, qui bénéficieraient sans doute de l'amélioration des connaissances concernant la PA médicamenteuse et dont les données seraient spécifiques à la population de cette région.

Chapitre IV : Hypothèse et Objectifs

4.1 Hypothèse

La compréhension de la survenue d'un épisode de PA médicamenteuse est limitée par un manque de données probantes. En effet, la majorité des données disponibles proviennent d'études de cas ou d'études cas-témoins où les évidences restent discutables. Ce manque d'information complique le travail des professionnels de la santé lors du diagnostic et dans l'identification de l'élément causal de la PA médicamenteuse. L'hypothèse de ce présent projet est donc que le fait de documenter les causes de la PA médicamenteuse au SLSJ permettra d'ajouter des preuves à la littérature actuelle en plus de dresser un portrait global de cette condition de santé dans la région.

4.2 Objectifs de recherche

Le but de mon projet de maîtrise est d'étudier les cas de PA médicamenteuses hospitalisés dans les six hôpitaux du CIUSSS du SLSJ afin d'obtenir le portrait de cette cause rare de pancréatite. Plus précisément, les objectifs de mon projet sont de :

- 1) Dresser un portrait clinique des cas hospitalisés pour PA médicamenteuse;
- 2) Identifier le médicament en cause et ses caractéristiques pour chaque cas répertorié;
- 3) Classer les médicaments répertoriés selon le système de classification basé sur le niveau de preuve.

Chapitre V : Article

5.1 Avant-propos

Ce chapitre expose les principaux résultats du projet de recherche visant à étudier les médicaments responsables des hospitalisations pour PA dans les six hôpitaux du SLSJ en plus de dresser un portrait clinique des cas répertoriés.

La révision des dossiers médicaux des 75 cas hospitalisés pour une PA médicamenteuse dans la région du SLSJ a permis de répertorier 51 médicaments différents associés à un total de 90 hospitalisations. Parmi ceux-ci, six médicaments ont provoqué des *rechallenges* positifs et cinq sont responsables, à eux seuls, d'environ 30% des hospitalisations. Les résultats ont donc permis de dresser le premier portrait de cette condition de santé dans la région en plus d'ajouter des preuves à la littérature actuelle concernant des médicaments auparavant peu ou pas associées à la PA.

Cet article est actuellement en révision et la soumission a été effectuée le 19 juillet 2019. Ma contribution à cette étude a débuté avec la revue de la littérature de la pancréatite, de la PA médicamenteuse et des médicaments associés à ce jour. J'ai ensuite révisé les dossiers de tous les cas préalablement sélectionnés par l'archiviste médicale collaboratrice au projet. Puis, j'ai récolté les données pertinentes à l'intérieur d'un dossier clinique unique pour chaque cas de l'étude, j'ai fait l'analyse des données et leur interprétation. J'ai finalement rédigé le manuscrit et procédé à sa soumission dans le *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Alexandre Lavoie, pharmacien collaborateur au projet, a participé à la validation des médicaments suspectés, a révisé et approuvé la version définitive de l'article. Marie-Pier Frigon, étudiante au deuxième cycle, a participé à la validation de la révision des dossiers médicaux en plus de réviser toutes les versions du manuscrit. Dr Alban Michaud-Herbst a révisé et approuvé la version définitive de l'article. Finalement, Dre Karine Tremblay a conçu l'étude, supervisé l'ensemble des activités de recherche, révisé le manuscrit et accepté sa version définitive pour la soumission. Tous les coauteurs ont donné leur accord afin que cet article puisse être intégré dans le mémoire. Certains changements dans le format ont été appliqués pour garder l'uniformité avec le mémoire.

Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology

A Drug-Induced Acute Pancreatitis Retrospective Study

Ann-Lorie Gagnon, B.Sc.^{1,2}, Alexandre Lavoie, B. Pharm. M.Sc.³, Marie-Pier Frigon, B.Sc.^{1,2},
Alban Michaud-Herbst, MD.⁴, Karine Tremblay, Ph.D.^{1,2,5}

¹ Community Genomic Medicine Centre and ECOGENE-21 biocluster, Medicine department, Université de Montréal, Saguenay, QC, Canada.

² Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Chicoutimi University Hospital), Research center, Saguenay, QC, Canada

³ Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Chicoutimi University Hospital), Pharmacy department, Saguenay, QC, Canada

⁴ Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean (Chicoutimi University Hospital), Gastroenterology department, Saguenay, QC, Canada

⁵ Pharmacology-physiology department, Université de Sherbrooke, Saguenay, QC, Canada.

Correspondence should be addressed to:

Karine Tremblay, Ph.D.

Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-St-Jean

225, St-Vallier Street

Pavillon des Augustines

Saguenay, QC

Canada

G7H 7P2

Phone: +1(418)541-1000 ext. 2193

Fax: +1 (418)541-7091

Email: karine.tremblay.10@umontreal.ca

5.2 Résumé

Mise en contexte et objectifs: Les médicaments sont considérés comme une cause relativement rare et peu étudiée de pancréatite aiguë (PA). Le manque de données probantes concernant la PA induite par les médicaments complique le diagnostic ainsi que l'identification du médicament en cause. Le but de cette étude est d'étudier les cas de PA médicamenteuse survenus dans la population du Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ).

Méthodes: Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive des cas hospitalisés pour une PA médicamenteuse entre 2006 et 2014 dans les six hôpitaux du SLSJ. Les cas ont été sélectionnés à partir de la base de données administrative publique du registre des hospitalisations du Ministère de la Santé du Québec (MED-ECHO). Une révision des dossiers médicaux a été effectuée dans le but de caractériser les hospitalisations pour PA médicamenteuse et d'identifier les médicaments responsables.

Résultats: Au cours de la période étudiée, 75 cas (30,7% d'hommes et 69,3% de femmes) ont été inclus, totalisant 90 hospitalisations pour PA médicamenteuse. Un total de 51 médicaments ont été identifiés comme cause de PA et sont distribués dans 17 classes de médicaments différentes. Une PA récurrente a été documentée dans 13 cas et parmi ceux-ci, six cas ont subi un *rechallenge* positif. En effet, six médicaments (le fluorouracil, l'atorvastatine, le bortézomib, le nilotinib, la rosuvastatine et la triamcinolone) ont été associés au plus haut niveau de preuve. Les médicaments les plus souvent à l'origine d'hospitalisation pour PA médicamenteuse étaient l'azathioprine (n = 7), suivi de l'atorvastatine (n = 6), de l'hydrochlorothiazide (n = 5), de la rosuvastatine (n = 4) et de la codéine (n = 4).

Conclusions: Cette étude a permis d'ajouter de nouvelles preuves à la littérature actuelle concernant les médicaments potentiellement associés à la pancréatite. Il s'agit de la première étude à rapporter des cas définitifs de PA induites par le fluorouracil et la triamcinolone. Une mise à jour de la revue systématique de la littérature est nécessaire pour appuyer les cliniciens dans l'identification du médicament en cause.

5.3 Abstract

Background & Aims: Drugs are considered a relatively rare and understudied cause of acute pancreatitis (AP). The lack of convincing and conclusive data on drug-induced AP (DIAP) complicates the diagnosis as well as the identification of the causative drug. The aim of this study is to document causes of DIAP cases that occurred in the Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) population.

Methods: We have conducted a retrospective and descriptive population-based study of DIAP cases that occurred between 2006 and 2014 in the six hospitals deservng the SLSJ entire population. Cases were selected from the Quebec Ministry of Health hospitalizations registry (MED-ECHO) administrative public database. Medical chart review was performed in attempt to characterize DIAP hospitalizations and to identify the imputable drugs.

Results: During the studied period, 75 cases (30.7% male, 69.3% female) were included totalling 90 hospitalizations for DIAP. Among them, 51 causative drugs were identified and were distributed in 17 different drug classes. Recurrent DIAP were documented in 13 cases and among them, 6 cases have experimented positive rechallenge. Six drugs (5-fluorouracil, atorvastatin, bortezomib, nilotinib, rosuvastatin and triamcinolone) were associated with the highest degree of evidence. The most common causative drugs of DIAP hospitalization were azathioprine (n = 7), followed by atorvastatin (n =6), hydrochlorothiazide (n = 5), rosuvastatin (n = 4) and codeine (n = 4).

Conclusions: This study has added new evidences about potentially pancreatitis-associated drugs in literature. This is the first study to report definite 5-fluorouracil and triamcinolone-induced AP. An updated version of the evidence-based literature review is needed to support the clinicians in the identification of the causative drugs.

5.4 Introduction

Acute pancreatitis (AP) is characterized by sudden acute abdominal pain and a clinical course that differs greatly from one individual to another. In the United States, this inflammatory condition of the pancreas is still a leading cause of gastrointestinal diseases hospitalizations with an annual incidence that increased from 65.4 per 100,000 cases in 2001 to 81.9 per 100,000 in 2014[1]. AP mortality rate varies depending on the severity of the episode reaching approximately 5% in moderate cases, and up to 40% in severe cases [2]. It is estimated that 15,000 individuals receive their first AP diagnosis each year in Canada and of these, 300 will die from its complications [3]. Moreover, about 20% of the de novo AP cases will experience recurrent acute pancreatitis (RAP), defined by at least two separate episodes with a period of resolution in between [4]. It is well known that accumulation of AP crises can lead to irreversible damages of the pancreas that can ultimately alter pancreatic functions [4]. Consequently, identification of AP etiology appears essential in order to manage the trigger, to improve AP outcomes and to prevent RAP episodes. Heavy alcohol consumption and gallstones are the most frequent causes of AP, accounting for approximately 60% of the cases [5]. However, less frequent causes are also responsible for various forms of AP [6]. Among them, drugs are a rare cause of AP and account for approximately 0.1% to 5.0% of all cases [7-9]. The drug-induced AP (DIAP) prevalence may be underestimated since the diagnosis is often complex as there are no unique clinical features that distinguish this etiology from another [7 10]. Generally, DIAP is suspected once all other causes have been excluded and when there is a reasonable time sequence between the drug administration and the AP onset. Despite the consequences on the patients' quality of life, the diagnosis is only established when the drug leading to the AP symptoms is reintroduced (called a rechallenge) [11]. In 2007, Badalov and colleagues performed a systematic review on potential drugs associated with AP and suggested a classification system divided into four categories based on the published weight of evidence [12]. To date, more than 500 drugs have been acknowledged as potential causes of AP [13]. The majority of those have been only reported under case reports or case-control studies with a low level of evidence [13].

The lack of convincing and conclusive data on DIAP complicates its diagnosis as well as the identification of the causative drug in order to avoid recurrence. Thus, we postulated that documenting the DIAP cases of the Saguenay–Lac-Saint-Jean (SLSJ) region (Quebec, Canada) will add new evidences on causative drugs in addition to provide an overall picture of the etiological characteristics of this health condition. The aim of the present study is to report DIAP cases observed in the SLSJ population.

5.5 Methods

5.5.1 Study design and cases identification

We have conducted a retrospective and descriptive population-based study of DIAP cases that occurred in the SLSJ hospitals between April 2006 and December 2014 (a total of six hospitals deserving the entire SLSJ population; $n = 277,141$ individuals in 2017) [14]. The SLSJ is a French-Canadian founder population [15]. Data were extracted from the administrative Quebec Ministry of Health hospitalizations registry (MED-ECHO) by a hospital medical archivist. The MED-ECHO database provides data on acute care hospital admissions for patients covered by the Quebec public health insurance plan. All hospitalization events reported in MED-ECHO are classified according to the International Classification of Diseases, 10th revision codes [16]. Code K85.3 “Drug Induced Acute Pancreatitis” has been used to select cases and to extract relevant data. In order to protect the confidentiality, an anonymization number was attributed to each identified case. This study has been approved by the institutional ethic review board.

5.5.2 Medical charts review

The retrospective characterization of DIAP hospitalizations has been performed by a medical chart review and data have been manually collected in individualized paper case report forms. Demographics, anthropometrics, lifestyle habits and co-morbidities were variables collected in order to get the most accurate clinical profile. Assessment of alcohol consumption has been done according to the Canada’s Low-Risk Alcohol Drinking Guidelines [17] and cases were divided into three categories (none, active and former alcohol consumers). The active alcohol consumption category includes men and women who drank less than three a day [17].

Drinking three drinks and more a day was considered as an exclusion criterion due to possible confounding effect. Assessment of tobacco consumption was divided into the same categories, except for the frequency distinction that has not been taken into consideration due to unavailable information. AP was diagnosed by treating physicians according to the Atlanta's classification criteria [18]. For each confirmed DIAP, available information on diagnosis, trigger, symptoms, treatments and interventions has been collected. The pharmacological profile at the time of admission and information on drugs' posology, duration and indication were also collected. The drugs suspected and confirmed as causative by the treating physicians were deemed as the causative drugs for the study. Our data sorting process is presented in Figure 1. DIAP hospitalizations that have occurred outside of the studied period were included in order to document the AP recurrence. On the other hand, cases whose treating physician did not suspect any medication during the hospitalization and cases with DIAP hospitalizations due to suicide attempt or self-induced intoxication were excluded. Missing data was also an exclusion criterion. All medical charts have been reviewed by a unique observer. A 10% validation of the data collected in the case report forms and of the electronic data entry has been successfully performed by an independent observer (correspondence rate of 97.5% and 99.1%, respectively).

5.5.3 Validation of suspected causative drugs

The probability of an adverse drug reaction (ADR) for each suspected drug has been estimated based on the Naranjo's algorithm [19]. This easy-to-use algorithm is the main tool used by health professionals to evaluate ADR. This pointing system consists of ten questions and provides an ADR probability category according to the total score [19]. The Naranjo's algorithm has been applied on each drug found in the cases' pharmacological profile to confirm the suspected causative drugs (a total of 866 drugs) and a 20% test-retest validation has been performed by the study pharmacist (AL): all the suspected pancreatitis-associated drugs (n = 16) were appropriately identified (correspondence rate of 100%) and a correspondence rate of 94.9% has been reached on the remaining entire pharmacological profile (n = 158 assessed drugs). The discordant findings have been discussed and agreed.

5.5.4 Data analysis and interpretation

Descriptive statistics include numerical variables reported as geometric mean (with standard deviation (SD)) and median (with range) as well as categorical variables reported as number (with proportion). Thereafter, each suspected drug has been classified according to the therapeutic subgroup (2nd level) in the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System proposed by the World Health Organisation [20]. Finally, evidence-level for pancreatitis-associated drugs were assessed and presented according to the classification system proposed by Badalov and colleagues [12].

5.6 Results

A total of 108 cases were hospitalized for DIAP in the SLSJ region during the studied period (Figure 1). Upon the medical charts review, 23 additional admissions for DIAP were identified and added to the data, while 33 of the cases met the exclusion criteria (summarized in Figure 1). Overall, 75 cases totalling 90 DIAP hospitalizations were included in the study.

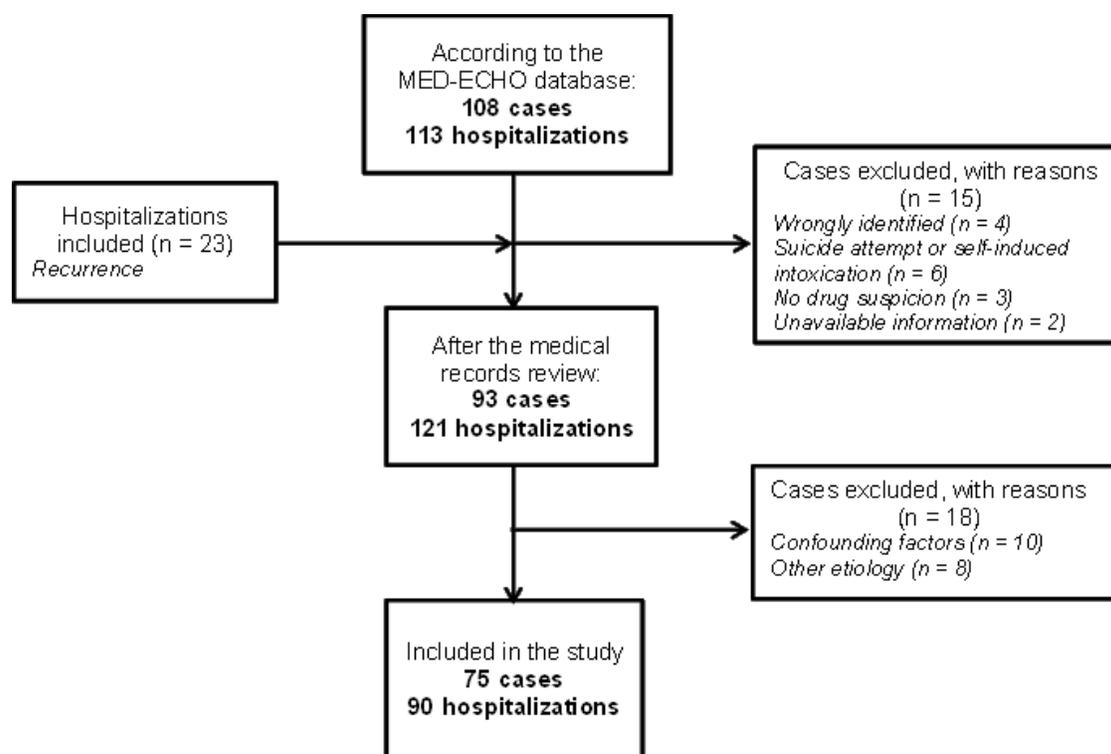


Figure 1. Schematic Representation of Data Sorting Process.
Flow chart representing the number of cases included in the study.

The characteristics of the identified cases are presented in Table 1. Briefly, the mean age at first admission was 58 years-old with a female predominance (70%). Approximately 17% of the cases have had recurrent DIAP and among them, 8% have been rechallenged to the same drug. About half of the cases did not consume alcohol (45.3%; n = 34) nor tobacco products (50.7%; n = 38). High blood pressure (62.7%; n = 47), hypercholesterolemia (45.3%; n = 34) and cardiovascular diseases (41.3%; n = 31) were the most relevant comorbidities reported. Type 2 diabetes, endocrinal diseases, cancer and bowel diseases were found in less than 30% of cases with DIAP. Cases with a diagnosis of pancreatic cancer before and after the DIAP hospitalization were excluded due to its confounding effect with obstructive AP etiology.

Table 1. Characteristics of Drug-Induced Acute Pancreatitis Identified Cases Reported

	Cases Total n = 75
Demographics	
Male, n (%)	23 (30.7)
Age in year, mean (SD) ^a	58 (17.0)
Recurrent DIAP, n (%)	13 (17.3)
Rechallenge, n (%)	6 (8.0)
Life habits, n (%) ^b	
Alcohol consumption ^c	
<i>None</i>	34 (45.3)
<i>Active</i>	33 (44.0)
<i>Former</i>	3 (4.0)
Tobacco consumption	
<i>None</i>	38 (50.7)
<i>Active</i>	17 (22.7)
<i>Former</i>	19 (25.3)
Relevant comorbidities, n (%)	
High blood pressure	47 (62.7)
Hypercholesterolemia	34 (45.3)
Cardiovascular diseases	31 (41.3)
Type 2 diabetes	21 (28.0)
Endocrinal diseases	18 (24.0)
Cancer ^d	18 (24.0)
Bowel diseases	12 (16.0)

Abbreviation used: SD = standard deviation; DIAP = drug-induced acute pancreatitis; n = number

^a Mean age at first admission

^b Only if the information was available in the medical chart

^c Cases with heavy alcohol consumption have been removed from the study due to confounding factors

^d Cases with pancreatic cancer have been removed from the study due to confounding factors

Among the total DIAP hospitalizations, the causal relationship with the suspected drug was considered «probable» in 84 cases (93,3%). See Table S1 in the Supplemental Material to see the ADR probability of each causative drug assessed by the Naranjo's algorithm. Table 2 shows the principal characteristics of the DIAP hospitalizations, including laboratory values when available. The mean in-hospital length of stay was 7 days (\pm 8 days). The treating physicians have also identified three severe DIAP cases (assessed with standard Modified

Marshall Scoring system based on oxygen saturation, serum creatinine and systolic blood pressure) that required intensive care unit (ICU) support during their hospitalization. However, severity assessment was not reported by physicians for the other cases and were not performed by our research team since such data were not available in medical chart, unless patients were admitted to an ICU. Interestingly, the median number of drugs used by the cases indicates that most of them had polypharmacy (10 drugs and more) [21]. Lipase level was more than three times over the normal ranges, confirming AP diagnosis. The triglycerides and total calcium median values were found to be inside the normal ranges, which prove that these two potential AP causes have not been included.

Table 2. Characteristics of Drug-Induced Acute Pancreatitis Hospitalizations that occurred in the Saguenay–Lac-Saint-Jean Hospitals

	Hospitalization Total n = 90	Normal values range ^a
Characteristics		
Length of stay, mean (SD)	7 (8)	
ICU visit, n (%)	3 (3.3)	
Medication number used, median (range)	10 (2-22)	
Lab values (median (range)) ^b		
Lipase in U/L (n = 89)	1010 (30-78,762)	11-82
Amylase in U/L (n = 89)	139 (6-8244)	29-103
Triglycerides in mmol/L (n = 59)	1.3 (0.6-5.2)	0.0-2.2
Total Calcium in mmol/L (n = 56)	2.2 (1.8-2.5)	2.2-2.6
C-Reactive Protein in mg/mL (n = 26)	51.8 (0.4-463.1)	0-10

Abbreviation used: SD = Standard deviation; ICU = Intensive care unit; n = number;

^a According to the normal values range use by the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux of Saguenay–Lac-Saint-Jean

^b Only if the information was available in the medical chart

The 51 DIAP identified causative or potentially causative drugs (available in Supplementary Table S1) are distributed in 17 different classes (Figure 2). The most frequent drug classes were antineoplastic agents (19%) and lipid modifying agents (13%) followed by antibacterial for systemic use (10%), immunosuppressant (10%) and drugs used in diabetes (10%).

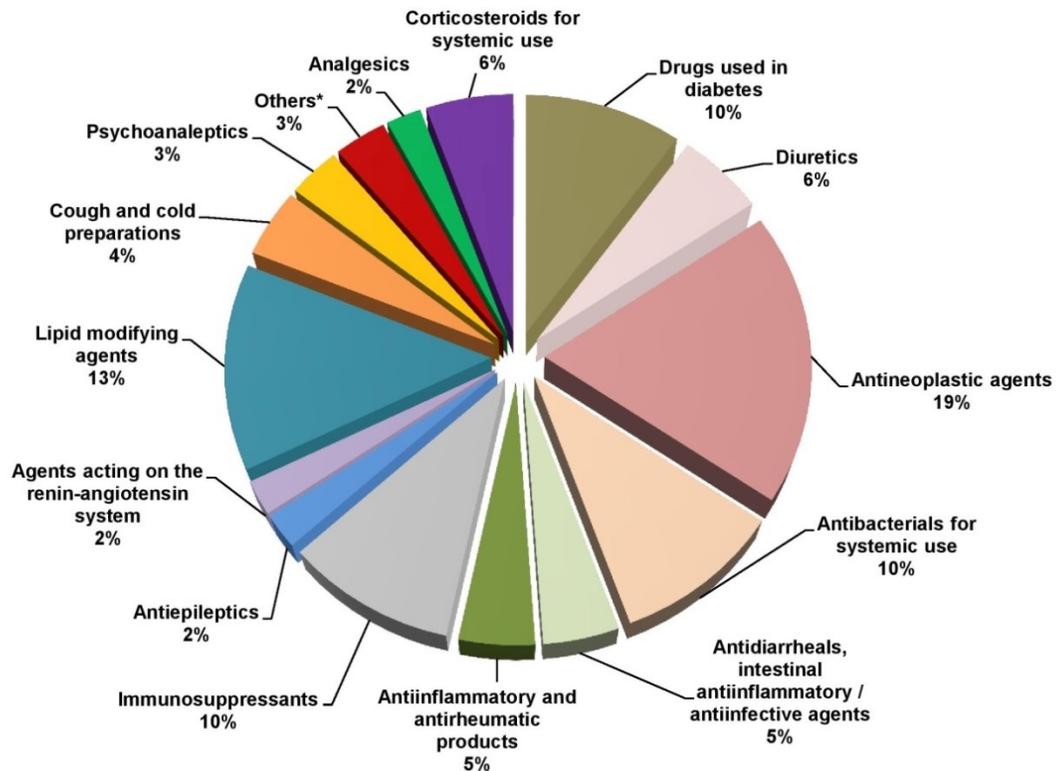


Figure 2. Distribution of Drug-Induced Acute Pancreatitis Causative Drug Classes.
 Presented as percent (%) according to the number of hospitalizations (n = 90).
 *Others included Psycholeptics, Endocrine Therapy and Antimycobacterials drug classes.

According to the evidence-level classification system [12], six imputable drugs (5-fluorouracil, atorvastatin, bortezomib, nilotinib, rosuvastatin and triamcinolone) were associated with the highest degree of evidence (Class Ia, Table 3). In our study, no drug was found in class Ib since potential causes of AP (e.g. heavy alcohol consumption, gallstones, hypertriglyceridemia and hyperkalemia) were ruled out. Three drugs having at least four reported cases of pancreatitis are found in class II (Table 3). However, the latency period was not taken into account for this class since in some cases, not enough data were available (e.g. drug's start and end dates). Class III shows the ten drugs responsible of at least two pancreatitis-associated hospitalizations and the remaining drugs (n = 32) were classified in class IV (one pancreatitis-associated hospitalization). Finally, five of the identified drugs (azathioprine, atorvastatin, hydrochlorothiazide, rosuvastatin and codeine) represent the most common drugs

associated with DIAP in our retrospective study. These drugs are responsible of nearly 30% of all hospitalizations.

Table 3. Drug-Induced Acute Pancreatitis Causative Drugs (number of hospitalizations) Classified According to the Evidence-Level Classification System Proposed by Badalov and colleagues [12] (n = 90)

Class Ia ^a	Class Ib ^b	Class II ^c	Class III ^d	Class IV ^e	
5-fluorouracil (2)	N/A	Azathioprine (7)	Amoxicillin – clavulanic acid* (2)	Azithromycine	Lurasidone
Atorvastatin (6)		Codeine (4)	Cisplatin (3)	Canagliflozin	Metformin
Bortezomib (2)		Hydrochloro-thiazide (5)	Dexamethasone (2)	Capecitabine	Methotrexate
Nilotinib (2)			Mercaptopurine (3)	Carbamazepine	Metronidazole
Rosuvastatin (4)			Mesalazine (3)	Celecoxib	Minocycline
Triamcinolone (3)			Saxagliptin (2)	Certolizumab	Morphine
			Sitagliptin (2)	Clarithromycine	Naproxen
			Sitagliptin-Metformin* (2)	Clindamycine	Pazopanib
			Trimethoprim-Sulfamethoxazole*(2)	Cyclophosphamide-Doxorubicin*	Perindopril
			Venlafaxine (2)	Cyclophosphamide-Vincristine-Doxorubicin*	Phenytoin
				Diclofenac	Rifampin
				Ezetimibe	Saxagliptin-Metformin*
				Ibuprofen	Sertraline
				Immediate-release morphine	Simvastatin
				Losartan-Hydrochlorothiazide*	Sulfasalazine
					Tamoxifen
					Tocilizumab

^a Class Ia included drugs for which at least one case of rechallenge have been described and all potential causes of acute pancreatitis have been excluded; ^b Class Ib included drugs for which at least one case of rechallenge have been described and potential causes of acute pancreatitis have not been excluded; ^c Class II included drugs found in at least four evidences; ^d Class III included drugs found in at least two evidences; ^e Class IV included drugs found in at least one evidence. Each individual medication included in this class was implicated in only 1 case.

The asterisk (*) means that drugs are in association.

The drugs in bold are not present in the systematic review of Badalov et al (2007).

5.7 Discussion

Although drugs are a known cause of AP, the associated risk of causative drugs remains unclear since information about this AP form remains scarce [11]. The present study reports the first data on the etiological characteristics of DIAP hospitalizations that occurred in the SLSJ population. Our results show that drugs are a relatively rare cause of AP in this population (0.03%) which is similar to the findings of previous studies made in Korea (0.05%) [22], France (0.2%) [23] and Switzerland (0.3%) [24]. Moreover, a prior study in the same population using the MED-ECHO database reported 1610 AP hospitalizations that have occurred in the same study period [25], among which, our DIAP cases represent 2.7%, a proportion similar to what is observed in the literature [7-9].

The demographic data show that twice as many women were hospitalized with an overall mean age of 58 years-old. In fact, it has been reported that the development of DIAP occurs more often in some specific patient population such as women [8 9 26] and elderly patients with polypharmacy [27]. Our results are consistent with these observations.

We have also highlighted six cases that have experienced positive rechallenge for four imputable drugs known to be associated with AP. Among them, one drug (bortezomib) has numerous documented cases of positive rechallenge [28-30]. In fact, it is well known that pancreatitis is a rare ADR of this antineoplastic agent. On the other hand, atorvastatin and rosuvastatin, two lipid modifying agents, have been reported as causative agents in, respectively, six and four hospitalizations, in addition to the occurrence of positive rechallenge. This association is also well documented [31-34]. Lai and colleagues [35 36] observed in two independent studies an increased risk of pancreatitis in patients with current use of atorvastatin (odds ratio of 1.67) [35] and rosuvastatin (odds ratio of 3.21) [36] as compared with those who never used these drugs. In 2010, Pezzilli and colleagues [37] reported a 1% AP rate among patients using nilotinib, an antineoplastic agent. Since then, new case reports have incriminated this medication, increasing the level of evidence [38-40]. Finally, AP induced by 5-fluorouracil (an antineoplastic agent) and triamcinolone (a corticosteroid for systemic use) were unexpected since no positive rechallenge case has been reported with these drugs. In fact, our study reports the first case of triamcinolone-induced AP.

Interestingly, azathioprine, an immunosuppressant usually indicated to treat inflammatory bowel diseases (IBD), was the most frequent causative factor of DIAP hospitalizations in our study ($n = 7$). Azathioprine is notable for its strong association with AP and few cases of positive rechallenge have been confirmed [9 22 41 42]. However, patients with IBD may be at increased risk of AP [43]. Thus, definite DIAP diagnosis is hard to make in this patients' group. Hydrochlorothiazide is another drug incriminated as the causal trigger of five DIAP hospitalizations in SLSJ. Several reports on hydrochlorothiazide-induced AP have been published [22 42 44] but, so far, no case of positive rechallenge has been documented. Mechanisms of azathioprine and hydrochlorothiazide in AP physiopathology are still misunderstood. Finally, even if only a small number of studies have reported codeine as the main cause of DIAP [8 22 26 45], well documented rechallenge cases do exist [45]. In our study, four DIAP hospitalizations were due to codeine. In fact, codeine is known to cause constriction of the Oddi sphincter which can initiate an AP episode [27 46]. The other medications we found as potentially causative drugs were not as frequent ($n \leq 3$) (Table 3).

In addition to the limited data availability in some cases, there are other limitations in this study. Notably, DIAP cases could have been underrepresented. A previous study using MED-ECHO database showed an underestimated prevalence of many chronic conditions, such as pancreatitis [47]. This can be explained by the fact that some individuals come to the emergency room but then are not hospitalized. This possible underrepresentation of DIAP cases could potentially influence the causative drugs proportions we have observed in the SLSJ population. However, the use of the ICD-10 codes in MED-ECHO database allowed us to obtain a greater quality of data than those collected with self-reported systems. Finally, polypharmacy was already identified as a significant risk factor for DIAP [27 48] (more than fourfold increased risk with ten or more drugs [48]). Considering that cases included in this study were taking in average ten drugs, AP events could have been caused by the association of numerous drugs rather than by a single one. Nevertheless, this study not only adds evidence on well-known pancreatitis-associated drugs but also highlights new drugs (5-fluorouracil and triamcinolone) with high level of causative evidence that may concern clinicians.

The drugs classification proposed by Badalov and colleagues [12] is an important tool used by clinicians when DIAP is suspected since it is, so far, the only available systematic

review on DIAP causative drugs. However, since 2007, many case reports documenting new DIAP causative drugs have been published. These new evidences may modify the Badalov's current classification level for some of the drugs. As an example, adding the previously described drugs to those included in Badalov's table [12], 13 drugs would now be classified in a higher level of causative evidence while 25 would be added in the table as new potentially pancreatitis-associated drugs (highlighted in bold in Table 3) .

5.8 Conclusion

In conclusion, our study described new DIAP cases, adding them to the current literature and shed light on new causative drugs with high level of probability (5-fluorouracil and triamcinolone). To our opinion, updating the systematic review on the DIAP causative drugs following a level of evidence classification such as the one proposed by previous authors is mandatory to help clinicians who are suspecting DIAP.

Data Availability

The paper case report forms which consist of anonymized paper files where medical data used for the present study and collected from the medical chart review can be made available by the corresponding author upon request. However, the archived medical charts of each case included in this study can't be made available for consultation by others not being part of the research team in order to protect confidentiality. Important to note is that each source document related and collected data have been made in French language.

Conflicts of Interest

Authors have no conflict of interest to disclose.

Funding Statement

The conduct of this study was supported in part by a grant from the Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux du Saguenay–Lac-Saint-Jean foundation named “Fondation de ma vie”. Authors ALG and MPF were supported by a scholarship provided by the biocluster ECOGENE-21, a non-for-profit research organization.

Acknowledgments

We would like to address special thanks to Brigitte Goulet, medical archivist at the “Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du SLSJ”, for the MED-ECHO data extraction, handling and management. We are also thankful to the archive service of all visited hospitals for their welcome and data access. Authors want to thank Eva Bouchard for the data entry validation and the biocluster ECOGENE-21 as well as the CIUSSS du SLSJ organizations for their support.

Supplementary Materials

Table S1 illustrate the causative and the potentially causative drugs of acute pancreatitis (AP) in the Saguenay–Lac-Saint-Jean population. The probabilities of adverse drug reaction, assessed by the Naranjo’s algorithm, are also demonstrated in the last column. Information concerning the Naranjo’s algorithm is found in the Materials and Methods section.

Supplementary Table 1. List of the Medications Found to be Causative of the Drug-Induced Acute Pancreatitis Cases

ID	Medication	Indication	Naranjo Scale ¹										Score	Outcome
			1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
<i>Immunosuppressants</i>														
HOP-510	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-516	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-518	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-523	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	2	0	0	1	0	1	8	Probable
HOP-536	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-586	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-606	Azathioprine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-551	Certolizumab	Rheumatoid arthritis	0	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	4	Possible
HOP-578	Tocilizumab	Rheumatoid arthritis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
<i>Drugs used in diabetes</i>														
HOP-568	Canagliflozin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-587	Metformin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-500	Saxagliptin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	1	1	6	Probable
HOP-538	Saxagliptin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-571	Saxagliptin-Metformin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-568	Sitagliptin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-587	Sitagliptin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-500	Sitagliptin-Metformin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	1	1	6	Probable
HOP-553	Sitagliptin-Metformin	Diabetes	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
<i>Diuretics</i>														
HOP-503	Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-509	Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-513	Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-549	Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-578	Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
<i>Antineoplastic agents</i>														
HOP-504	Bortezomib	Multiple myeloma	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-603	Bortezomib	Multiple myeloma	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable
HOP-531	Capecitabine	Breast cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-506	Cisplatin	Lung cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-580	Cisplatin	Amygdala cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-602	Cisplatin	Lung cancer	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable
HOP-520	Cyclophosphamide-Vincristine-Doxorubicin	Non-Hodgkin's lymphoma	1	2	1	2	-1	0	0	1	0	1	7	Probable
HOP-567	Cyclophosphamide-Doxorubicin	Breast cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-515	Mercaptopurine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-557	Mercaptopurine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-564	Mercaptopurine	Crohn's disease	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable

HOP-539	Methotrexate	Rheumatoid arthritis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-604	Nilotinib	Leukemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-604	Nilotinib	Leukemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-521	Pazopanib	Kidney cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-547	5-fluorouracil	Colon cancer	1	2	1	2	-1	0	0	1	0	1	7	Probable*
HOP-547	5-fluorouracil	Colon cancer	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
Antibacterials for systemic use														
HOP-527	Amoxicillin - clavulanic acid	Bronchitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-569	Amoxicillin - clavulanic acid	Adenitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-537	Azithromycine	Bronchitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-533	Clarithromycine	Bronchitis	1	2	0	0	-1	0	0	0	0	1	3	Possible
HOP-553	Clindamycine	Infection	0	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	4	Possible
HOP-574	Metronidazole	Infectious colitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-532	Minocycline	Rosacea	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-505	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Cystitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-508	Trimethoprim-Sulfamethoxazole	Cystitis	1	2	1	2	-1	0	0	1	0	1	7	Probable
Antidiarrheals, intestinal antiinflammatory / antiinfective agents														
HOP-508	Mesalazine	Ulcerative colitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-522	Mesalazine	Ulcerative colitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-559	Mesalazine	Ulcerative colitis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-605	Sulfasalazine	Juvenile Rheumatoid arthritis	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Antiinflammatory and antirheumatic products														
HOP-508	Ibuprofen	Inflammation	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-514	Diclofenac	Inflammation	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-570	Celecoxib	Inflammation	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-584	Naproxen	Inflammation	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Lipid modifying agents														
HOP-530	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-534	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-558	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	0	1	7	Probable*
HOP-558	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-576	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	1	1	6	Probable
HOP-589	Atorvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-600	Ezetimibe	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-576	Rosuvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-576	Rosuvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable*
HOP-583	Rosuvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-528	Rosuvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-535	Simvastatin	Hypercholesterolemia	1	2	1	2	-1	0	0	1	1	1	8	Probable
Antiepileptics														
HOP-575	Carbamazepine	Familial neuropathy	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-511	Phenytoin	Nausea	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable

Agents acting on the renin-angiotensin system														
HOP-519	Losartan-Hydrochlorothiazide	High blood pressure	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-526	Perindopril	High blood pressure	1	2	1	0	2	0	0	1	0	1	8	Probable
Cough and cold preparations														
HOP-541	Codeine	Pain	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-548	Codeine	Pain	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-555	Codeine	Pain	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-595	Codeine	Pain	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Psychoanaleptics														
HOP-593	Sertraline	Eating disorders	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-542	Venlafaxine	Depression	1	2	0	-1	-1	0	0	1	0	1	3	Possible
HOP-546	Venlafaxine	Depression	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Corticosteroids for systemic use														
HOP-577	Dexamethasone	Hiatus hernia	1	2	1	0	-1	0	0	0	0	1	4	Possible
HOP-598	Dexamethasone	Inflammation	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
HOP-579	Triamcinolone	Rotator cuff tear	1	2	0	2	-1	0	0	1	1	1	7	Probable*
HOP-579	Triamcinolone	Rotator cuff tear	1	2	0	2	-1	0	0	1	1	1	7	Probable*
HOP-579	Triamcinolone	Rotator cuff tear	1	2	0	2	-1	0	0	1	1	1	7	Probable*
Analgesics														
HOP-597	Immediate-release morphine	Pain	0	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	4	Possible
HOP-548	Morphine	Pain	0	2	1	0	-1	0	0	1	1	1	5	Probable
Psycholeptics														
HOP-566	Lurasidone	Bipolar disorder	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Endocrine therapy														
HOP-550	Tamoxifen	Breast cancer	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable
Antimycobacterials														
HOP-582	Rifampin	Infection	1	2	1	0	-1	0	0	1	0	1	5	Probable

¹ The Naranjo scale is used to estimate the probability of adverse drug reactions. A pointing system of ten questions provides a probability category from the total score (definite ≥ 9 ; Probable 5 to 8; Possible 1 to 4; doubtful ≤ 0)

The asterisk (*) means that the adverse drug reaction is certain since cases are rechallenged

5.9 References

1. Gapp J, Hall AG, Walters RW, Jahann D, Kassim T, Reddymasu S. Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis: Epidemiology From 2001 to 2014 in the United States. *Pancreas* 2019 doi: 10.1097/MPA.0000000000001275[published Online First: Epub Date]].
2. Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;**13**(1):10-24 doi: 10.1007/s00534-005-1047-3[published Online First: Epub Date]].
3. Teshima C, Bridges R, Fedorak R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 5: Pancreatitis in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Canadian Journal of Gastroenterology* 2012;**26**(8):544-45
4. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology* 2015;**149**(6):1490-500 doi: 10.1053/j.gastro.2015.07.066[published Online First: Epub Date]].
5. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)* 2018 doi: 10.1016/j.hpb.2018.08.003[published Online First: Epub Date]].
6. Lévy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. *Traité de pancréatologie clinique*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences, 2012.
7. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol* 2014;**20**(44):16529-34 doi: 10.3748/wjg.v20.i44.16529[published Online First: Epub Date]].
8. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;**57**(6-7):517-21
9. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Dig Dis Sci* 2010;**55**(10):2977-81 doi: 10.1007/s10620-010-1277-3[published Online First: Epub Date]].

10. Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *Am J Gastroenterol* 2011;**106**(12):2183-8 doi: 10.1038/ajg.2011.303[published Online First: Epub Date]].
11. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J* 2015;**15**(1):45-51
12. Badalov N, Baradarian R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;**5**(6):648-61; quiz 44 doi: 10.1016/j.cgh.2006.11.023[published Online First: Epub Date]].
13. 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**(7):887-93
14. Institut de la statistique du Québec. Estimations de la population et Statistiques Canada. Secondary Estimations de la population et Statistiques Canada 2019. http://www.stat.gouv.qc.ca/statistiques/profils/profil02/societe/demographie/demo_gen/pop_age02.htm.
15. Gradie MI, Jorde LB, Bouchard G. Genetic structure of the Saguenay, 1852-1911: evidence from migration and isonymy matrices. *Am J Phys Anthropol* 1988;**77**(3):321-33 doi: 10.1002/ajpa.1330770305[published Online First: Epub Date]].
16. Institut canadien d'information sur la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes - Dixième édition (CIM-10-CA)*. Canada, 2012.
17. Butt P, Beirness D, Gliksman L, Paradis C, Stockwell T. Alcohol and health in Canada: A summary of evidence and guidelines for low-risk drinking. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse, 2011.
18. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut* 2013;**62**(1):102-11 doi: 10.1136/gutjnl-2012-302779[published Online First: Epub Date]].
19. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981;**30**(2):239-45

20. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD). Secondary 2003. <http://www.who.int/classifications/atcddd/en/>.
21. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr* 2017;**17**(1):230 doi: 10.1186/s12877-017-0621-2[published Online First: Epub Date].
22. Chung EK, Lee JH, Jang DK, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas* 2018;**47**(10):1328-36 doi: 10.1097/MPA.0000000000001152[published Online First: Epub Date].
23. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, et al. [Drug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports]. *Rev Med Interne* 2015;**36**(9):573-78
24. 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**(15):731-4
25. Tremblay K, Gaudet D. Hospitalizations for acute and chronic pancreatitis in a French-Canadian founder population. *Canadian Digestive Diseases Week. Banff (AB, Canada): Canadian Association of Gastroenterology*, 2017:567-68.
26. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP* 2011;**12**(6):581-5
27. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;**31**(10):823-37 doi: 10.2165/00002018-200831100-00002[published Online First: Epub Date].
28. Brulc E, Seehaus C, Schutz N, Fantl D. Management of pancreatitis related to Bortezomib treatment: report of two cases. *Hematol Transfus Cell Ther* 2018;**40**(4):382-84 doi: 10.1016/j.htct.2018.03.003[published Online First: Epub Date].
29. Talamo G, Sivik J, Pandey MK, Mir MA. Bortezomib-induced acute pancreatitis: Case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract* 2016;**22**(2):332-4 doi: 10.1177/1078155214563813[published Online First: Epub Date].
30. Wang HH, Tsui J, Wang XY, Liu SS, Li J. Bortezomib-induced acute pancreatitis in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2014;**55**(6):1404-5 doi: 10.3109/10428194.2013.831850[published Online First: Epub Date].

31. Deshpande PR, Khera K, Thunga G, Hande M, Gouda ST, Nagappa AN. Atorvastatin-induced acute pancreatitis. *J Pharmacol Pharmacother* 2011;**2**(1):40-2 doi: 10.4103/0976-500X.77114[published Online First: Epub Date]].
32. Prajapati S, Shah S, Desai C, Desai M, Dikshit RK. Atorvastatin-induced pancreatitis. *Indian J Pharmacol* 2010;**42**(5):324-5 doi: 10.4103/0253-7613.70400[published Online First: Epub Date]].
33. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP* 2004;**5**(6):502-4
34. Chintanaboina J, Gopavaram D. Recurrent acute pancreatitis probably induced by rosuvastatin therapy: a case report. *Case Rep Med* 2012;**2012**:973279 doi: 10.1155/2012/973279[published Online First: Epub Date]].
35. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Atorvastatin Use Associated With Acute Pancreatitis: A Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;**95**(7):e2545 doi: 10.1097/MD.0000000000002545[published Online First: Epub Date]].
36. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Rosuvastatin and risk of acute pancreatitis in a population-based case-control study. *Int J Cardiol* 2015;**187**:417-20 doi: 10.1016/j.ijcard.2015.03.373[published Online First: Epub Date]].
37. Pezzilli R, Corinaldesi R, Morselli-Labate AM. Tyrosine kinase inhibitors and acute pancreatitis. *JOP* 2010;**11**(3):291-3
38. Patel V, Pattisapu A, Attia K, Weiss J. Nilotinib-Induced Acute Pancreatitis in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Case Rep Gastroenterol* 2017;**11**(2):344-47 doi: 10.1159/000468510[published Online First: Epub Date]].
39. Engel T, Justo D, Amitai M, Volchek Y, Mayan H. Nilotinib-associated acute pancreatitis. *Ann Pharmacother* 2013;**47**(1):e3 doi: 10.1345/aph.1R334[published Online First: Epub Date]].
40. Yamada T, Nannya Y, Shimizu M, Seishima M, Tsurumi H. Symptomatic Acute Pancreatitis Induced by Nilotinib: A Report of Two Cases. *Intern Med* 2016;**55**(23):3495-97 doi: 10.2169/internalmedicine.55.7104[published Online First: Epub Date]].
41. Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with

- Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr* 2012;**15**(4):272-5 doi: 10.5223/pghn.2012.15.4.272[published Online First: Epub Date]].
42. Douros A, Bronder E, Andersohn F, et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;**38**(7):825-34 doi: 10.1111/apt.12461[published Online First: Epub Date]].
43. Rasmussen HH, Fonager K, Sorensen HT, Pedersen L, Dahlerup JF, Steffensen FH. Risk of acute pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. A Danish 16-year nationwide follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1999;**34**(2):199-201
44. Bedrossian S, Vahid B. A case of fatal necrotizing pancreatitis: complication of hydrochlorothiazide and lisinopril therapy. *Dig Dis Sci* 2007;**52**(2):558-60 doi: 10.1007/s10620-006-9220-3[published Online First: Epub Date]].
45. Hastier P, Buckley MJ, Peten EP, et al. A new source of drug-induced acute pancreatitis: codeine. *Am J Gastroenterol* 2000;**95**(11):3295-8 doi: 10.1111/j.1572-0241.2000.03213.x[published Online First: Epub Date]].
46. Turkmen S, Buyukhatipoglu H, Suner A, Apucu HG, Ulas T. Prior cholecystectomy predisposes to acute pancreatitis in codeine-prescribed patients. *Int J Crit Illn Inj Sci* 2015;**5**(2):114-5 doi: 10.4103/2229-5151.158416[published Online First: Epub Date]].
47. Fortin M, Haggerty J, Sanche S, Almirall J. Self-reported versus health administrative data: implications for assessing chronic illness burden in populations. A cross-sectional study. *CMAJ Open* 2017;**5**(3):E729-E33 doi: 10.9778/cmajo.20170029[published Online First: Epub Date]].
48. Razavi D, Lindblad M, Bexelius T, Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Ljung R. Polypharmacy and risk of acute pancreatitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2016;**25**(11):1337-41 doi: 10.1002/pds.4109[published Online First: Epub Date]].

Chapitre VI : Discussion générale

La PA est une affection complexe du pancréas qui laisse interagir des facteurs génétiques, métaboliques et/ou environnementaux. Parmi ceux-ci, les médicaments représentent un facteur déclencheur peu fréquent, mais dont le diagnostic est souvent difficile à effectuer pour les médecins et les pharmaciens qui y font face. En effet, la PA médicamenteuse ne possède aucune caractéristique clinique unique qui permet de la distinguer des autres étiologies. Par conséquent, sa véritable épidémiologie et les facteurs de risque qui lui sont associés demeurent incertains compliquant davantage le travail des professionnels de la santé. Une fois qu'elle est suspectée, l'identification du médicament en cause s'avère primordiale pour assurer un bon rétablissement et éviter la récurrence. Jusqu'à maintenant, plus de 500 médicaments ont été ciblés et ce nombre ne cesse d'augmenter (95). Cependant, la majorité de ces associations proviennent des études de cas où les rapports sont souvent incomplets ou biaisés. Néanmoins, la prévention de cette condition nécessite une connaissance à jour des médicaments présentant des preuves solides d'un lien entre son administration et le développement de la PA.

Cette étude a donc voulu documenter les différents médicaments identifiés comme cause de PA chez des personnes hospitalisées pour cette condition dans la population du SLSJ. Ainsi, à partir de l'hypothèse que de répertorier ces médicaments permettrait d'ajouter des preuves à la littérature actuelle afin d'un jour palier à ce manque de connaissance, nous avons révisé les dossiers médicaux des individus ayant été hospitalisés pour une PA médicamenteuse, entre 2006 et 2014, dans les six hôpitaux de la région du SLSJ. Cette étude rétrospective et descriptive a permis de répondre aux objectifs préalablement fixés. En effet, un portrait clinique des cas hospitalisés pour PA médicamenteuse a été dressé, 51 médicaments différents ayant entraîné 75 hospitalisations pour une PA ont été identifiés et ces médicaments ont été classés selon le système de classification basé sur le niveau de preuve. Les prochains paragraphes comprennent des éléments de discussion plus approfondie mettant les résultats en relation avec des études précédentes, les limites et les forces de cette étude ainsi que les perspectives d'avenir afin d'assurer une meilleure prise en charge clinique qui font face à la PA médicamenteuse.

6.1 Avancement des connaissances

La PA induite par les médicaments est considérée comme une étiologie rare, mais présente dans les pays industrialisés où l'utilisation de médicaments est fréquente. En effet, de nombreuses études ont estimé la proportion de la PA médicamenteuse dans leur population. Les médicaments sont responsables d'une très petite proportion au Japon (~0,7% (62, 64)) en Corée (0,6% (80)), au Danemark (0,1% (86)) et en Allemagne (1,4% (109)). Au contraire, celle-ci est beaucoup plus fréquente en Australie (2,6% (59)), en République tchèque (5,3% (73)), aux États-Unis (6,2% (70)) et en Islande (6,3% (77)). Dans notre étude, les médicaments sont la cause d'environ 2,7% des hospitalisations pour PA au SLSJ entre 2006 et 2014, ce qui se situe dans la moyenne de ce qui est observé dans la littérature. Plusieurs raisons peuvent expliquer, en partie, tant de divergence dans les proportions observées. D'abord, l'utilisation des médicaments diffère grandement entre les pays, influencée par des facteurs économiques et culturels (110, 111). À titre d'exemple, l'évaluation des risques et des bénéfices est différente selon les pratiques nationales. Au Japon, la sécurité d'un médicament est priorisée, ce qui signifie que les effets secondaires sont peu tolérés, tandis qu'en Europe et aux États-Unis, même si la pharmacovigilance des médicaments est primordiale, l'efficacité du médicament est aussi privilégiée (111). D'un autre côté, il est possible que des variations génétiques propres à certaines régions prédisposent un individu à développer une réaction indésirable à un médicament donné. La pharmacogénétique, qui est la science qui étudie l'interaction entre des facteurs génétiques et la réponse aux médicaments (112), pourrait permettre d'expliquer la proportion élevée de PA médicamenteuse dans certaines régions. Tout compte fait, l'avancement des connaissances actuelles concernant l'épidémiologie et les agents déclencheurs de la PA médicamenteuse en plus de l'accroissement des innovations pharmaceutiques suggèrent une augmentation de sa proportion avec les années.

La survenue d'une PA à la suite de la prise d'un médicament est considérée comme un effet indésirable grave qui devrait être déclaré à Santé Canada par les établissements de santé. Néanmoins, puisque le système de déclaration des effets indésirables n'était pas obligatoire au moment des épisodes de PA recensés dans la présente étude, on peut supposer qu'elles n'ont pas été documentées. Or, avec la mise en vigueur prochaine de la Loi de Vanessa (113), les PA médicamenteuses seront toutes rapportées ce qui permettra d'augmenter les données de

pharmacovigilance auprès des autorités réglementaires. Cette nouvelle loi permettra aussi de faciliter la réalisation d'études descriptives sur les effets indésirables des médicaments puisque ceux-ci se trouveront rassemblés dans une base de données commune.

Les facteurs de risque qui prédisposent un individu à développer une PA médicamenteuse ainsi que la raison de cette prédisposition demeurent peu connus. Toutefois, des études ont remarqué que certains sous-groupes de patients sont davantage représentés dans les cohortes concentrées à l'étude de cette condition. Dans notre étude, près de 70% des cas sont des femmes et cette prédominance est aussi observée dans la littérature (73, 88, 114, 115). Cette observation demeure toutefois inexplicable et peu d'hypothèses sont soulevées pour l'instant. Il est également documenté que la PA médicamenteuse atteint plus fréquemment les personnes âgées (79, 116). Toutefois, selon les études épidémiologiques disponibles (73, 89, 109, 117, 118), l'âge moyen des adultes atteints de PA médicamenteuse varie grandement (entre 39 et 56 ans). L'âge moyen des cas inclus dans notre étude est de 58 ans, ce qui est légèrement supérieur à la moyenne d'âge observée dans les études disponibles (73, 89, 109, 117, 118). Par ailleurs, il convient de noter que la PA médicamenteuse est plus difficile à identifier chez les personnes âgées dues à la présence accrue de multiples comorbidités et de la polypharmacie fréquente (79, 116). Dans notre étude, 47 sujets étaient en situation de multimorbidité (au moins deux conditions de santé chronique (119) et de polypharmacie (5 médicaments différents et plus consommés régulièrement (120)). La PA médicamenteuse est aussi observée chez de jeunes enfants puisque les médicaments représentent la deuxième cause la plus fréquente de PA dans cette population (121). Dans notre étude, seulement deux cas impliquant des individus de moins de 18 ans (16 et 17 ans) ont été répertoriés. Avec une incidence de PA rapportée d'un cas par 10 000 enfants (122, 123), il est normal d'observer très peu de PA médicamenteuse dans cette population.

6.1.1 Médicaments fortement associés

Dans notre étude, six cas ont vu leurs symptômes de PA réapparaître avec la réintroduction d'un médicament suspecté (Tableau 3 de l'article, page 55 classe Ia). Pour ces cas-ci, l'association entre le médicament et le développement de la PA a été définie et confirmée. Parmi les médicaments en cause, on note le bortézomib, un agent antinéoplasique utilisé dans

le traitement du myélome multiple, dont l'association avec la PA est la plus documentée et la plus solide (124-129). D'ailleurs, la monographie de ce médicament place la PA comme un possible événement indésirable grave (130). Quoiqu'il soit encore peu compris, son mécanisme physiopathologique pourrait être lié à une toxicité directe du médicament et/ou à des mécanismes immunologiques (125). L'administration du bortézomib est spécialement utile chez les patients dont la fonction rénale est altérée ou qui possèdent une délétion génétique spécifique (la délétion 17p) (124). C'est pourquoi dans certains cas, dont le seul cas de notre étude, le *rechallenge* est accepté par le clinicien avec des doses plus faibles de médicament et une surveillance stricte du patient, considérant que les bénéfices du traitement sont plus élevés que les risques associés à son administration (124).

Le nilotinib est également un agent antinéoplasique ayant été fortement associé à la PA chez un cas de notre étude. Cet agent inhibiteur de la tyrosine kinase est utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique (131). Il est estimé qu'environ 4% des patients traités par un inhibiteur de la tyrosine kinase développent une PA et que parmi ceux-ci, 1% est provoqué par le nilotinib (132, 133). D'ailleurs, dans la monographie du nilotinib, le déclenchement d'une PA est considéré comme un événement indésirable possible, mais peu fréquent (131). Les mécanismes d'action présumés dans l'induction de la PA incluent des lésions aux cellules pancréatiques par l'inhibition de la tyrosine kinase c-Abl (protéine impliquée dans la régulation de la prolifération ou la différenciation, la survie ou la mort et la rétraction ou la migration cellulaire (134)) et une interférence avec les voies qui régulent la sécrétion des enzymes pancréatiques (135). Un mécanisme métabolique peut aussi être envisagé sachant que l'hypertriglycéridémie est considérée comme un effet secondaire du nilotinib (135).

Des épisodes de PA ont aussi été décrits chez les patients traités par une statine dans la région du SLSJ. Les statines sont des molécules inhibitrices de l'enzyme qui contrôle la synthèse du cholestérol (nommée HMG-CoA réductase) qui permettent d'abaisser les taux de cholestérol chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie (136). Dans la présente étude, l'atorvastatine et la rosuvastatine sont responsables de, respectivement, six (chez cinq individus) et quatre (chez trois individus) hospitalisations pour PA, incluant les *rechallenges* positifs. Cette association est également bien décrite dans la littérature (108, 137-139). D'ailleurs, dans la monographie de l'atorvastatine et du rosuvastatine, la PA est documentée comme un événement indésirable rare

(140, 141). Lai et collègues (142, 143) ont réalisé deux études cas-témoins distinctes dans la population de Taiwan afin d'évaluer le risque de PA avec l'administration de ces deux statines. Les résultats de la première ont montré que les patients ayant une consommation active de rosuvastatine ont trois fois plus de risque de développer une PA comparativement à ceux n'ayant jamais consommé ce médicament (142). Concernant la deuxième étude, ce risque est près de deux fois plus élevé chez les individus ayant une consommation active d'atorvastatine lorsque comparé avec les non-consommateurs (143). Néanmoins, d'autres études dans des populations différentes sont nécessaires afin d'obtenir un risque relatif applicable à plus grande échelle. Le mécanisme d'action exact selon lequel les statines induisent la PA demeure incertain même si plusieurs hypothèses ont été proposées. En effet, certains suggèrent que la PA pourrait être, en partie, expliquée par un effet toxique direct du médicament et l'accumulation d'un métabolite toxique au niveau du pancréas ou encore par une réaction d'hypersensibilité spontanée (94). D'autres proposent plutôt la possibilité que la PA soit le résultat de l'interaction médicamenteuse entre la statine et des médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (**CYP-3A4**) (94). En fait, l'effet potentiellement toxique de la statine sur le pancréas serait augmenté par la prise concomitante d'un médicament inhibant l'isoenzyme CYP-3A4 (143). Ces médicaments sont nombreux et les interactions médicamenteuses potentielles qui engendrent la PA sont peu étudiées et incertaines.

Finalement, les PAR induites par la réintroduction du fluorouracil et de la triamcinolone étaient inattendues puisqu'aucun cas de *rechallenge* positif n'a été rapporté dans la littérature jusqu'à maintenant. Le fluorouracil est un agent antinéoplasique fréquemment utilisé en clinique dans le traitement de certains cancers, dont le cancer du côlon (144). Un seul cas de PA a été répertorié en lien avec une combinaison d'agents antinéoplasiques incluant le fluorouracil (145). Notre étude documente donc le premier cas de PA induite par le fluorouracil en monothérapie en plus du *rechallenge* positif. Ce constat est d'autant plus vrai pour la triamcinolone, un corticostéroïde utilisé en injection locale pour traiter certaines douleurs dues à l'inflammation (114). Dans la littérature actuelle, aucun cas de PA induite par ce corticostéroïde n'a été rapporté. Dans notre étude, chez un même individu, la triamcinolone a induit trois PA différentes avec une période de résolution entre elles. En réponse à l'arrêt et la modification de la médication (triamcinolone pour méthylprednisolone), les épisodes de PA ont cessé. Ce

corticostéroïde est donc jugé comme étant la cause du déclenchement des PAR ce qui nous permet de documenter le premier cas de PA induite par ce médicament. En général, les corticostéroïdes sont bien connus dans le déclenchement des épisodes de PA avec quelques cas rapportés incluant des cas de *rechallenge* positif (90, 146). Le mécanisme physiopathologique reste incertain, mais pourrait être relié à une altération du métabolisme des lipides et du calcium, seul effet systémique connu des corticostéroïdes (146). En 2014, Ungprasert et collègues (147) ont publié une étude présentant le premier cas d'une PA, avec *rechallenge* positif, induite par une injection intra-articulaire locale d'un autre corticostéroïde, même voie d'administration que la triamcinolone. Il est donc facile de croire que, malgré l'administration locale du médicament, une absorption systémique est possible expliquant ainsi les possibles effets secondaires des injections locales de corticostéroïdes (147, 148).

6.1.2 Médicaments fréquemment associés

Les médicaments impliqués lors de *rechallenge* positif ne sont pas nécessairement ceux entraînant le plus fréquemment les cas de PA. En effet, dans notre étude, parmi les 51 médicaments rapportés, cinq ont engendré plus de 30% des hospitalisations dans la région du SLSJ, dont l'atorvastatine et le rosuvastatine discuté plus haut. L'azathioprine, un agent immunosuppresseur utilisé, entre autres, dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin, est le facteur responsable du plus grand nombre d'hospitalisations (n = 7 représentant 7,8% des hospitalisations) pour PA dans notre étude. Pour chacune d'elles, la probabilité que la PA soit attribuée à ce médicament a été jugée « probable » selon l'algorithme de Naranjo (voir Tableau S1 de l'article, page 60). Quelques cas de *rechallenge* positif ont été rapportés dans la littérature (73, 89, 149, 150). Il est par ailleurs estimé qu'approximativement 0% à 7% des patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin auront une PA induite par l'azathioprine au cours de leur traitement (151, 152). Étonnamment, en 2014, Heap et collègues (153) ont identifié un polymorphisme d'un seul nucléotide (SNP de l'anglais *single-nucleotide polymorphism*) (rs2647087) dans la région du gène de l'antigène des leucocytes humains qui serait associé avec la PA induite par l'azathioprine chez les patients souffrant d'une maladie inflammatoire de l'intestin. En effet, cette étude a rapporté que les individus hétérozygotes ou homozygotes mutés pour ce variant génétique présentaient, respectivement, un risque 2,5 et 5 fois plus élevé de développer une PA lorsque comparé à ceux qui sont homozygotes sauvages

(153). Récemment, Wilson et collègues (154) ont obtenu des résultats similaires et d'autant plus surprenants en reproduisant cette étude dans une population indépendante. Dans cette étude, le risque est 4 fois plus élevé chez les cas hétérozygotes et jusqu'à 15 fois plus élevé chez les cas homozygotes mutés (154). De plus, il semblerait que ce risque soit augmenté chez les patients consommateurs de tabac (151). Sachant que la population du SLSJ est affectée par un triple effet fondateur diminuant la diversité génétique et augmentant la fréquence de certaines conditions (2, 155-157), cette variation génétique pourrait peut-être expliquer la proportion élevée d'hospitalisation pour PA induite par l'azathioprine d'autant plus que tous les cas de notre étude souffrent de la maladie de Crohn, la maladie inflammatoire de l'intestin la plus fréquente au Canada (158, 159). L'utilisation d'un test pharmacogénétique ciblant ce SNP pourrait s'avérer utile pour prévenir les épisodes de PA induite par cet immunosuppresseur.

Les diurétiques, médicaments fréquemment utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, ont souvent été associés avec le déclenchement d'épisodes de PA (94). Parmi ceux-ci, l'hydrochlorothiazide, le plus prescrit et le plus utilisé, a été responsable de cinq hospitalisations dans la région du SLSJ avec, dans tous les cas, une probabilité jugée « probable » selon l'algorithme de Naranjo (voir Tableau S1 de l'article, page 60). Dans la littérature, l'association entre la consommation d'hydrochlorothiazide et le déclenchement d'une PA est bien connue avec plusieurs cas documentés (89, 149, 160, 161). Or, un seul cas de *rechallenge* positif avec ce médicament a été documenté dans une étude de cas réalisée en 1994 (162). Le mécanisme physiopathologique de l'hydrochlorothiazide dans la PA semble être plutôt de nature métabolique puisque l'hypercalcémie et l'hypertriglycéridémie sont deux effets secondaires possibles de l'administration de ce médicament. Ce dernier inhibe l'excrétion rénale du calcium, résultant en une élévation du taux de calcium sérique et entraînant l'hypercalcémie, étiologie possible de la PA (162). Il pourrait aussi être impliqué dans le développement d'une hyperparathyroïdie pouvant engendrer l'hypercalcémie et ainsi, déclencher une PA (162). L'hypertriglycéridémie engendrée par l'hydrochlorothiazide n'est pas très bien comprise, mais semble être dose-dépendante. En effet, il a été rapporté qu'à forte dose, l'hydrochlorothiazide peut augmenter les lipoprotéines de basse densité de 5 à 10% et les triglycérides de 5 à 15% (163). Néanmoins, à faible dose, ce dernier n'a démontré aucun effet sur les lipides du plasma (163). Bref, pour que l'association entre ce médicament et le déclenchement de la PA soit plus

solide, d'autres études rapportant des cas de *rechallenge* positif devront être publiées. Pour l'instant, avant son administration, les cliniciens doivent être conscients du risque de PA chez les patients présentant déjà une hypertriglycéridémie et/ou une hypercalcémie.

Finalement, même si seulement un petit nombre d'études ont rapporté la codéine comme facteur déclencheur de la PA (86, 115, 149, 164), des cas bien documentés de *rechallenge* positif ont été publiés (115, 164). Dans notre étude, quatre sujets ont reçu la codéine et ont développé une PA sans toutefois avoir subi un *rechallenge* positif. Pour ces quatre cas, la probabilité que la codéine ait causé la PA a été jugée « probable » selon l'algorithme de Naranjo (voir Tableau S1 de l'article, page 60). La codéine est un analgésique narcotique utilisé pour apaiser les douleurs et soulager la toux (165). Pour déclencher la PA, il est connu que la codéine exerce un impact structurel par constriction du sphincter d'Oddi (79). En général, les opioïdes sont connus pour causer un spasme rapide du sphincter d'Oddi qui ne dure que quelques heures. Curieusement, dans la littérature, presque tous les cas rapportés de PA induite par la codéine sont des patients ayant eu recours à une cholécystectomie antérieurement (164, 166, 167). Cette chirurgie est généralement réalisée lorsque des lithiases vésiculaires provoquent des complications et elle consiste à retirer la vésicule biliaire. Ceci est d'ailleurs observé dans notre étude puisqu'une cholécystectomie a été effectuée chez les quatre sujets quelques années avant l'apparition des symptômes de PA induite par la codéine. Deux explications sont proposées pour tenter d'expliquer cette prédisposition. La première est que l'absence de la capacité de réservoir de la vésicule biliaire (lieu d'entreposage de la bile) augmente la pression à l'intérieur des canaux pancréatiques pouvant induire une obstruction (166). L'autre explication suggérée est que la cholécystectomie pourrait altérer la motilité du sphincter d'Oddi si les nerfs qui passent entre la vésicule biliaire et ce dernier sont endommagés (168). Les cliniciens doivent donc être prudents lors de la prescription de la codéine chez les patients ayant subi cette intervention.

6.2 Limitations et forces

6.2.1 Limitations

De manière générale, les limitations de cette étude sont liées au design rétrospectif du devis. En effet, puisque les données d'hospitalisations antérieures ont été recueillies à partir des

dossiers médicaux, des informations importantes, comme certaines valeurs de laboratoire, les habitudes de vie (par exemple consommation d'alcool et de tabac) et les dates exactes de début et d'abandon de la médication, étaient absentes chez certains cas. À cet effet, dans notre étude, la période de latence des médicaments imputables n'a pas pu être calculée due à cette information absente du dossier médical du patient. De plus, l'information sur la prise de médicament en vente libre ou de produit de santé naturelle était, la plupart du temps, absente à l'intérieur du dossier médical des patients. Par conséquent, ce manque d'information pourrait avoir comme conséquence une caractérisation sous-optimale de l'échantillon et des médicaments potentiellement en cause. Par ailleurs, pour cette étude, nous avons utilisé la base de données MED-ECHO pour cibler les cas de PA médicamenteuse, basé sur la rationnelle que toute pancréatite nécessite habituellement quelques jours d'hospitalisations. Toutefois, l'utilisation de la base de données MED-ECHO engendre une sous-estimation potentielle des prévalences observées dans notre échantillon. En effet, Fortin et collègues ont démontré en 2017 que l'utilisation des données administratives basées sur le système de facturation au Québec, telles que la base de données MED-ECHO, sous-estimait la prévalence de nombreuses maladies chroniques, comme la pancréatite (169). Cette sous-estimation peut s'expliquer par le fait que certaines personnes se rendent à l'urgence, mais ne sont pas hospitalisées. Ces cas potentiels ne sont pas répertoriés dans les bases de données clinico-administratives et n'ont donc pas été pris en considération dans l'étude. Il existe également des cas de personnes qui ne se présentent pas aux urgences lorsqu'elles présentent les signes et symptômes d'une pancréatite. Ces cas sont rares, mais pourraient également expliquer en partie une sous-estimation des prévalences de PA médicamenteuse dans notre échantillon. Finalement, il existe une possibilité que certaines hospitalisations pour PA médicamenteuse n'aient pas été identifiées et codées correctement avec les codes du CIM-10. À titre d'exemple, puisque la PA médicamenteuse est connue pour être difficile à diagnostiquer pour les professionnels de la santé, il est possible que certaines hospitalisations aient reçu le code du CIM-10 (55) « K85.9 » qui signifie « Pancréatite aiguë, sans précision ». Au SLSJ, il a été documenté que 58% des hospitalisations pour PA sont codées ainsi (voir Introduction; Figure 4). Ces cas ne sont également pas rapportés dans notre étude.

Une autre limitation concerne les facteurs concomitants connus de la PA médicamenteuse, comme la polypharmacie et la consommation de tabac sous forme de

cigarettes. Concernant la polypharmacie, c'est-à-dire la prise courante de cinq médicaments et plus, elle est bien connue pour augmenter le risque de développement la PA. Selon une récente étude, lorsque comparés aux individus sans aucune prescription, ceux consommant entre trois et cinq médicaments ont un risque deux fois plus élevé de PA et pour ceux consommant plus de 10 médicaments, le risque est quatre fois plus élevé (170). Dans notre étude, les cas observés ont consommé en moyenne 10 médicaments et ce nombre s'élève jusqu'à 22 pour l'un d'entre eux. Il est donc possible que la PA aient été causée par l'interaction entre deux médicaments (ou plus) plutôt que par l'effet toxique seul. Néanmoins, il n'existe aucune ligne directrice pour les cliniciens afin d'indiquer quelles sont les combinaisons médicamenteuses à risque de déclencher une PA. De plus, dans aucun des cas répertoriés dans notre étude, les cliniciens n'ont conclu ou même suggéré que l'interaction entre des médicaments pouvait être la cause de la PA. Du côté de la consommation de tabac sous forme de cigarettes, elle est reconnue pour être un facteur de risque dose-dépendant de la PA et de la PC depuis quelques années seulement (171). En fait, il a été documenté que certaines toxines (telles que la nicotine et la nitrosamine cétone) se trouvant dans les cigarettes induisent des changements morphologiques au niveau du pancréas, affectent la sécrétion pancréatique et induisent une activation prématurée des proenzymes dans les granules zymogènes laissant le pancréas prédisposé au développement de la PA (171). Dans notre étude, 22,7% des cas consommaient du tabac sur une base régulière au moment de l'hospitalisation pour PA médicamenteuse et 25,3% étaient des anciens fumeurs. Il est donc possible que la PA médicamenteuse ait été précipitée par la consommation de tabac chez ces personnes.

Comme présenté dans le Chapitre I, deux outils sont fréquemment utilisés pour évaluer la causalité d'un médicament lors d'un effet indésirable. Il s'agit de l'algorithme de Naranjo et du système d'évaluation du WHO-UMC. La comparaison de ces deux systèmes a été effectuée dans plusieurs études afin d'identifier le meilleur outil. Bien que ces deux systèmes soient les plus acceptés et les plus largement utilisés lorsqu'une réaction médicamenteuse indésirable survient, quelques études démontrent un certain désaccord dans l'évaluation de la causalité entre ceux-ci (172-174). En effet, Belhekar et collègues (172) ainsi que Rehan et collègues (173) ont démontré un faible niveau d'accord entre les critères du WHO-UMC et ceux de l'algorithme de Naranjo en plus d'identifier le WHO-UMC comme étant plus simple. Son et collègues (174),

quant à eux, ont obtenu un pourcentage de désaccord de 45%, mais suggèrent l'utilisation de l'algorithme de Naranjo pour l'évaluation des réactions médicamenteuses inattendues ou pour les évaluateurs peu expérimentés. Puis, à l'inverse, Mittal et collègues (175) ont obtenu un niveau d'accord entre les deux systèmes d'évaluation de modéré à bon. Finalement, les résultats de Sharma et collègues (176) démontrent que ces outils sont tous les deux valides et fiables, mais que la reproductibilité entre évaluateurs est légèrement supérieure pour l'algorithme de Naranjo lorsque comparé aux critères du WHO-UMC. Des différences au niveau des critères de causalité et de la subjectivité inhérente au jugement des évaluateurs pourraient être responsables de ce manque de reproductibilité entre les différents outils. Dans notre étude, l'algorithme de Naranjo a été employé pour chaque médicament présent au profil pharmacologique puisque cet outil est majoritairement utilisé par les pharmaciens du CIUSSS du SLSJ. Son utilisation nous a permis de valider l'identification du médicament ciblé par les professionnels de la santé qui ont traité les patients hospitalisés. Des résultats différents auraient peut-être pu être obtenus avec l'utilisation du système du WHO-UMC.

6.2.2 Forces

Même si, comme toutes études, notre étude présente certaines limitations que nous avons contrôlées au meilleur de nos capacités, elle présente aussi, en contrepartie, des forces importantes à mentionner. Premièrement, cette étude est la première à documenter les médicaments responsables ou potentiellement responsables du déclenchement d'épisodes de PA médicamenteuse au SLSJ, couvrant l'ensemble de la population. En effet, les données d'hospitalisations pour une PA médicamenteuse ayant eu lieu dans les six hôpitaux de la région et ayant reçu le code CIM-10 approprié ont été recueillies permettant d'obtenir un premier portrait étiologique de cette affection. Deuxièmement, notre analyse de l'imputabilité de chacun des médicaments responsables ou potentiellement responsables est jugée fiable et valide pour les raisons suivantes. D'abord, le médicament rapporté comme responsable de la PA pour chaque hospitalisation est celui ciblé par les cliniciens traitants. Ensuite, l'algorithme de Naranjo a été appliqué pour chaque médicament présent au profil pharmacologique des cas (866 médicaments évalués au total) afin de confirmer l'identification du médicament responsable et une validation de 20% de l'échantillon a été effectuée par un pharmacien collaborateur de l'étude et co-auteur de l'article. Lors de cette validation, les médicaments suspectés d'avoir

causé une PA (16 médicaments) ont été correctement identifiés avec un taux de correspondance de 100% et ce taux atteint 94,9% pour l'ensemble des médicaments du profil pharmacologique (158 médicaments évalués) ce qui démontre la reproductibilité des observations. Enfin, une dernière force de notre étude est qu'elle a permis d'ajouter de nouvelles preuves à la littérature concernant certains médicaments peu ou pas encore associés à la PA. Par exemple, nous avons documenté les premiers cas définitifs de PA induite par le fluorouracil en monothérapie et la triamcinolone que nous avons pu inscrire dans la classe Ia (voir Tableau 3 de l'article; page 55) en raison des *rechallenges* positifs. Toutefois, les mécanismes physiopathologiques et les conditions qui prédisposent certains individus à expérimenter une PA avec ces agents demeurent inconnus. D'autres études seront nécessaires pour mieux comprendre et caractériser cette association.

6.3 Perspectives

Le présent projet a permis de mettre en lumière les médicaments responsables d'hospitalisations pour PA qui ont eu lieu dans les hôpitaux de la région du SLSJ entre 2006 et 2014. Les résultats de notre étude ont permis d'ajouter de nouvelles preuves à la littérature actuelle en plus de dresser le premier portrait de cette étiologie rare de pancréatite dans cette population. De plus, comme nous travaillons en collaboration avec des cliniciens et pharmaciens œuvrant au CIUSSS du SLSJ, nous pourrions partager rapidement les résultats qui pourront leur être utiles puisque les médicaments les plus fréquemment et les plus fortement rapportés dans notre étude requièrent une attention particulière. Par contre, le soutien clinique au diagnostic de la PA médicamenteuse nécessite une étude systématique regroupant l'ensemble des études actuellement disponibles dans la littérature documentant le risque relatif ainsi que les facteurs de risques associés aux médicaments fortement associés.

Le tableau de la classification des médicaments selon le niveau de preuve publié en 2007 par Badalov et collègues (99) est un outil essentiel et utilisé par les cliniciens et les pharmaciens lorsque la PA médicamenteuse est suspectée. Jusqu'à maintenant, leur étude est la seule revue systématique de la littérature disponible qui concerne les médicaments rapportés comme cause de PA. Néanmoins, depuis 2007, de nombreuses études ont été publiées documentant de nouveaux médicaments causals ou encore ajoutant des preuves à ceux déjà rapportés. Ces

nouvelles preuves pousseraient donc les médicaments, rapportés initialement par l'équipe de Badalov, à changer de classe. À titre indicatif, le Tableau 5 représente les résultats de cette revue de la littérature avec l'ajout des preuves rapportées dans la population du SLSJ. Simplement en ajoutant les résultats de la présente étude, 13 médicaments seraient désormais disposés dans une classe dont le niveau de preuve est plus élevé (la classe d'origine est indiquée en gras entre parenthèses dans le Tableau 5) tandis que 25 seraient ajoutés au tableau en tant que nouveaux médicaments potentiellement associés à la PA (soulignés dans le Tableau 5). Finalement, 14 médicaments conservent la même classe que celle attribuée préalablement et les médicaments restants sont ceux qui n'ont pas été rapportés dans notre étude (listés à la ligne inférieure du Tableau 5). La mise à jour de la revue systématique des médicaments pouvant déclencher des épisodes de PA serait donc utile pour les médecins et les pharmaciens. Les résultats de cette mise à jour pourront servir ultimement à créer un outil de soutien à l'identification de l'élément déclencheur de la PA médicamenteuse. À titre d'exemple, un tel outil pourrait prendre la forme d'une fiche cartonnée dans les dimensions d'une carte postale qui serait distribuée aux professionnels de la santé qui doivent diagnostiquer la PA médicamenteuse et qui œuvrent dans les établissements du CIUSSS du SLSJ. Une telle démarche pourrait être supervisée par les médecins spécialistes du service de gastroentérologie.

Tableau 5. Intégration des médicaments associés à la PA au SLSJ avec les résultats de la revue de la littérature de Badalov et collègues selon le système de classification par niveau de preuve

	Classe Ia	Classe Ib	Classe II	Classe III	Classe IV	
Intégration des preuves de la présente étude avec celles de Badalov et collègues (2007)	Atorvastatine (III) Codéine Fluorouracil (IV) Mésalazine Métronidazole Rosuvastatine (IV) Simvastatine <u>Bortézomib</u> <u>Nilotinib</u> <u>Triamcinolone</u>	Azathioprine Dexaméthasone Losartan Mercaptopurine Triméthoprime-sulfaméthoxazole	Cisplatine (IV) Hydrochloro-thiazide (III) Metformine (III) Tamoxifène	<u>Amoxicilline-acide clavulanique</u> Capécitabine (IV) Carbamazépine Clarithromycine Cyclophosphamide (IV) Diclofénac (IV) Doxorubicine (IV) Minocycline <u>Morphine</u> Naproxène Rifampine (IV) <u>Saxagliptine</u> Sertraline (IV) <u>Sitagliptine</u> <u>Sitagliptine-Metformine</u> <u>Venlafaxine</u> Vincristine (IV)	<u>Azithromycine</u> <u>Canagliflozine</u> <u>Célécoxib</u> <u>Certolizumab</u> <u>Clindamycine</u> <u>Ézétimibe</u> <u>Ibuprofène</u> <u>Lévétiracétam</u> <u>Lurasidone</u> <u>Méthotrexate</u> <u>Pazopanib</u> <u>Périndopril</u> <u>Phénytoïne</u> <u>Saxagliptine-Metformine</u> <u>Sulfasalazine</u> <u>Tocilizumab</u>	
Autres médicaments du tableau de Badalov et collègues (2007) qui n'ont pas été rapportés dans la population du SLSJ	α-méthyl dopa Arabinoside Azodisalicylate Bézaïfibrate Cannabis Carbimazole Cytosine Dapsone Enalapril Furosémide Isoniazide Pentamidine Procaïnamide Pyritinol Stibogluconate Sulfaméthoxazole Sulindac Tétracycline Acide valproïque	Tous les acides transrétinoïques Amiodarone Clomiphène Ifosfamide Lamivudine Lynestérol/méthoxyéthylestradiol Meglumine Méthimazole Nelfinavir Noréthindronate/mestranol Oméprazole Premarin	Acétaminophène Chlorthiazide Clozapine Didanosine Érythromycine Estrogène L-asparaginase Pégaspargase Propofol	Alendronate Captopril Ceftriaxone Chlorthalidone Cimétidine Cyclosporine Sels d'or Indométhacine Interféron/ribavirine Irbésartan Isotrétinoïne Kétorolac Metolazone Mirtazapine Paclitaxel Prednisone Prednisolone	Acide éthacrinique Hormone adrénocorticotrophique Ampiciline Bendrofluméthiazide Bénazépril Bétaméthasone Colchicine Cyproheptadine Danazol Diazoxide Diphénoxylate Famciclovir Finastéride Fluvastatine Gemfibrozil Interleukine-2 Kétoprofène Lovastatine Acide méfénamique	Nitrofurantoïne Octréotide Oxyphenbutazone Pénicilline Phénolpthaléine Propoxyphène Ramipril Ranitidine Rispéridone Ritonavir Roxythromycine Strychnine Tacrolimus Vigabatrin/ lamotrigine

Les chiffres romains en gras indiquent la classe d'origine du médicament dans l'étude de Badalov et collègues.
Les médicaments soulignés ne se retrouvent pas dans le tableau de Badalov et collègues.

Bien que de nombreux médicaments aient été associés à la PA, le risque relatif de la plupart demeure peu connu puisque la majorité des données proviennent d'études de cas. En effet, seules les études de cas-témoins permettent d'estimer le risque du déclenchement d'une PA médicamenteuse et celles-ci sont très peu nombreuses et ne ciblent que quelques médicaments. Une grande étude pharmaco-épidémiologique est donc nécessaire afin de quantifier le risque de PA avec la prise de médicaments potentiellement associés. De plus, il n'existe que peu d'informations concernant les prédispositions de certains groupes de patients dans le développement d'une PA médicamenteuse. Comme discuté auparavant, le sexe féminin et l'âge sont des facteurs de risque documentés, tout comme la présence de certaines maladies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin, le VIH ou les cancers sous chimiothérapie (79). Par contre, la raison de ces prédispositions demeure inexpliquée et la présence de facteurs confondants limite la compréhension. La génétique pourrait également contribuer à expliquer la survenue de la PA comme effet indésirable d'un médicament. En effet, il serait intéressant de mener des études pharmacogénétiques de cohorte pour les médicaments fortement associés, afin d'ultimement trouver des variations génétiques pouvant expliquer le déclenchement de PA. Toutefois, cette détection est difficile en raison du petit nombre de cas pour chaque médicament. Finalement, dans la majorité des cas, les mécanismes moléculaires poussant certains médicaments à déclencher des épisodes de PA sont peu ou pas connus. Leur compréhension permettrait d'orienter les traitements en fonction de la condition de santé des patients. Évidemment, toutes ces pistes d'études pourraient être explorées dans le but de mieux comprendre cette étiologie qui affecte la qualité de vie des patients atteints.

Conclusion

En conclusion, en raison du manque d'étude valide et fiable concernant l'épidémiologie, mais aussi l'étiologie de la PA médicamenteuse, une caractérisation étiologique par révision de dossiers médicaux a été conduite dans la population du SLSJ dans le but de documenter, pour une première fois, les médicaments ayant été ciblés comme cause de la PA. Les résultats obtenus montrent que 51 médicaments différents ont été identifiés et parmi ceux-ci, six ont été réintroduits et ont causé la récurrence des symptômes de PA. Parmi ces six médicaments, deux représentent de nouveaux cas qui, jusqu'à maintenant, n'ont jamais été rapportés dans la littérature de façon définitive. En fait, les médicaments documentés au SLSJ constituent de nouvelles preuves qui pourront être ajoutées aux connaissances actuelles. Ultimement, les résultats de cette étude pourront être intégrés dans une mise à jour de la revue systématique de la littérature qui pourra permettre la création d'outils cliniquement utiles pour les professionnels de la santé qui doivent faire face à cette condition de santé.

Références

1. Peery AF, Crockett SD, Murphy CC, Lund JL, Dellon ES, Williams JL, et al. Burden and Cost of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States: Update 2018. *Gastroenterology*. 2019;156(1):254-72 e11.
2. Gradie MI, Jorde LB, Bouchard G. Genetic structure of the Saguenay, 1852-1911: evidence from migration and isonymy matrices. *Am J Phys Anthropol*. 1988;77(3):321-33.
3. Statistics Canada. Saguenay--Lac-Saint-Jean [Economic region], Quebec and Quebec [Province] (table). Census Profile. Ottawa 2017 [Available from: <https://www12.statcan.gc.ca/census-recensement/2016/dp-pd/prof/index.cfm?Lang=E>].
4. Marieb E. Anatomie et physiologie humaine. 5e édition ed. Saint-Laurent: ERPI; 2015. 1288 p.
5. Lévy P, Ruszniewski P, Sauvanet A. Traité de pancréatologie clinique. Paris: Flammarion Médecine-Sciences; 2012. 423 p.
6. Cabrera O, Berman DM, Kenyon NS, Ricordi C, Berggren PO, Caicedo A. The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006;103(7):2334-9.
7. Da Silva Xavier G. The Cells of the Islets of Langerhans. *J Clin Med*. 2018;7(3).
8. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease, Professional Edition. 8th Edition ed: Saunders Elsevier; 2009. 1464 p.
9. Bhatia M, Wong FL, Cao Y, Lau HY, Huang J, Puneet P, et al. Pathophysiology of acute pancreatitis. *Pancreatology*. 2005;5(2-3):132-44.
10. Tonsi AF, Bacchion M, Crippa S, Malleo G, Bassi C. Acute pancreatitis at the beginning of the 21st century: the state of the art. *World J Gastroenterol*. 2009;15(24):2945-59.
11. Manohar M, Verma AK, Venkateshaiah SU, Sanders NL, Mishra A. Pathogenic mechanisms of pancreatitis. *World J Gastrointest Pharmacol Ther*. 2017;8(1):10-25.
12. Banks PA, Bollen TL, Dervenis C, Gooszen HG, Johnson CD, Sarr MG, et al. Classification of acute pancreatitis--2012: revision of the Atlanta classification and definitions by international consensus. *Gut*. 2013;62(1):102-11.

13. Peery AF, Crockett SD, Barritt AS, Dellon ES, Eluri S, Gangarosa LM, et al. Burden of Gastrointestinal, Liver, and Pancreatic Diseases in the United States. *Gastroenterology*. 2015;149(7):1731-41 e3.
14. Gapp J, Hall AG, Walters RW, Jahann D, Kassim T, Reddymasu S. Trends and Outcomes of Hospitalizations Related to Acute Pancreatitis: Epidemiology From 2001 to 2014 in the United States. *Pancreas*. 2019.
15. Teshima C, Bridges R, Fedorak R. Canadian Digestive Health Foundation Public Impact Series 5: Pancreatitis in Canada. Incidence, prevalence, and direct and indirect economic impact. *Canadian Journal of Gastroenterology*. 2012;26(8):544-5.
16. Canadian Institute for Health Information. The Cost of Acute Care Hospital Stays by Medical Condition in Canada, 2004-2005. 2008:1-155.
17. Tremblay K, Gaudet D. Hospitalizations for acute and chronic pancreatitis in a French-Canadian founder population. *Canadian Digestive Diseases Week; March 3rd-6th 2018; Banff (AB, Canada): Canadian Association of Gastroenterology; 2017*. p. 567-8.
18. National Digestive Diseases Information Clearinghouse. Pancreatitis. U S Department of Health and Human Services, National Institute of Health (NIH) publication. 2008(08-1596):1-8.
19. Ismail OZ, Bhayana V. Lipase or amylase for the diagnosis of acute pancreatitis? *Clin Biochem*. 2017.
20. Arvanitakis M, Delhaye M, De Maertelaere V, Bali M, Winant C, Coppens E, et al. Computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of acute pancreatitis. *Gastroenterology*. 2004;126(3):715-23.
21. Busch SJ, Hoffmann P, Sahota P, Johnson R, Kothny W, Meyer F, et al. Studies in rodents with the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor vildagliptin to evaluate possible drug-induced pancreatic histological changes that are predictive of pancreatitis and cancer development in man. *Diabetes Obes Metab*. 2013;15(1):72-6.
22. Stigliano S, Sternby H, de Madaria E, Capurso G, Petrov MS. Early management of acute pancreatitis: A review of the best evidence. *Dig Liver Dis*. 2017;49(6):585-94.
23. Greenberg JA, Hsu J, Bawazeer M, Marshall J, Friedrich JO, Nathens A, et al. Clinical practice guideline: management of acute pancreatitis. *Can J Surg*. 2016;59(2):128-40.

24. Crockett S, Falck-Ytter Y, Wani S, Gardner TB. Acute Pancreatitis Guideline. *Gastroenterology*. 2018;154(4):1102.
25. Singh VK, Bollen TL, Wu BU, Repas K, Maurer R, Yu S, et al. An assessment of the severity of interstitial pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2011;9(12):1098-103.
26. Vege SS, Gardner TB, Chari ST, Munukuti P, Pearson RK, Clain JE, et al. Low mortality and high morbidity in severe acute pancreatitis without organ failure: a case for revising the Atlanta classification to include "moderately severe acute pancreatitis". *The American journal of gastroenterology*. 2009;104(3):710-5.
27. Mofidi R, Duff MD, Wigmore SJ, Madhavan KK, Garden OJ, Parks RW. Association between early systemic inflammatory response, severity of multiorgan dysfunction and death in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2006;93(6):738-44.
28. Buter A, Imrie CW, Carter CR, Evans S, McKay CJ. Dynamic nature of early organ dysfunction determines outcome in acute pancreatitis. *Br J Surg*. 2002;89(3):298-302.
29. Sankaran SJ, Xiao AY, Wu LM, Windsor JA, Forsmark CE, Petrov MS. Frequency of progression from acute to chronic pancreatitis and risk factors: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2015;149(6):1490-500.
30. Gagnon A, Frigon M, Tremblay K. Hospitalization for acute and chronic pancreatitis in a French-Canadian founder population. *Pancreas*. 2018:Accepté pour publication.
31. Ahmed Ali U, Issa Y, Hagens JC, Bakker OJ, van Goor H, Nieuwenhuijs VB, et al. Risk of Recurrent Pancreatitis and Progression to Chronic Pancreatitis After a First Episode of Acute Pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2016;14(5):738-46.
32. Guda NM, Romagnuolo J, Freeman ML. Recurrent and relapsing pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2011;13(2):140-9.
33. Machicado JD, Yadav D. Epidemiology of Recurrent Acute and Chronic Pancreatitis: Similarities and Differences. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(7):1683-91.
34. Kleff J, Whitcomb DC, Shimosegawa T, Esposito I, Lerch MM, Gress T, et al. Chronic pancreatitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3:17060.

35. Yadav D, Timmons L, Benson JT, Dierkhising RA, Chari ST. Incidence, prevalence, and survival of chronic pancreatitis: a population-based study. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(12):2192-9.
36. Levy P, Dominguez-Munoz E, Imrie C, Lohr M, Maisonneuve P. Epidemiology of chronic pancreatitis: burden of the disease and consequences. *United European Gastroenterol J*. 2014;2(5):345-54.
37. Yadav D, Lowenfels AB. The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013;144(6):1252-61.
38. Hirota M, Shimosegawa T, Masamune A, Kikuta K, Kume K, Hamada S, et al. The sixth nationwide epidemiological survey of chronic pancreatitis in Japan. *Pancreatology*. 2012;12(2):79-84.
39. Majumder S, Chari ST. Chronic pancreatitis. *Lancet*. 2016;387(10031):1957-66.
40. Machicado JD, Amann ST, Anderson MA, Abberbock J, Sherman S, Conwell DL, et al. Quality of Life in Chronic Pancreatitis is Determined by Constant Pain, Disability/Unemployment, Current Smoking, and Associated Co-Morbidities. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(4):633-42.
41. Olesen SS, Juel J, Nielsen AK, Frokjaer JB, Wilder-Smith OH, Drewes AM. Pain severity reduces life quality in chronic pancreatitis: Implications for design of future outcome trials. *Pancreatology*. 2014;14(6):497-502.
42. Singh VK, Drewes AM. Medical Management of Pain in Chronic Pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2017;62(7):1721-8.
43. Yang D, Forsmark CE. Chronic pancreatitis. *Curr Opin Gastroenterol*. 2017;33(5):396-403.
44. Kirkegard J, Mortensen FV, Cronin-Fenton D. Chronic Pancreatitis and Pancreatic Cancer Risk: A Systematic Review and Meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2017;112(9):1366-72.
45. Yadav D, O'Connell M, Papachristou G. Natural history following the first attack of acute pancreatitis. *The American journal of gastroenterology*. 2012;107:1096-103.
46. Bertilsson S, Sward P, Kalaitzakis E. Factors That Affect Disease Progression After First Attack of Acute Pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2015;13(9):1662-9 e3.

47. Raimondi S, Lowenfels AB, Morselli-Labate AM, Maisonneuve P, Pezzilli R. Pancreatic cancer in chronic pancreatitis; aetiology, incidence, and early detection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2010;24(3):349-58.
48. Comité consultatif de la Société canadienne du cancer. *Statistiques canadiennes sur le cancer 2017*. Toronto, ON: Société canadienne du cancer; 2017.
49. Zilio MB, Eyff TF, Azeredo-Da-Silva ALF, Bersch VP, Osvaldt AB. A systematic review and meta-analysis of the aetiology of acute pancreatitis. *HPB (Oxford)*. 2018.
50. Tse F, Yuan Y. Early routine endoscopic retrograde cholangiopancreatography strategy versus early conservative management strategy in acute gallstone pancreatitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012(5).
51. Apte MV, Pirola RC, Wilson JS. Mechanisms of alcoholic pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2010;25(12):1816-26.
52. de Pretis N, Amodio A, Frulloni L. Hypertriglyceridemic pancreatitis: Epidemiology, pathophysiology and clinical management. *United European Gastroenterol J*. 2018;6(5):649-55.
53. Phillip V, Schwab M, Haf D, Algul H. Identification of risk factors for post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis in a high volume center. *PLoS One*. 2017;12(5):e0177874.
54. Chen Y, Zak Y, Hernandez-Boussard T, Park W, Visser BC. The epidemiology of idiopathic acute pancreatitis, analysis of the nationwide inpatient sample from 1998 to 2007. *Pancreas*. 2013;42(1):1-5.
55. Institut canadien d'information sur la santé. *Classification statistique internationale des maladies et des problèmes de santé connexes - Dixième édition (CIM-10-CA)*. Canada 2012. 1028 p.
56. Toskes PP. Hyperlipidemic pancreatitis. *Gastroenterol Clin North Am*. 1990;19(4):783-91.
57. Gullo L, Migliori M, Olah A, Farkas G, Levy P, Arvanitakis C, et al. Acute pancreatitis in five European countries: etiology and mortality. *Pancreas*. 2002;24(3):223-7.
58. Koutroumpakis E, Slivka A, Furlan A, Dasyam AK, Dudekula A, Greer JB, et al. Management and outcomes of acute pancreatitis patients over the last decade: A US tertiary-center experience. *Pancreatology*. 2017;17(1):32-40.

59. Nesvaderani M, Eslick GD, Vagg D, Faraj S, Cox MR. Epidemiology, aetiology and outcomes of acute pancreatitis: A retrospective cohort study. *Int J Surg*. 2015;23(Pt A):68-74.
60. Parniczky A, Kui B, Szentesi A, Balazs A, Szucs A, Mosztbacher D, et al. Prospective, Multicentre, Nationwide Clinical Data from 600 Cases of Acute Pancreatitis. *PLoS One*. 2016;11(10):e0165309.
61. Reid GP, Williams EW, Francis DK, Lee MG. Acute pancreatitis: A 7 year retrospective cohort study of the epidemiology, aetiology and outcome from a tertiary hospital in Jamaica. *Ann Med Surg (Lond)*. 2017;20:103-8.
62. Satoh K, Shimosegawa T, Masamune A, Hirota M, Kikuta K, Kihara Y, et al. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2011;40(4):503-7.
63. Zheng Y, Zhou Z, Li H, Li J, Li A, Ma B, et al. A multicenter study on etiology of acute pancreatitis in Beijing during 5 years. *Pancreas*. 2015;44(3):409-14.
64. Hamada S, Masamune A, Kikuta K, Hirota M, Tsuji I, Shimosegawa T. Nationwide epidemiological survey of acute pancreatitis in Japan. *Pancreas*. 2014;43(8):1244-8.
65. Roberts SE, Akbari A, Thorne K, Atkinson M, Evans PA. The incidence of acute pancreatitis: impact of social deprivation, alcohol consumption, seasonal and demographic factors. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(5):539-48.
66. Chen CH, Dai CY, Hou NJ, Chen SC, Chuang WL, Yu ML. Etiology, severity and recurrence of acute pancreatitis in southern taiwan. *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi*. 2006;105(7):550-5.
67. Deng YY, Wang R, Wu H, Tang CW, Chen XZ. Etiology, clinical features and management of acute recurrent pancreatitis. *J Dig Dis*. 2014;15(10):570-7.
68. Gao YJ, Li YQ, Wang Q, Li SL, Li GQ, Ma J, et al. Analysis of clinical features of acute pancreatitis in Shandong Province, China. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2007;22(3):340-4.
69. Jin Z, Xu L, Wang X, Yang D. Risk Factors for Worsening of Acute Pancreatitis in Patients Admitted with Mild Acute Pancreatitis. *Med Sci Monit*. 2017;23:1026-32.
70. Saligram S, Lo D, Saul M, Yadav D. Analyses of hospital administrative data that use diagnosis codes overestimate the cases of acute pancreatitis. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*. 2012;10(7):805-11 e1.

71. Stimac D, Mikolasevic I, Krznaric-Zrnica I, Radic M, Milic S. Epidemiology of Acute Pancreatitis in the North Adriatic Region of Croatia during the Last Ten Years. *Gastroenterology research and practice*. 2013;2013:956149.
72. Zhu Y, Pan X, Zeng H, He W, Xia L, Liu P, et al. A Study on the Etiology, Severity, and Mortality of 3260 Patients With Acute Pancreatitis According to the Revised Atlanta Classification in Jiangxi, China Over an 8-Year Period. *Pancreas*. 2017;46(4):504-9.
73. Vinklerova I, Prochazka M, Prochazka V, Urbanek K. Incidence, severity, and etiology of drug-induced acute pancreatitis. *Digestive diseases and sciences*. 2010;55(10):2977-81.
74. Spanier BW, Tuynman HA, van der Hulst RW, Dijkgraaf MG, Bruno MJ. Acute pancreatitis and concomitant use of pancreatitis-associated drugs. *The American journal of gastroenterology*. 2011;106(12):2183-8.
75. Pongprasobchai S, Vibhatavata P, Apisarnthanarak P. Severity, Treatment, and Outcome of Acute Pancreatitis in Thailand: The First Comprehensive Review Using Revised Atlanta Classification. *Gastroenterology research and practice*. 2017;2017:3525349.
76. Omdal T, Dale J, Lie SA, Iversen KB, Flaatten H, Ovrebo K. Time trends in incidence, etiology, and case fatality rate of the first attack of acute pancreatitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*. 2011;46(11):1389-98.
77. Vidarsdottir H, Moller PH, Vidarsdottir H, Thorarinsdottir H, Bjornsson ES. Acute pancreatitis: a prospective study on incidence, etiology, and outcome. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(9):1068-75.
78. Gluszek S, Koziel D. Prevalence and progression of acute pancreatitis in the Swietokrzyskie Voivodeship population. *Polski przeglad chirurgiczny*. 2012;84(12):618-25.
79. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis : incidence, management and prevention. *Drug Saf*. 2008;31(10):823-37.
80. Youn GJ, Chung WC, Lee JM, Paik CN, Oh JH, Jung SH. The Etiologic Evaluation of Acute Pancreatitis in a General Hospital of Seoul-Gyeonggi Province in Korea. *The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe chi*. 2017;70(4):190-7.
81. Tenner S. Drug induced acute pancreatitis: does it exist? *World J Gastroenterol*. 2014;20(44):16529-34.
82. Gouvernement du Canada. Nouveaux médicaments et instruments médicaux approuvés en 2017: Gouvernement du Canada; 2018 [Available from:

<https://www.canada.ca/fr/services/sante/medicaments-et-produits-sante/faits-saillants-2017-medicaments-dispositifs-medicaux/nouveaux-medicaments-approuves.html>.

83. Commissaire à la santé et au bien-être. Perception et expériences de soins de la population : Le Québec comparé. Résultats de l'enquête internationale sur les politiques de santé du Commonwealth Fund de 2013. Québec: Gouvernement du Québec; 2014. p. 172.
84. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA*. 1998;279(15):1200-5.
85. Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients. *BMJ*. 2004;329(7456):15-9.
86. Andersen V, Sonne J, Andersen M. Spontaneous reports on drug-induced pancreatitis in Denmark from 1968 to 1999. *Eur J Clin Pharmacol*. 2001;57(6-7):517-21.
87. Adike A, El Kurdi BI, Gaddam S, Kosiorek HE, Fukami N, Faigel DO, et al. Pancreatitis in Patients With Pancreas Divisum. *Pancreas*. 2017;46(10):e80-e1.
88. Eland IA, van Puijenbroek EP, Sturkenboom MJ, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated acute pancreatitis: twenty-one years of spontaneous reporting in The Netherlands. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2417-22.
89. Douros A, Bronder E, Andersohn F, Klimpel A, Thomae M, Ockenga J, et al. Drug-induced acute pancreatitis: results from the hospital-based Berlin case-control surveillance study of 102 cases. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2013;38(7):825-34.
90. Nitsche C, Maertin S, Scheiber J, Ritter CA, Lerch MM, Mayerle J. Drug-induced pancreatitis. *Curr Gastroenterol Rep*. 2012;14(2):131-8.
91. The Uppsala Monitoring Centre. The use of the WHO-UMC system for standardised case causality assesment. [Available from: https://www.who-umc.org/media/164200/who-umc-causality-assessment_new-logo.pdf.
92. Zaki SA. Adverse drug reaction and causality assessment scales. *Lung India*. 2011;28(2):152-3.
93. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther*. 1981;30(2):239-45.
94. Jones MR, Hall OM, Kaye AM, Kaye AD. Drug-induced acute pancreatitis: a review. *Ochsner J*. 2015;15(1):45-51.

95. 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(7):887-93.
96. Mallory A, Kern F, Jr. Drug-induced pancreatitis: a critical review. *Gastroenterology.* 1980;78(4):813-20.
97. Biour M, Delcenserie R, Grange JD, Weissenburger J. [Drug-induced pancreatitis. First updated edition of the bibliographic database of acute pancreatitis and related drugs]. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001;25(1 Suppl):1S22-7.
98. Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(8):709-16.
99. Badalov N, Baradaran R, Iswara K, Li J, Steinberg W, Tenner S. Drug-induced acute pancreatitis: an evidence-based review. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association.* 2007;5(6):648-61; quiz 4.
100. Hung WY, Abreu Lanfranco O. Contemporary review of drug-induced pancreatitis: A different perspective. *World J Gastrointest Pathophysiol.* 2014;5(4):405-15.
101. Zinberg J, Chernaik R, Coman E, Rosenblatt R, Brandt LJ. Reversible symptomatic biliary obstruction associated with ceftriaxone pseudolithiasis. *The American journal of gastroenterology.* 1991;86(9):1251-4.
102. Chen JW, Thomas A, Woods CM, Schloithe AC, Toouli J, Saccone GT. Sphincter of Oddi dysfunction produces acute pancreatitis in the possum. *Gut.* 2000;47(4):539-45.
103. Gerstner T, Busing D, Bell N, Longin E, Kasper JM, Klostermann W, et al. Valproic acid-induced pancreatitis: 16 new cases and a review of the literature. *J Gastroenterol.* 2007;42(1):39-48.
104. Elkhoully MA, Salazar MJ, Simons-Linares CR. Hypertriglyceridemia-Associated Drug-Induced Acute Pancreatitis. *Pancreas.* 2019;48(1):22-35.
105. Kaurich T. Drug-induced acute pancreatitis. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2008;21(1):77-81.
106. Hackert T, Hartwig W, Fritz S, Schneider L, Strobel O, Werner J. Ischemic acute pancreatitis: clinical features of 11 patients and review of the literature. *Am J Surg.* 2009;197(4):450-4.

107. Mithofer K, Fernandez-del Castillo C, Frick TW, Foitzik T, Bassi DG, Lewandrowski KB, et al. Increased intrapancreatic trypsinogen activation in ischemia-induced experimental pancreatitis. *Ann Surg.* 1995;221(4):364-71.
108. Deshpande PR, Khera K, Thunga G, Hande M, Gouda ST, Nagappa AN. Atorvastatin-induced acute pancreatitis. *J Pharmacol Pharmacother.* 2011;2(1):40-2.
109. Lankisch PG, Droge M, Gottesleben F. Drug induced acute pancreatitis: incidence and severity. *Gut.* 1995;37(4):565-7.
110. Desclaux A, Lévy J-J. Présentation : cultures et médicaments. Ancien objet ou nouveau courant en anthropologie médicale? *Anthropologie et Sociétés.* 2003;27(2):5-21.
111. Balant LP, Balant-Gorgia EA. Cultural differences: implications on drug therapy and global drug development. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2000;38(2):47-52.
112. Shin J, Kayser SR, Langae TY. Pharmacogenetics: from discovery to patient care. *Am J Health Syst Pharm.* 2009;66(7):625-37.
113. Loi visant à protéger les Canadiens contre les drogues dangereuses (Loi de Vanessa), LC 2014, c 24.
114. Anderson F, Thomson S, Clarke D, Loots E. Acute pancreatitis: demographics, aetiological factors and outcomes in a regional hospital in South Africa. *South African Journal of Surgery.* 2008;46(3):83-6.
115. Barreto SG, Tiong L, Williams R. Drug-induced acute pancreatitis in a cohort of 328 patients. A single-centre experience from Australia. *JOP.* 2011;12(6):581-5.
116. Nitsche CJ, Jamieson N, Lerch MM, Mayerle JV. Drug induced pancreatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2010;24(2):143-55.
117. Chebane L, Bagheri H, Hillaire-Buys D, Géniaux H, Yahoui N, Laroche M, et al. [Drug-induced pancreatitis. A review of French spontaneous reports]. *Rev Med Interne.* 2015;36(9):573-8.
118. Blomgren KB, Sundstrom A, Steineck G, Genell S, Sjostedt S, Wiholm BE. A Swedish case-control network for studies of drug-induced morbidity--acute pancreatitis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2002;58(4):275-83.
119. Salive ME. Multimorbidity in older adults. *Epidemiol Rev.* 2013;35:75-83.
120. Masnoon N, Shakib S, Kalisch-Ellett L, Caughey GE. What is polypharmacy? A systematic review of definitions. *BMC Geriatr.* 2017;17(1):230.

121. Mekitarian Filho E, Carvalho WB, Silva FD. Acute pancreatitis in pediatrics: a systematic review of the literature. *J Pediatr (Rio J)*. 2012;88(2):101-14.
122. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. 2010;39(1):5-8.
123. Nydegger A, Heine RG, Ranuh R, Gegati-Levy R, Cramer J, Oliver MR. Changing incidence of acute pancreatitis: 10-year experience at the Royal Children's Hospital, Melbourne. *J Gastroenterol Hepatol*. 2007;22(8):1313-6.
124. Brulc E, Seehaus C, Schutz N, Fantl D. Management of pancreatitis related to Bortezomib treatment: report of two cases. *Hematol Transfus Cell Ther*. 2018;40(4):382-4.
125. Talamo G, Sivik J, Pandey MK, Mir MA. Bortezomib-induced acute pancreatitis: Case report and review of the literature. *J Oncol Pharm Pract*. 2016;22(2):332-4.
126. Wang HH, Tsui J, Wang XY, Liu SS, Li J. Bortezomib-induced acute pancreatitis in a patient with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2014;55(6):1404-5.
127. Elouni B, Ben Salem C, Zamy M, Sakhri J, Bouraoui K, Biour M. Bortezomib-induced acute pancreatitis. *JOP*. 2010;11(3):275-6.
128. Solakoglu T, Akyol P, Guney T, Dilek I, Atalay R, Koseoglu H, et al. Acute pancreatitis caused by bortezomib. *Pancreatology*. 2013;13(2):189-90.
129. Gupta H, Bansal R, Khanna S, Saxena S. An unusual complication of bortezomib therapy: Acute pancreatitis. *Indian J Nephrol*. 2014;24(2):135-6.
130. Bortezomib for injection (as mannitol boronic ester), In: Product Monograph prepared by Teva Canada Limited, Toronto, Ontario, [Revised: March 8, 2019; cited: August 5, 2019].
131. Tasigna (as nilotinib hydrochloride monohydrate), In: Product Monograph prepared by Novartis Pharmaceuticals Canada Inc., Dorval, Quebec, [Revised: December 5, 2018; cited: August 5, 2019].
132. Patel V, Pattisapu A, Attia K, Weiss J. Nilotinib-Induced Acute Pancreatitis in a Patient with Chronic Myeloid Leukemia. *Case Rep Gastroenterol*. 2017;11(2):344-7.
133. Pezzilli R, Corinaldesi R, Morselli-Labate AM. Tyrosine kinase inhibitors and acute pancreatitis. *JOP*. 2010;11(3):291-3.
134. Wang JY. The capable ABL: what is its biological function? *Mol Cell Biol*. 2014;34(7):1188-97.

135. Yamada T, Nannya Y, Shimizu M, Seishima M, Tsurumi H. Symptomatic Acute Pancreatitis Induced by Nilotinib: A Report of Two Cases. *Intern Med.* 2016;55(23):3495-7.
136. Gagné C, Gaudet D. *Les dyslipoprotéïnémies: l'approche clinique*, 3e édition. Québec: LIPIMED; 2007.
137. Prajapati S, Shah S, Desai C, Desai M, Dikshit RK. Atorvastatin-induced pancreatitis. *Indian J Pharmacol.* 2010;42(5):324-5.
138. Singh S, Nautiyal A, Dolan JG. Recurrent acute pancreatitis possibly induced by atorvastatin and rosuvastatin. Is statin induced pancreatitis a class effect? *JOP.* 2004;5(6):502-4.
139. Chintanaboina J, Gopavaram D. Recurrent acute pancreatitis probably induced by rosuvastatin therapy: a case report. *Case Rep Med.* 2012;2012:973279.
140. Ach-Atorvastatin calcium, In: Product Monograph prepared by Accord Healthcare Inc., Kirkland, Quebec. [Revised: Decembre 5, 2017; cited: August 5, 2019].
141. Dom-Rosuvastatin (as rosuvastatin calcium), In: Product Monograph prepared by Dominion Pharmacal, Montreal, Quebec. [Revised: Decembre 5, 2017; cited: August 5, 2019].
142. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Rosuvastatin and risk of acute pancreatitis in a population-based case-control study. *Int J Cardiol.* 2015;187:417-20.
143. Lai SW, Lin CL, Liao KF. Atorvastatin Use Associated With Acute Pancreatitis: A Case-Control Study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(7):e2545.
144. Fluorouracil Injection, In: Product Monograph prepared by Pfizer Canada ULC, Kirkland, Quebec. [Revised: August 7, 2019: cited: August 12, 2019].
145. Newman CE, Ellis DJ. Pancreatitis during combination chemotherapy. *Clin Oncol.* 1979;5(1):83-4.
146. Yoshizawa Y, Ogasa S, Izaki S, Kitamura K. Corticosteroid-induced pancreatitis in patients with autoimmune bullous disease: case report and prospective study. *Dermatology.* 1999;198(3):304-6.
147. Ungprasert P, Permpalung N, Summachiwakij S, Manatsathit W. A case of recurrent acute pancreatitis due to intra-articular corticosteroid injection. *JOP.* 2014;15(2):208-9.
148. Lansang MC, Farmer T, Kennedy L. Diagnosing the unrecognized systemic absorption of intra-articular and epidural steroid injections. *Endocr Pract.* 2009;15(3):225-8.

149. Chung EK, Lee JH, Jang DK, Lee SH, Lee JH, Park BJ, et al. Causative Agents of Drug-Induced Pancreatitis: A Nationwide Assessment. *Pancreas*. 2018;47(10):1328-36.
150. Yi GC, Yoon KH, Hwang JB. Acute Pancreatitis Induced by Azathioprine and 6-mercaptopurine Proven by Single and Low Dose Challenge Testing in a Child with Crohn Disease. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*. 2012;15(4):272-5.
151. Teich N, Mohl W, Bokemeyer B, Bundgens B, Buning J, Miehle S, et al. Azathioprine-induced Acute Pancreatitis in Patients with Inflammatory Bowel Diseases--A Prospective Study on Incidence and Severity. *J Crohns Colitis*. 2016;10(1):61-8.
152. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut*. 1995;37(5):674-8.
153. Heap GA, Weedon MN, Bewshea CM, Singh A, Chen M, Satchwell JB, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 variants confer susceptibility to pancreatitis induced by thiopurine immunosuppressants. *Nat Genet*. 2014;46(10):1131-4.
154. Wilson A, Jansen LE, Rose RV, Gregor JC, Ponich T, Chande N, et al. HLA-DQA1-HLA-DRB1 polymorphism is a major predictor of azathioprine-induced pancreatitis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2018;47(5):615-20.
155. Heyer E, Tremblay M. Variability of the genetic contribution of Quebec population founders associated to some deleterious genes. *Am J Hum Genet*. 1995;56(4):970-8.
156. Newman DL, Hoffjan S, Bourgain C, Abney M, Nicolae RI, Profits ET, et al. Are common disease susceptibility alleles the same in outbred and founder populations? *Eur J Hum Genet*. 2004;12(7):584-90.
157. Corporation de recherche et d'action sur les maladies héréditaires (CORAMH). [Available from: <https://coramh.org/>].
158. Crohn et Colite Canada. Rapport d'impact des maladies inflammatoires de l'intestin au Canada, 2018. Toronto (ON); 2018.
159. Coward S, Clement F, Benchimol EI, Bernstein CN, Bitton A, Carroll MW, et al. A29 The rising prevalence of inflammatory bowel disease in Canada: Analyzing the past to predict the future. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*. 2018;1(suppl_2):47-8.
160. Bedrossian S, Vahid B. A case of fatal necrotizing pancreatitis: complication of hydrochlorothiazide and lisinopril therapy. *Dig Dis Sci*. 2007;52(2):558-60.

161. Eckhauser ML, Dokler M, Imbembo AL. Diuretic-associated pancreatitis: a collective review and illustrative cases. *Am J Gastroenterol.* 1987;82(9):865-70.
162. Rion RJ. Recurrent pancreatitis after treatment with hydrochlorothiazide. *J Am Board Fam Pract.* 1994;7(1):74-6.
163. Herink M, Ito MK. Medication Induced Changes in Lipid and Lipoproteins. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA)2000.
164. 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(11):3295-8.
165. Teva-Codeine, In: Product Monograph prepared by Teva Canada Limited, Toronto, Ontario, [Revised: July 16, 2018; Cited: August 5, 2019].
166. Hastier P, Longo F, Buckley M, Chichmanian RM, Delmont JP. Pancreatitis induced by codeine: a case report with positive rechallenge. *Gut.* 1997;41(5):705-6.
167. Turkmen S, Buyukhatipoglu H, Suner A, Apucu HG, Ulas T. Prior cholecystectomy predisposes to acute pancreatitis in codeine-prescribed patients. *Int J Crit Illn Inj Sci.* 2015;5(2):114-5.
168. Luman W, Williams AJ, Pryde A, Smith GD, Nixon SJ, Heading RC, et al. Influence of cholecystectomy on sphincter of Oddi motility. *Gut.* 1997;41(3):371-4.
169. Fortin M, Haggerty J, Sanche S, Almirall J. Self-reported versus health administrative data: implications for assessing chronic illness burden in populations. A cross-sectional study. *CMAJ Open.* 2017;5(3):E729-E33.
170. Razavi D, Lindblad M, Bexelius T, Oskarsson V, Sadr-Azodi O, Ljung R. Polypharmacy and risk of acute pancreatitis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2016;25(11):1337-41.
171. Greer JB, Thrower E, Yadav D. Epidemiologic and Mechanistic Associations Between Smoking and Pancreatitis. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2015;13(3):332-46.
172. Belhekar MN, Taur SR, Munshi RP. A study of agreement between the Naranjo algorithm and WHO-UMC criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *Indian J Pharmacol.* 2014;46(1):117-20.
173. Rehan HS, Deepti C, Kakkar AK. Causality assessment of spontaneously reported adverse drug events: Comparison of WHO-UMC criteria and Naranjo probability scale. *International Journal of Risk and Safety in Medicine.* 2007;19(4):223-7.

174. Son M-K, Lee Y-W, Jung H-Y, Yi S-W, Lee K-H, Kim S-U, et al. Comparison of the Naranjo and WHO-Uppsala Monitoring Centre criteria for causality assessment of adverse drug reactions. *The Korean Journal of Medicine*. 2008;74(2):181-7.
175. Mittal N, Gupta MC. Comparison of agreement and rational uses of the WHO and Naranjo adverse event causality assessment tools. *J Pharmacol Pharmacother*. 2015;6(2):91-3.
176. Sharma S, Gupta AK, Reddy GJ. Inter-rater and intra-rater agreement in causality assessment of adverse drug reactions: a comparative study of WHO-UMC versus Naranjo scale. 2017. 2017;5(10):6.

Annexe 1. Revue de la littérature sur la fréquence des causes moins répandues de PA

Premier auteur (année de publication)	Pays	Population	Âge moyen	Médi- caments	Hyper- triglycéridémie	Post- CPRE
Gluszek et Koziel (2012)	Pologne	1 004	53			0,7
Gullo (2002)	Cinq pays d'Europe	1 068	52,8		2,8	1,1
Koutroumpakis (2017)	États-Unis	400	52		7	14
Nesvaderani (2015)	Australie	932	50	2,6	1,0	3,9
Parniczky (2016)	Hongrie	600	NA		6,2	3,7
Reid (2017)	Jamaïque	91	44	0	2,2	6,6
Satoh (2011)	Japon	2 256	60,6	0,5	1,4	3,4
Vidarsdottir (2013)	Islande	134	57	6,3		9,5
Zheng (2014)	Beijing	2 461	53,3		10,4	
Hamada (2014)	Japon	2 694	58,5	0,8	1,8	1,9
Roberts (2013)	Royaume-Uni	8 607	57,7		10,1	
Chen (2006)	Taiwan	80	43,5		6,3	
Deng (2014)	Chine	168	41,4		21,4	
Deng (2014)	Chine	1 726	43,3		13,7	
Gao (2007)	Chine	1 471	43,3		2,3	
Jin (2016)	Chine	602	52		11	10,3
Omdal (2011)	Norvège	567	61			4
Pongprasobchai (2017)	Thaïlande	250	58			14
Saligram (2012)	États-Unis	401	53	6,2	3	
Stimac (2013)	Croatie	922	NA		6	
Youn (2017)	Corée	1 110	NA	0,6		
Zhu (2017)	Chine	3 260	50,5		14,3	
Spanier (2011)	Pays-Bas	168	50			11,3
Vinklerova (2010)	République- Tchèque	170	57	5,3	1,2	3,5

Annexe 2. Catégories de causalité du WHO-UMC

Catégories	Critères d'évaluation ^a
Certaine	<ul style="list-style-type: none"> • Événement ou laboratoire anormal, avec une relation de temps plausible avec la prise du médicament • L'événement indésirable ne peut être expliqué par une maladie ou un autre médicament • Réponse plausible suite au retrait (pharmacologique, pathologique) • Événement définitif sur le plan pharmacologique et phénoménologique (c'est-à-dire un trouble médical objectif et spécifique ou un phénomène pharmacologique reconnu) • Rechallenge positif, si requis
Probable	<ul style="list-style-type: none"> • Événement ou laboratoire anormal, avec une relation de temps raisonnablement plausible avec la prise du médicament • Peu susceptible que l'événement soit expliqué par une maladie ou un autre médicament • Réponse au retrait cliniquement raisonnable • Rechallenge non requis
Possible	<ul style="list-style-type: none"> • Événement ou laboratoire anormal, avec une relation de temps raisonnablement plausible avec la prise du médicament • L'événement pourrait être expliqué par une maladie ou un autre médicament • L'information sur le retrait peut être manquante ou incertaine
Peu probable	<ul style="list-style-type: none"> • Événement ou laboratoire anormal, avec une relation de temps improbable avec la prise du médicament (mais pas impossible) • Une maladie ou un autre médicament fournissent des preuves plausibles
Conditionnel/ non-classifié	<ul style="list-style-type: none"> • Événement ou laboratoire anormal • Plus de données sont nécessaires pour une évaluation appropriée, ou • Données supplémentaires à analyser
Inestimable/ inclassable	<ul style="list-style-type: none"> • Rapport suggérant une réaction indésirable • Ne peut être jugé, car les informations sont insuffisantes ou contradictoires. • Les données ne peuvent pas être complétées ou vérifiées

Tableau traduit de *The Uppsala Monitoring Centre(91)*

^a Tous les critères devraient être rencontrés, idéalement.