



HAL
open science

Évaluation du risque métabolique chez des patients présentant une stéatose pancréatique en écho-endoscopie

Thibaut Delasalle

► **To cite this version:**

Thibaut Delasalle. Évaluation du risque métabolique chez des patients présentant une stéatose pancréatique en écho-endoscopie. Médecine humaine et pathologie. 2018. dumas-01956291

HAL Id: dumas-01956291

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01956291>

Submitted on 15 Dec 2018

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

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



UNIVERSITÉ DE NICE
SOPHIA ANTIPOLIS
FACULTÉ DE MÉDECINE



ÉVALUATION DU RISQUE MÉTABOLIQUE CHEZ DES
PATIENTS PRÉSENTANT UNE STÉATOSE PANCRÉATIQUE
EN ÉCHO-ENDOSCOPIE

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Discipline d'Hépatogastro-Entérologie

par

Thibaut DELASALLE

Né le 12 Juillet 1988 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le 05 septembre 2018

Jury de thèse

Président du jury :

Monsieur le Professeur PICHE Thierry

Assesseurs :

Monsieur le Professeur HEBUTERNE Xavier

Monsieur le Professeur ANTY Rodolphe

Monsieur le Professeur SADOUL Jean Louis

Directeur de Thèse :

Monsieur le Docteur VANBIERVLIET Geoffroy

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

Doyen	M. BAQUÉ Patrick
Vice-Doyen	M. BOILEAU Pascal
Assesseurs	M. ESNAULT Vincent M DELLAMONICA Jean Mme BREUIL Véronique M. MARTY Pierre
Conservateur de la bibliothèque	Mme AMSELLE Danièle
Directrice administrative des services	Mme CALLEA Isabelle
Doyens Honoraires	M. AYRAUD Noël M. RAMPAL Patrick M. BENCHIMOL Daniel

Professeurs Honoraires

M ALBERTINI Marc	M. GRELLIER Patrick
M. BALAS Daniel	M. GRIMAUD Dominique
M. BATT Michel	M. HARTER Michel
M. BLAIVE Bruno	M. INGLESAKIS Jean-André
M. BOQUET Patrice	M. JORDAN Jacques
M. BOURGEON André	M. LALANNE Claude-Michel
M. BOUTTÉ Patrick	M. LAMBERT Jean-Claude
M. BRUNETON Jean-Noël	M. LAZDUNSKI Michel
Mme BUSSIERE Françoise	M. LEFEBVRE Jean-Claude
M. CAMOUS Jean-Pierre	M. LE FICHOUX Yves
M. CANIVET Bertrand	Mme LEBRETON Elisabeth
M. CASSUTO Jill-patrice	M. LOUBIERE Robert
M. CHATEL Marcel	M. MARIANI Roger
M. COUSSEMENT Alain	M. MASSEYEFF René
Mme CRENESSE Dominique	M. MATTEI Mathieu
M. DAR COURT Guy	M. MOUIEL Jean
M. DELLAMONICA Pierre	Mme MYQUEL Martine
M. DELMONT Jean	M. ORTONNE Jean-Paul
M. DEMARD François	M. PRINGUEY Dominique
M. DESNUELLE Claude	M. SAUTRON Jean Baptiste
M. DOLISI Claude	M. SCHNEIDER Maurice
M. FRANCO Alain	M. TOUBOL Jacques
M. FREYCHET Pierre	M. TRAN Dinh Khiem
M. GÉRARD Jean-Pierre	M VAN OBBERGHEN Emmanuel
M. GILLET Jean-Yves	M. ZIEGLER Gérard

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice

M.C.A. Honoraire

Mlle ALLINE Madeleine

M.C.U. Honoraires

M. ARNOLD Jacques
M. BASTERIS Bernard
Mlle CHICHMANIAN Rose-Marie
Mme DONZEAU Michèle
M. EMILIOZZI Roméo
M. FRANKEN Philippe
M. GASTAUD Marcel
M. GIUDICELLI Jean
M. MAGNÉ Jacques
Mme MEMRAN Nadine
M. MENGUAL Raymond
M. PHILIP Patrick
M. POIRÉE Jean-Claude
Mme ROURE Marie-Claire

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS CLASSE EXCEPTIONNELLE

M.	AMIEL Jean	Urologie (52.04)
M.	BERNARDIN Gilles	Réanimation Médicale (48.02)
M.	BOILEAU Pascal	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	DARCOURT Jacques	Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
M.	ESNAULT Vincent	Néphrologie (52-03)
Mme	EULLER-ZIEGLER Liana	Rhumatologie (50.01)
M.	FENICHEL Patrick	Biologie du Développement et de la Reproduction (54.05)
M.	FUZIBET Jean-Gabriel	Médecine Interne (53.01)
M.	GASTAUD Pierre	Ophtalmologie (55.02)
M.	GILSON Éric	Biologie Cellulaire (44.03)
M.	HASSEN KHODJA Reda	Chirurgie Vasculaire (51.04)
M.	HÉBUTERNE Xavier	Nutrition (44.04)
M.	HOFMAN Paul	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
Mme	ICHAÏ Carole	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	LACOUR Jean-Philippe	Dermato-Vénérologie (50.03)
M.	LEFTHERIOTIS Geogres	Physiologie- médecine vasculaire
M.	MARQUETTE Charles-Hugo	Pneumologie (51.01)
M.	MARTY Pierre	Parasitologie et Mycologie (45.02)
M.	MICHIELS Jean-François	Anatomie et Cytologie Pathologiques (42.03)
M.	MOUROUX Jérôme	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)
Mme	PAQUIS Véronique	Génétique (47.04)
M.	PAQUIS Philippe	Neurochirurgie (49.02)
M.	QUATREHOMME Gérald	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	RAUCOULES-AIMÉ Marc	Anesthésie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	ROBERT Philippe	Psychiatrie d'Adultes (49.03)
M.	SANTINI Joseph	O.R.L. (55.01)
M.	THYSS Antoine	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	TRAN Albert	Hépto Gastro-entérologie (52.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS PREMIERE CLASSE

Mme	ASKENAZY-GITTARD Florence	Pédopsychiatrie (49.04)
M.	BAQUÉ Patrick	Anatomie - Chirurgie Générale (42.01)
M.	BARRANGER Emmanuel	Gynécologie Obstétrique (54.03)
M.	BÉRARD Étienne	Pédiatrie (54.01)
Mme	BLANC-PEDEUTOUR Florence	Cancérologie – Génétique (47.02)
M.	BONGAIN André	Gynécologie-Obstétrique (54.03)
Mme	BREUIL Véronique	Rhumatologie (50.01)
M.	CASTILLO Laurent	O.R.L. (55.01)
M.	DE PERETTI Fernand	Anatomie-Chirurgie Orthopédique (42.01)
M.	DRICI Milou-Daniel	Pharmacologie Clinique (48.03)
M.	FERRARI Émile	Cardiologie (51.02)
M.	FERRERO Jean-Marc	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	GIBELIN Pierre	Cardiologie (51.02)
M.	GUGENHEIM Jean	Chirurgie Digestive (52.02)
M.	HANNOUN-LEVI Jean-Michel	Cancérologie ; Radiothérapie (47.02)
M.	LONJON Michel	Neurochirurgie (49.02)
M.	MOUNIER Nicolas	Cancérologie, Radiothérapie (47.02)
M.	PADOVANI Bernard	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
M.	PICHE Thierry	Gastro-entérologie (52.01)
M.	PRADIER Christian	Épidémiologie, Économie de la Santé et Prévention (46.01)
Mme	RAYNAUD Dominique	Hématologie (47.01)
M.	ROSENTHAL Éric	Médecine Interne (53.01)
M.	SCHNEIDER Stéphane	Nutrition (44.04)
M.	STACCINI Pascal	Biostatistiques et Informatique Médicale (46.04)
M.	THOMAS Pierre	Neurologie (49.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEURS DEUXIEME CLASSE

Mme	ALUNNI Véronique	Médecine Légale et Droit de la Santé (46.03)
M.	ANTY Rodolphe	Gastro-entérologie (52.01)
M.	BAHADORAN Philippe	Cytologie et Histologie (42.02)
Mme	BAILLIF Stéphanie	Ophtalmologie (55.02)
M.	BENIZRI Emmanuel	Chirurgie Générale (53.02)
M.	BENOIT Michel	Psychiatrie (49.03)
M.	BREAUD Jean	Chirurgie Infantile (54-02)
M.	CARLES Michel	Anesthésiologie Réanimation (48.01)
M.	CHEVALIER Nicolas	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	CHEVALLIER Patrick	Radiologie et Imagerie Médicale (43.02)
Mme	CHINETTI Giulia	Biochimie-Biologie Moléculaire (44.01)
M.	CLUZEAU Thomas	Hématologie (47.01)
M.	DELLAMONICA Jean	réanimation médicale (48.02)
M.	DELOTTE Jérôme	Gynécologie-obstétrique (54.03)
M.	FONTAINE Denys	Neurochirurgie (49.02)
M.	FOURNIER Jean-Paul	Thérapeutique (48-04)
Mlle	GIORDANENGO Valérie	Bactériologie-Virologie (45.01)
M.	GUÉRIN Olivier	Gériatrie (48.04)
M.	IANNELLI Antonio	Chirurgie Digestive (52.02)
M	JEAN BAPTISTE Elixène	Chirurgie vasculaire (51.04)
M.	LEVRAUT Jacques	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale (48.01)
M.	PASSERON Thierry	Dermato-Vénérologie (50-03)
M.	ROGER Pierre-Marie	Maladies Infectieuses ; Maladies Tropicales (45.03)
M.	ROHRLICH Pierre	Pédiatrie (54.01)
M.	ROUX Christian	rhumatologie (50.01)
M.	RUIMY Raymond	Bactériologie-virologie (45.01)
Mme	SACCONI Sabrina	Neurologie (49.01)
M.	SADOUL Jean-Louis	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques (54.04)
M.	TROJANI Christophe	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (50.02)
M.	VENISSAC Nicolas	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire (51.03)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PROFESSEUR DES UNIVERSITÉS

M. HOFLIGER Philippe Médecine Générale (53.03)

MAITRE DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS

M. DARMON David Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS AGRÉGÉS

Mme LANDI Rebecca Anglais

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

M. AMBROSETTI Damien Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme BANNWARTH Sylvie Génétique (47.04)
 M. BENOLIEL José Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme BERNARD-POMIER Ghislaine Immunologie (47.03)
 M. BRONSARD Nicolas Anatomie Chirurgie Orthopédique et Traumatologique (42.01)
 Mme BUREL-VANDENBOS Fanny Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. DOGLIO Alain Bactériologie-Virologie (45.01)
 M DOYEN Jérôme Radiothérapie (47.02)
 M FAVRE Guillaume Néphrologie (52.03)
 M. FOSSE Thierry Bactériologie-Virologie-Hygiène (45.01)
 M. GARRAFFO Rodolphe Pharmacologie Fondamentale (48.03)
 Mme GIOVANNINI-CHAMI Lisa Pédiatrie (54.01)
 Mme HINAULT Charlotte Biochimie et biologie moléculaire (44.01)
 M. HUMBERT Olivier Biophysique et Médecine Nucléaire (43.01)
 Mme LAMY Brigitte Bactériologie-virologie (45.01)
 Mme LEGROS Laurence Hématologie et Transfusion (47.01)
 Mme LONG-MIRA Elodie Cytologie et Histologie (42.02)
 Mme MAGNIÉ Marie-Noëlle Physiologie (44.02)
 Mme MOCERI Pamela Cardiologie (51.02)
 Mme MUSSO-LASSALLE Sandra Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)
 M. NAÏMI Mourad Biochimie et Biologie moléculaire (44.01)
 Mme POMARES Christelle Parasitologie et mycologie (45.02)
 Mme SEITZ-POLSKI barbara Immunologie (47.03)
 M. TESTA Jean Épidémiologie Économie de la Santé et Prévention (46.01)
 M. TOULON Pierre Hématologie et Transfusion (47.01)

Liste des professeurs au 1er septembre 2017 à la Faculté de Médecine de Nice
PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

M.	DURAND Matthieu	Urologie (52.04)
M.	ILIE Marius	Anatomie et Cytologie pathologiques (42.03)

PROFESSEURS ASSOCIÉS

M.	GARDON Gilles	Médecine Générale (53.03)
Mme	HURST Samia	Thérapeutique (48.04)
M.	PAPA Michel	Médecine Générale (53.03)

MAITRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

M	BALDIN Jean-Luc	Médecine Générale (53.03)
Mme	CASTA Céline	Médecine Générale (53.03)
M.	HOGU Nicolas	Médecine Générale (53.03)
Mme	MONNIER Brigitte	Médecine Générale (53.03)

PROFESSEURS CONVENTIONNÉS DE L'UNIVERSITÉ

M.	BERTRAND François	Médecine Interne
M.	BROCKER Patrice	Médecine Interne Option Gériatrie
M.	CHEVALLIER Daniel	Urologie
Mme	FOURNIER-MEHOUAS Manuella	Médecine Physique et Réadaptation
M.	JAMBOU Patrick	Coordination prélèvements d'organes
M.	ODIN Guillaume	Chirurgie maxilo-faciale
M.	PEYRADE Frédéric	Onco-Hématologie
M.	PICCARD Bertrand	Psychiatrie
M.	QUARANTA Jean-François	Santé Publique

Table des matières

Remerciements :	1
Introduction.....	7
Matériel et méthode	8
Design et population de l'étude :	8
Définition de la stéatose pancréatique en écho-endoscopie :.....	9
Méthodologie statistique	13
Résultats	14
Caractéristiques des données à J0 et en fin de suivi	14
Analyse du Risque Métabolique	15
Degré et répartition de la stéatose	17
Analyse de la survie globale	18
Discussion	21
Bibliographie.....	25
Liste des abréviations	29
Résumé.....	30
Introduction :	30
Matériel et méthode :	30
Résultats :	30
Conclusion :	30
Serment d'Hippocrate	31

Introduction

L'incidence du surpoids et de l'obésité progresse de manière pandémique. Ces pathologies représentent un enjeu majeur de santé publique. En 2015, 19,5% de la population mondiale était obèse et en France ce taux était de 15,4%[1]. La prévalence mondiale a doublé depuis 1980[2].

Les conséquences cliniques et métaboliques associées sont multiples : les plus fréquentes sont les pathologies cardiovasculaires, l'insulinorésistance, le diabète de type 2, la dyslipidémie, l'hypertension artérielle (HTA), ou encore certains cancers et diverses pathologies musculo squelettiques[3] [4]. Près de deux tiers des décès dus à l'obésité sont secondaires à une pathologie cardiovasculaire[2].

L'excès de graisse entraîne classiquement une infiltration intra-viscérale de tissus adipeux. La plus étudiée est en particulier l'infiltration hépatique (Non Alcoholic Fatty Liver Disease ou NAFLD), pouvant induire une Stéato-Hépatite Non Alcoolique (NASH). Celle-ci peut être considérée comme un élément prédictif majeur de désordre métabolique aboutissant à une augmentation du risque cardiovasculaire [5,6]. Cependant, d'autres organes peuvent être le siège d'un dépôt anormal de graisse comme le cœur, les muscles squelettiques ou même le pancréas[7]. En effet, dès 1933, Ogilvie et al.[8] retrouvait chez 19 patients autopsiés un taux de 17% d'infiltration de tissus adipeux dans le pancréas en cas d'obésité, contre 9% chez des patients de corpulence normale. L'infiltration graisseuse pancréatique est présente dans la littérature sous divers synonymes témoignant d'un même et seul mécanisme physiopathologique : « pancreatic steatosis », « nonalcoholic fatty pancreas disease », « lipomatous atrophy of the pancreas », « pancreatic lipomatosis », « pancreatic adiposity », « fatty replacement of pancreas », et « fatty infiltration of pancreas ». Il est plus communément admis d'utiliser le nom de stéatose pancréatique comme toute forme d'infiltration graisseuse au sein du pancréas[9].

Les conséquences de cette stéatose sont moins connues et étudiées que pour la stéatose hépatique. Il semble cependant que celle-ci pourrait être associée au syndrome métabolique, l'apparition d'un prédiabète, un diabète de type 2, une athérosclérose, des épisodes de pancréatites aiguës sévères voire même un cancer du pancréas[10–12].

Sa prévalence dans la population générale est méconnue et sous-évaluée. Sur une population asiatique, elle a été estimée entre 16 et 35% [13,14]. Une récente méta-analyse de 11 études asiatiques et américaines (12 675 individus) a relevé par analyse échographique ou IRM une prévalence de 33% (IC95% 24-41) [15].

Actuellement aucun critère diagnostique consensuel n'existe. Le Gold Standard devrait être anatomopathologique par pièce opératoire ou biopsie, cependant le caractère invasif rend cette approche difficilement évaluable en pratique courante.

Le diagnostic actuel est évoqué par échographie abdominale, écho-endoscopie, tomodensitométrie ou IRM. En tomodensitométrie, la stéatose pancréatique se présente comme une hypodensité du parenchyme pancréatique par rapport à la rate avec une bonne corrélation avec l'examen anatomopathologique [16,17].

En IRM, les séquences pondérées T1 révèlent un hypersignal de la graisse tandis qu'en opposition de phase la différence de fréquence de résonance des protons d'eau et de graisse permet de visualiser la stéatose au sein des tissus en hyposignal [18]. Ce principe permet une analyse sensible avec une bonne corrélation anatomopathologique cependant celle-ci demeure encore peu utilisée en pratique courante [19].

En échographie, la stéatose pancréatique apparaît comme une hyperechogénicité par rapport aux organes solides adjacents comme le foie, les reins ou la rate [20] et pour certaines équipes elle est comparée également à l'échogénicité de la graisse rétropéritonéale [21]. L'échographie transabdominale pancréatique bien que plus accessible, moins onéreuse et la plus utilisée, peut être rendue difficile chez les patients obèses ou encore par les artéfacts liés aux gaz digestifs[22].

L'écho-endoscopie permet une exploration pancréatique à l'aide d'une sonde échographique radiale ou linéaire positionnée à l'extrémité d'un endoscope, introduite sous anesthésie générale par voie orale. L'analyse pancréatique, grâce aux hautes fréquences utilisées et la proximité des organes à étudier (quelques mm) permet d'obtenir un pouvoir de résolution spatiale de 0,1mm, dix fois supérieur à celui du meilleur scanner spiralé ou de la meilleure IRM [23–26]. À ce jour peu d'études ont évalué l'intérêt de l'écho-endoscopie dans le diagnostic de la stéatose pancréatique, sa signification clinique et l'impact métabolique à moyen et long terme.

L'objectif de cette étude rétrospective était de déterminer la signification notamment métabolique, de la découverte d'une stéatose lors d'un examen écho-endoscopique en fonction de sa localisation et de son niveau de sévérité.

Matériel et méthode

Design et population de l'étude :

Il s'agissait d'une étude non interventionnelle, non comparative, rétrospective monocentrique effectuée à partir d'une cohorte colligée prospectivement dans le service d'hépatogastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire de Nice. Chaque patient avait formulé sa non opposition à l'utilisation des données obtenues per protocole.

Tous les patients de plus de 18 ans ayant bénéficié d'une écho-endoscopie haute, de Janvier 2011 à Septembre 2017 avec exploration pancréatique, quelle que soit l'indication, ont été inclus, soit 2 571 examens. Parmi ces procédures, 493 (19,2%) ont été sélectionnées devant la description de pancréas hyper échogène. Les malades pour lesquels était diagnostiquée une pancréatite chronique selon les critères écho-endoscopiques de Rosemont [26] ont été exclus, soit 257 examens (10,0%). Au final, 236 (9,2%) comptes rendus d'écho-endoscopies décrivant une stéatose pancréatique (soit 208 patients) ont été retenus.

Un suivi supérieur à un an fut réalisé avec pour date d'inclusion le jour de réalisation de l'examen d'écho-endoscopie retrouvant la stéatose pancréatique (J0) jusqu'à la date des dernières nouvelles (DDN) du patient. Cent-quatre-vingt-seize patients (3 perdus de vue, 8 décès précoces avant un an) ont été inclus dans l'analyse de fin de suivi (Figure 2).

Le consentement écrit après information concernant la réalisation du geste endoscopique était recueilli pour chaque malade. L'examen était réalisé à l'aide d'écho-endoscopes linéaires ou radiaux et à un processeur de type EPK-i7010 OPTIVISTA de la marque PENTAX© (HYA CORPORATION PENTAX©, Tokyo, Japon) associé à une plateforme échographique HI VISION Preirus© (HITACHI Medical System Europe, Zug, Suisse). Les procédures étaient réalisées par quatre opérateurs (Dr VANBIERVLIE.T.G, Dr GOMERCIC.C, Dr FILIPPI.J, Dr BOULANT.J).

Définition de la stéatose pancréatique en écho-endoscopie :

La stéatose pancréatique était définie par la présence d'un aspect hyper échogène de la glande pancréatique par rapport au foie. En cas de foie hyper échogène, l'échogénicité du pancréas était comparée à celle du rein ou de la rate (Figure 1).

Le niveau de sévérité de la stéatose était apprécié selon les critères suivants :

- Sévère : un aspect floconneux ou un aspect flou des contours du pancréas avec ou sans atténuation des échos en profondeur.
- Simple : un aspect hyper échogène sans les critères précédents.

La répartition de la stéatose pancréatique était décrite de la façon suivante :

- Diffuse : une répartition de la stéatose de manière homogène sur tout le parenchyme pancréatique.
- Focalisée : une répartition non homogène de la stéatose au sein du parenchyme pancréatique.



A: Corps de pancréas normal



B: Stéatose sévère du corps du pancréas avec atténuation des échos en profondeur



C: Isthme et corps de pancréas normal



D: Stéatose modérée focalisée de l'isthme

Figure 1 : Exemples d'écho-endoscopies pancréatique avec et sans stéatose pancréatique.

Les autres paramètres relevés étaient l'indication de l'examen ainsi que la présence d'une stéatose hépatique. En cas d'interprétation imprécise, le compte rendu avec les images de l'examen étaient relus par l'opérateur le plus expérimenté (Dr V.G).

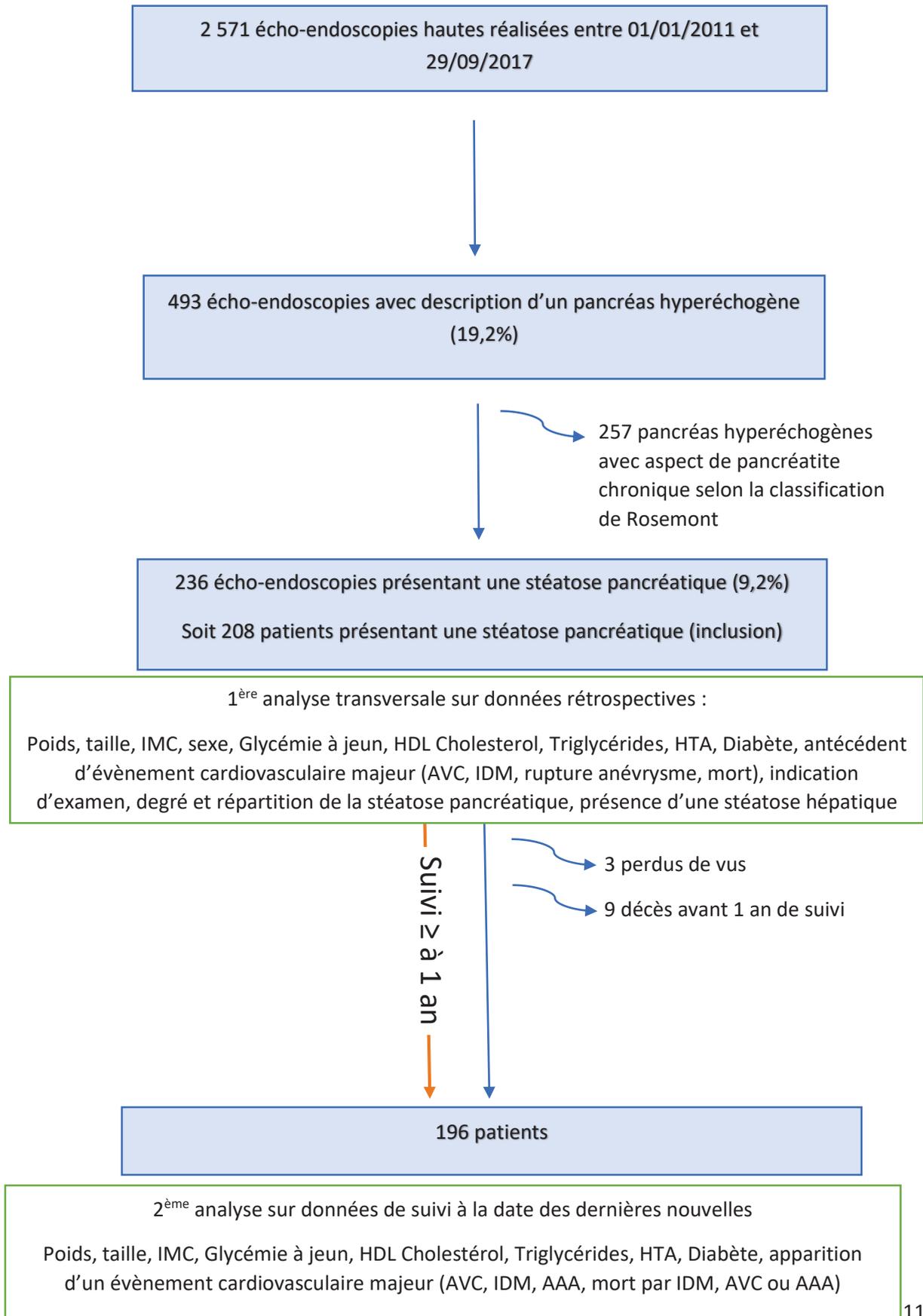
L'objectif principal de l'étude était de déterminer la signification notamment métabolique, de la découverte d'une stéatose lors d'un examen écho-endoscopique en fonction de sa localisation et de son niveau de sévérité.

Les objectifs secondaires étaient de déterminer la valeur prédictive de la présence d'une stéatose pancréatique en écho-endoscopie pour la survenue du syndrome métabolique, d'un événement cardiovasculaire, d'un diabète ou d'un décès.

Le critère de jugement principal était un « événement métabolique » défini comme un critère composite comprenant l'apparition d'un syndrome métabolique ou l'apparition d'un événement cardiovasculaire majeur (ECM) au cours du suivi supérieur à un an.

Les critères de jugement secondaires étaient l'apparition d'un élément du syndrome métabolique, d'un événement cardiovasculaire, d'un diabète ou d'un décès à la fin du suivi.

FIGURE 2 : FLOW CHART



Recueil de données :

Les caractéristiques cliniques et démographiques suivantes étaient recueillies : le sexe, l'âge, le poids (en kilogramme), la taille (en mètre), l'IMC (rapport du poids sur la taille au carré en kg/m²), la consommation d'alcool (supérieure à 30g/j pour l'homme et supérieure à 20g/j pour la femme selon les critères OMS[27]), la consommation de tabac active ou arrêtée depuis moins de 5 ans, la présence d'une hypertension artérielle suivie ou traitée, la présence d'un diabète de type 2 suivi ou traité, un antécédent d'évènement cardiovasculaire majeur (Accident Vasculaire Cérébral = AVC, Infarctus Du Myocarde = IDM, Rupture d'anévrisme de l'aorte), la présence d'un syndrome métabolique, et le décès.

Il a été enregistré les caractéristiques biologiques suivantes : triglycéridémie, glycémie à jeun, taux de HDL cholestérol. La date de réalisation de ces prélèvements devait être antérieure à la date d'inclusion et de fin du suivi, mais réalisée dans l'année.

La définition du syndrome métabolique est une version modifiée de celle issue de la conférence internationale du diabète de 2009, définie par au moins trois critères parmi les cinq suivants : IMC ≥ 30 kg/m², HDL $< 0,5$ g/l pour les femmes et $< 0,4$ g/l pour les hommes, triglycéridémie $\geq 1,5$ g/l, HTA, glycémie ≥ 1 g/l [28].

Le recueil de données des patients a été réalisé en plusieurs étapes :

- Tri des examens écho-endoscopiques sur la période de 2011 à 2017 ;
- Lecture des dossiers médicaux et des consultations d'anesthésie avec relevé des caractéristiques des patients à l'inclusion ;
- Prise de contact de tous les patients ou de leur ayant droit par téléphone afin de les informer de la nature de l'étude, et d'enregistrer les données médicales de fin de suivi avec leur consentement ;
- En cas de données incomplètes, un appel téléphonique auprès du médecin traitant et éventuellement des laboratoires d'analyse médicale était effectuée après accord du patient.

Méthodologie statistique

Les données de type quantitatif ont été décrites par la moyenne et l'écart-type (SD) et les données de type qualitatif ont été décrites par des effectifs et pourcentages.

Les patients présentant un événement métabolique ont été comparés à ceux n'en ayant pas eu par des analyses univariée et multivariée. L'analyse univariée permet de préciser la relation entre l'événement métabolique et chacune des autres variables, et l'analyse multivariée permet de prendre en compte les facteurs de confusion. Le niveau de stéatose (modéré vs. sévère) et la répartition de stéatose (diffuse vs. focalisée) ont également été comparés en univariée à la survenue du décès, d'évènements cardio-vasculaires majeurs (ECM), d'apparition d'un élément du syndrome métabolique, et d'apparition de diabète. Les données quantitatives ont été comparées par le test non-paramétrique de Wilcoxon (le test de Shapiro-Wilk a été utilisé afin de s'assurer que les données ne suivaient pas une loi normale). Les données qualitatives ont été comparées par le test du Chi-Deux ou par le test exact de Fisher en fonction des conditions. L'odds-ratio (OR) et son intervalle de confiance à 95% [IC95] ont été choisis pour décrire l'effet d'un facteur sur l'événement métabolique. Des courbes d'interaction illustrent les interactions entre les différents facteurs de risque métabolique.

Une analyse de survie a été calculée. La durée de survie était définie par le délai depuis l'entrée du patient dans le suivi jusqu'à la date de dernières nouvelles (DDN) (l'évènement recherché étant la survenue du décès). Dans le cas où le patient est toujours en vie, la donnée est censurée à la DDN. Des analyses de régression univariée et multivariée de Cox ont été réalisées pour identifier les facteurs prédictifs. Les courbes de survie ont été estimées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par le test du Log-Rank. L'OR [IC95] a été retenu pour décrire l'effet sur la survie d'un item par rapport à un autre.

Il a été appliqué un seuil $\alpha \leq 0.05$ pour estimer la significativité statistique des tests sous hypothèse de bilatéralité. Le logiciel SAS V9.4 (SAS Institute Inc. Cary. NC) a permis les analyses statistiques.

Résultats

Caractéristiques des données à J0 et en fin de suivi

Les principales caractéristiques des 196 patients sont présentées dans le Tableau 1.

Tableau 1 : Caractéristiques des 196 patients à l'inclusion (J0) et à la fin du suivi

Paramètres		J0	Fin du Suivi
Âge (moyenne), ans \pm SD (extrêmes)		68 \pm 11 (33-92)	
Sexe, N (%)	Hommes	93 (47)	
	Femmes	103 (53)	
IMC, N (%)	<30 kg/m ²	133 (68)	124 (70)
	\geq 30 kg/m ²	62 (32)	54 (30)
Moyenne kg/m ² \pm SD (extrêmes)		27,9 \pm 5,0 (19-52)	27,3 \pm 4,9 (18-49)
Triglycérides, N (%)	<1.5 g/L	125 (70)	112 (67)
	\geq 1.5 g/L	53 (29)	56 (33)
Moyenne g/L \pm SD (extrêmes)		1,31 \pm 0,62 (0,51-4,74)	1,42 \pm 1,00 (0,56-12,30)
HDL/Cholesterol Hommes, N (%)	<0.4 g/L	24 (29)	19 (25)
	\geq 0.4 g/L	58 (71)	57 (75)
Moyenne g/L \pm SD (extrêmes)		0,51 \pm 0,20 (0,09-0,97)	0,52 \pm 0,12 (0,21-0,81)
HDL/Cholesterol Femmes, N (%)	<0.5 g/L	26 (27)	23 (25)
	\geq 0.5 g/L	70 (73)	69 (75)
Moyenne g/L \pm SD (extrêmes)		0,61 \pm 0,16 (0,29-1,01)	0,62 \pm 0,18 (0,22-1,20)
Glycémie, N (%)	<1.0 g/L	89 (46)	77 (43)
	\geq 1.0 g/L	105 (54)	105 (57)
Moyenne g/L \pm SD (extrêmes)		1,14 \pm 0,41 (0,62-3,64)	1,11 \pm 0,32 (0,68-2,80)
Syndrome Métabolique, N (%)		62 (34)	49 (29)
Alcool, N (%)		24 (12)	18 (9)
Tabac, N (%)		51 (26)	44(27)
HTA, N (%)		112 (57)	112 (60)
Diabète de type 2, N (%)		40 (21)	45 (24)
ECM, N (%)		32 (18)	47 (24)
Stéatose Hépatique Gauche, N (%)		39 (20)	
Degré de Stéatose, N (%)	Modérée	103 (50)	
	Sévère	105 (50)	
Répartition de la Stéatose, N (%)	Diffuse	139 (67)	
	Focalisée	69 (33)	
Durée de Suivi (moyenne) – mois \pm SD (extrêmes)		41,1 \pm 24,6 (12-89)	

IMC = Indice de Masse Corporelle, HTA= Hypertension Artérielle, ECM = Evénement Cardiovasculaire Majeur.

Les principales indications motivant l'examen d'écho-endoscopie étaient principalement l'évaluation ou le suivi d'une lésion tissulaire ou kystique pancréatique (40,9%), l'exploration d'une anomalie des voies biliaires (28,4%), un bilan étiologique d'une pancréatite aiguë (16,8%), l'évaluation d'une lésion gastrique ou duodénale (7,7%). Les autres indications étaient un dépistage devant un antécédent de cancer du pancréas au 1^{er} degré (1,9%), l'exploration d'une élévation isolée de CA 19-9 (1,0%), d'une douleur pancréatique (1,0%), une exploration d'adénopathie suspecte profonde (1,0%), un bilan d'extension d'un cancer œsophagien (0,5%) et l'exploration de varices œsophagiennes ectopiques (0,5%).

Analyse du Risque Métabolique

Concernant le syndrome métabolique à J0, 62 patients (34%) présentaient un syndrome métabolique contre 49 patients (23%) en fin de suivi. Dix patients (5,1%) ont développé un syndrome métabolique alors que 19 (9,7%) patients n'avaient plus de syndrome métabolique en fin de suivi.

Concernant les événements cardiovasculaires à J0, 32 patients (18%) avaient un antécédent d'ECM contre 46 patients (23%) en fin de suivi. Quinze patients (7,7%) ont présenté un ECM compliqué de 2 décès (AVC, IDM) en fin de suivi.

Concernant le critère de jugement principal, 30 patients (15%) ont présenté un « événement métabolique » associant un ECM et ou l'apparition d'un syndrome métabolique. En analyse univariée (*Tableau 2*), le sexe masculin et la consommation de tabac étaient liés à un événement métabolique accru ($p=0,002$ et $p=0,020$ respectivement). En analyse multivariée, seul le sexe masculin était confirmé comme facteur prédictif d'événement métabolique (OR : 4,05 [IC95 1,67-9,79]) (*Tableau 2*). La figure 3 représente l'influence du sexe sur l'événement métabolique : les hommes ont un risque nettement plus élevé que les femmes, à degré de stéatose et statut de tabagisme actif équivalents. Bien que le tabac ne soit pas facteur prédictif en analyse multivariée, il apparaît que la consommation de tabac tend à augmenter les événements métaboliques d'environ 10% chez les hommes quel que soit le degré de stéatose, contre seulement 5% chez les femmes (cf. Figure 3).

La modélisation de l'événement métabolique, par le degré de sévérité et la répartition de la stéatose ne permet pas de mettre en évidence un effet de l'un ou l'autre, ni même de leur interaction (*Tableau 3* et Figure 4).

Tableau 2 : Analyse univariée et multivariée de l'évènement métabolique

Paramètres		Analyse univariée			Analyse multivariée	
		Evènement Métabolique		P	Odd-Ratio [IC 95]	P
		Absent (N=166)	Présent (N=30)			
Degré de stéatose, N (%)	Modérée	79 (48)	17 (57)	0,360	0,62 [0,27-1,42]	0,261
	Sévère	87 (52)	13 (43)			
Stéatose Répartition, N (%)	Diffuse	110 (66)	22 (73)	0,447		
	Focalisée	56 (34)	8 (27)			
Âge (moyenne), années \pm SD		68,0 \pm 12,2	69,5 \pm 9,2	0,661		
Sexe, N (%)	Hommes	71 (43)	22 (73)	0,002	4,05 [1,67-9,79]	0,007
	Femmes	95 (57)	8 (27)			
Tabac, N (%)		38 (23)	13 (43)	0,020	1,77 [0,75-4,16]	0,194
Alcool, N (%)		20 (12)	4 (13)	0,853		
Diabète, N (%)		32 (20)	8 (27)	0,392		
Décès, N (%)		17 (10)	4 (13)	0,614		

Les paramètres significatifs en univariée ont été inclus dans le modèle de régression (Sexe et Tabac), ainsi que le niveau de stéatose car éléments indispensables à la démonstration de l'hypothèse de l'étude

Figure 3 : Courbe d'interaction de la probabilité de présenter un évènement métabolique

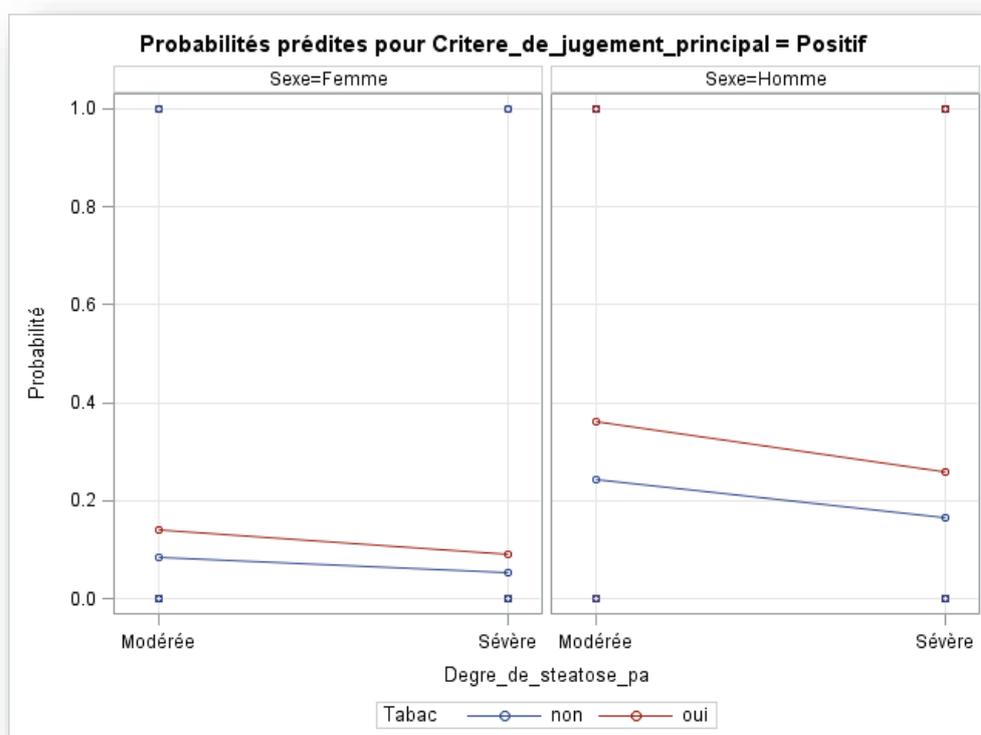
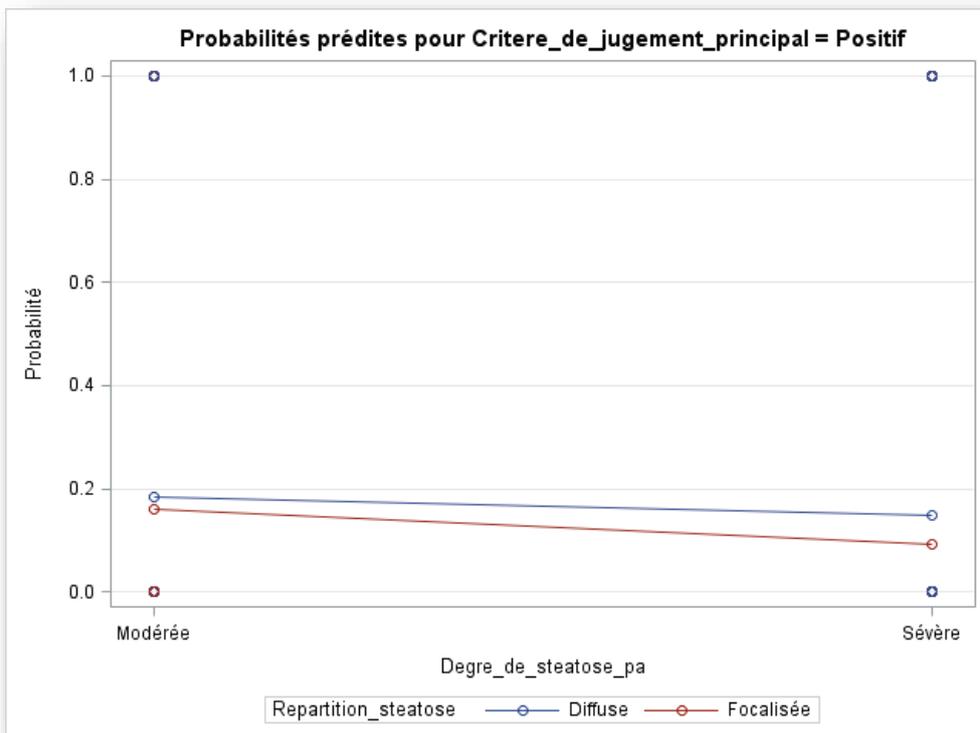


Tableau 3 : Analyse multivariée de l'évènement métabolique en fonction du niveau et de la répartition de la stéatose

Paramètres	Odd-Ratio [IC 95]	P
Stéatose Niveau – Sévère vs. Modéré	0,70 [0,32-1,52]	0,364
Stéatose Répartition – Focalisée vs. Diffuse	0,72 [0,30-1,71]	0,452
Interaction Niveau*Répartition	-	0,661

Figure 4 : Courbe d'interaction de la probabilité de présenter un évènement métabolique



Degré et répartition de la stéatose

Le taux de décès, d'ECM, d'apparition d'un élément du syndrome métabolique et d'apparition d'un diabète ont été analysés en fonction du degré de stéatose (stéatose modérée ou sévère) et en fonction de la répartition de la stéatose (diffuse ou focalisée) (Tableau 4). Seule l'apparition d'un diabète était liée à une stéatose modérée (9 cas parmi 96 stéatoses modérées et 2 cas parmi 100 stéatoses sévères, $p=0,025$).

Tableau 4 : Analyse univariée du niveau et de la répartition de la stéatose

Paramètres, N (%)	Degré de stéatose		P	Répartition de la stéatose		P
	Modérée (N=96)	Sévère (N=100)		Diffuse (N=132)	Focalisée (N=64)	
Décès	13 (14)	8 (8)	0,210	12 (9)	9 (14)	0,291
ECM	11 (12)	10 (10)	0,739	17 (13)	4 (7)	0,174
Apparition d'un élément du syndrome métabolique	26 (27)	27 (27)	0,990	36 (27)	17 (27)	0,916
Apparition Diabète	9 (9%)	2 (2%)	0,025	7 (5)	4 (6)	0,787

ECM= Evénement Cardio vasculaire Majeur

Analyse de la survie globale

Au cours du suivi supérieur à un an, 21 patients (11%) sont décédés dans la plupart des cas par évolution d'un cancer (pancréatique 38%, autres cancers digestifs 10% ou cancers extra digestifs 19%). Deux patients (10%) sont décédés des suites d'un ECM. Les autres causes de décès étaient un suicide (5%), un choc septique (5%), une insuffisance respiratoire (5%), ou encore d'origine indéterminée (8%).

L'analyse de survie a révélé qu'une élévation du taux de triglycérides \geq à 1,5g/L était associée à un risque significatif de décès prématuré (OR 5,24 [1,35-20,32], $p=0,007$) (Tableau 5 et Figure 5).

À titre informatif les courbes de survie en fonction du niveau de stéatose et de la répartition de la stéatose sont représentées dans les Figures 6 et 7 respectivement. Il est observé dans les deux cas que la différence de survie n'est pas significativement différente en fonction de l'intensité de la stéatose ($p=0,413$) ou de sa répartition ($p=0,226$).

Tableau 5 : Analyse de la survie

Paramètres		OR [IC95]	P (Log-Rank)
Sexe, N (%) – Hommes vs. Femmes		1,58 [0,67-3,76]	0,300
IMC, N (%) - <30 vs. ≥30* kg/m ²		-	-
Triglycérides, ≥1,5 vs. <1,5 g/L		5,24 [1,35-20,32]	0,007
HDL/Chol	Hommes - <0,4 vs. ≥0,4 g/L	0,85 [0,09-8,19]	0,888
	Femmes - <0,5 vs. ≥0,5 g/L	3,11 [0,63-15,42]	0,166
Glycémie, ≥1,0 vs. <1,0 g/L		2,81 [0,78-10,07]	0,114
Alcool, Oui vs. Non		2,61 [0,86-7,88]	0,090
Tabac, Oui vs. Non		1,30 [0,47-3,62]	0,615
HTA, Oui vs. Non		0,45 [0,16-1,28]	0,135
Diabète, Oui vs. Non		2,44 [0,88-6,74]	0,086
ECM, Oui vs. Non		1,35 [0,39-4,66]	0,637
Stéatose Hépatique Gauche, Oui vs. Non		1,07 [0,36-3,22]	0,898
Stéatose Niveau, Sévère vs. Modérée		0,69 [0,29-1,68]	0,413
Stéatose Répartition, Focalisée vs. Diffuse		1,70 [0,71-4,04]	0,226
Éléments du Syndrome Métabolique, Oui vs. Non		0,46 [0,10-2,14]	0,322

*calculs impossibles car aucun cas de décès dans un des groupes, IMC= Indice de Masse Corporelle ECM= Evénement Cardio vasculaire Majeur, HTA = HyperTension Artérielle

Figure 5 : Courbe de survie globale en fonction des triglycérides ≥1,5 g/L

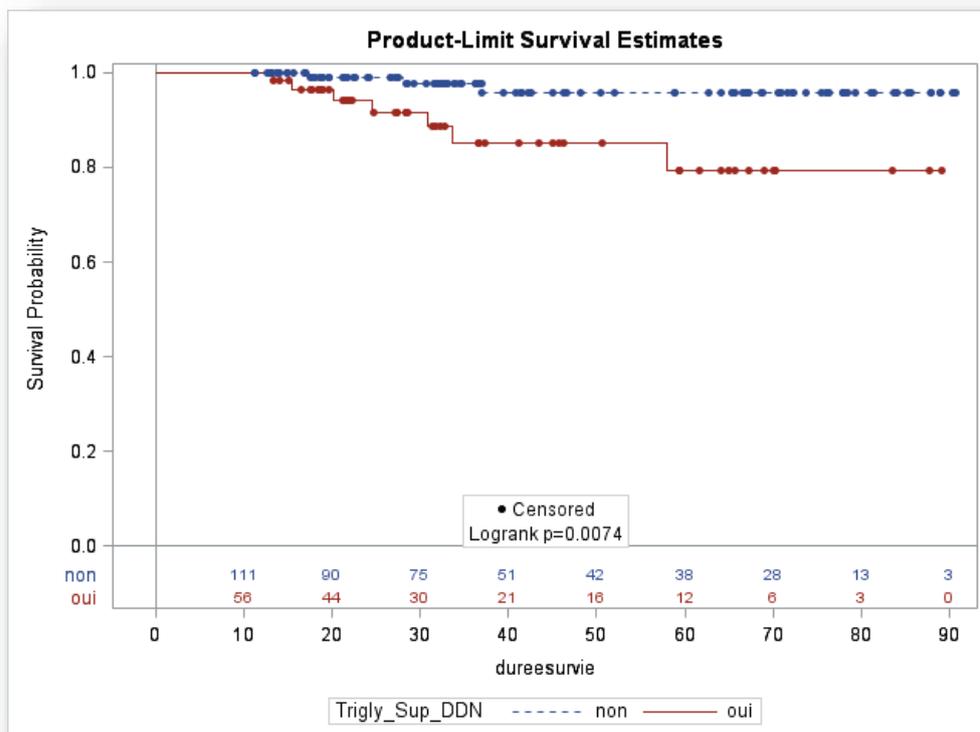


Figure 6 : Courbe de survie globale en fonction du degré de stéatose

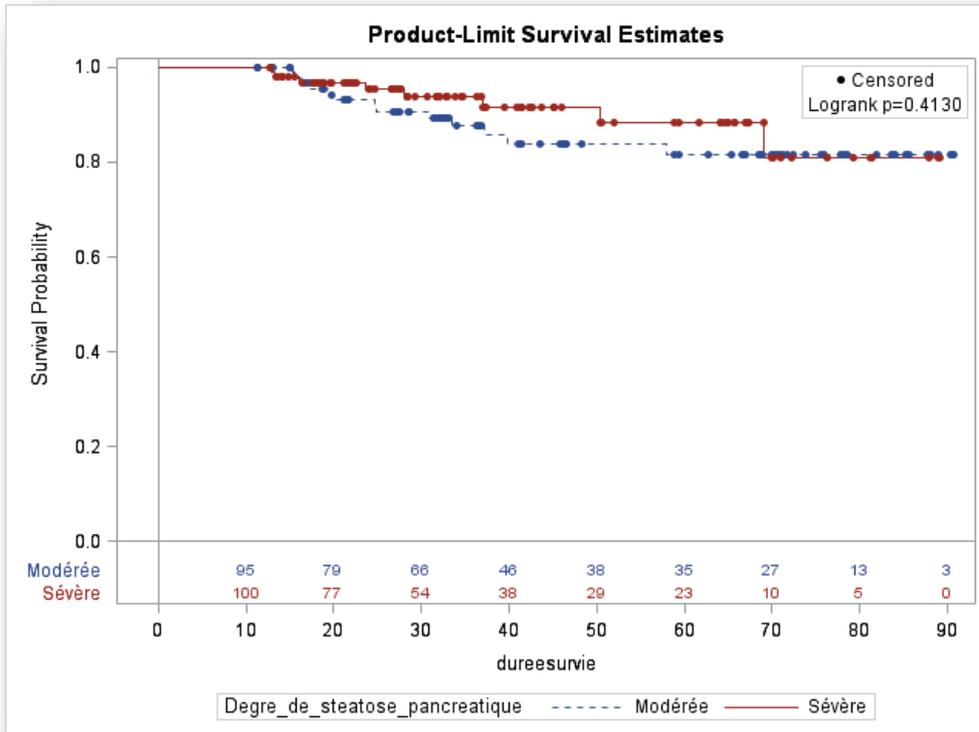
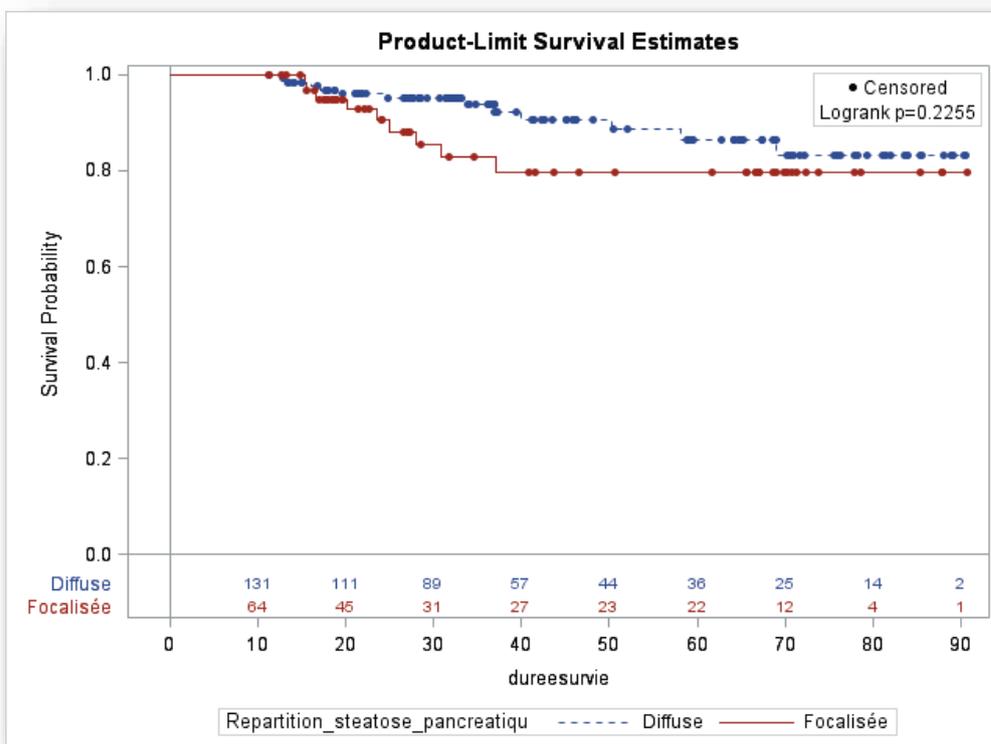


Figure 7 : Courbe de survie globale en fonction de la répartition de la stéatose



Discussion

Il s'agit de la première étude française étudiant la signification de la stéatose pancréatique découverte par écho-endoscopie sur l'évolution des paramètres métaboliques au cours d'un suivi moyen significatif (plus de 3,5 ans). C'est également la première qui ait tenté de mettre en évidence l'association entre la stéatose pancréatique et l'apparition d'un événement cardiovasculaire. Cette étude confirme la présence d'une association entre stéatose pancréatique (modérée) et la survenue d'un diabète. Ces données avaient déjà été observées dans deux études chinoises, une première, étude de type cas témoins regroupant 8 000 patients, avait retrouvé une association indépendante pour l'apparition d'un diabète (OR = 1,47 [IC 95% 1,19-1,80]) par rapport au groupe contrôle[22]. De même, une deuxième étude transversale retrouvait une stéatose mesurée par IRM significativement plus importante chez 70 patients diabétiques de type 2 contre 30 témoins non malades ($p < 0,05$)[29]. Dans notre population de patients avec stéatose pancréatique, les sujets masculins présentent environ quatre fois plus de risques d'apparition d'un événement cardiovasculaire ou d'un syndrome métabolique par rapport aux femmes. Même s'il s'agit d'une population très sélectionnée, ce chiffre est supérieur aux risques en population générale. En effet, dans la littérature, cette différence semble moins importante. Pour exemple, les participants de la « Framingham Heart Study » avec un syndrome métabolique présentaient un risque relatif ajusté en fonction de l'âge de 2,8 pour les hommes et de 2,25 pour les femmes après 8 ans de suivi[30–33]. De plus, il a été mis en évidence dans notre cohorte une mortalité 5 fois plus importante chez des patients présentant une hypertriglycéridémie. Si ce chiffre semble beaucoup plus important qu'en population générale, plusieurs études ont montré un risque indépendant de mortalité toute cause confondue comme l'étude prospective danoise de Nordestgaard et al.[34] sur 14 000 individus suivis pendant 26 ans observant un hazard ratio ajusté (HRa) de 1,4 pour les hommes et 1,3 pour les femmes pour un taux de triglycérides entre 0,9 et 1,8g/L[35]. Sur ces éléments, il semblerait justifié de réaliser un monitoring renforcé du taux de triglycérides et de préconiser une surveillance avec prise en charge plus agressive des troubles métaboliques chez les hommes présentant une stéatose pancréatique.

Toutefois, cette étude rétrospective n'a pas permis de mettre en évidence de relation entre un évènement métabolique et le degré de stéatose pancréatique évalué par écho-endoscopie sur une cohorte de patients suivis pendant plus d'un an. La répartition ne semble pas non plus pas influencer l'apparition d'un décès, d'un événement cardiovasculaire, d'un élément du syndrome métabolique ou l'apparition d'un diabète. Le sexe masculin et la consommation de tabac sont associés à une

augmentation du risque d'apparition d'un événement métabolique dans cette cohorte. Ces résultats doivent être nuancés par différents points.

Tout d'abord, le critère de jugement principal basé sur l'apparition d'un événement cardiovasculaire et un syndrome métabolique était probablement trop ambitieux. En effet, si plusieurs études ont observé une relation entre la stéatose pancréatique, l'IMC, le syndrome métabolique, ou encore, la stéatose hépatique, aucune relation entre la stéatose pancréatique et l'apparition d'un événement cardiovasculaire n'a été mise en évidence à ce jour ; un prédiabète et un diabète de type 2 sont également discutés [21,22,36,37]. Les mécanismes physiopathologiques pourraient être une lipotoxicité entraînant une altération jusqu'à l'apoptose des cellules bêta pancréatiques[38,39] et l'induction d'une insulino-résistance[40]. En revanche, seules deux études ont mis en évidence une association entre la maladie athéromateuse infraclinique et la stéatose pancréatique mais cette dernière était toujours associée à d'autres paramètres métaboliques comme un diabète ou une stéatose hépatique. La première étude rétrospective réalisée par Kim et al. [41] a révélé que la stéatose pancréatique était un facteur de risque d'athérosclérose carotidienne chez les patients avec un diabète de type 2 (OR de 3,1 (IC à 95% 1,2-8,1). Plus récemment, une seconde étude cas témoins menée sur 100 patients ayant une stéatose hépatique, a montré une association entre l'épaisseur intima/média carotidienne mesurée par échographie doppler et le degré de stéatose pancréatique diagnostiquée par échographie abdominale. Cette association n'était présente qu'en analyse univariée montrant une nouvelle fois l'intrication étroite avec les autres facteurs de risques d'apparition d'une pathologie cardiovasculaire[42]. De plus, le délai de suivi de notre étude était probablement trop court (3,5 ans) et la population insuffisante (n=196) pour permettre la mise en évidence d'un événement cardiovasculaire. Classiquement le risque cardio vasculaire est évalué grâce à des cohortes prospectives de plusieurs milliers de patients avec un suivi minimum de 5 à 10 ans [43,44].

Les critères d'inclusion et d'exclusion ont pu également entraîner un biais de sélection. L'étude a inclus tous les patients y compris ceux présentant un cancer digestif et excluait ceux porteurs de pancréatite chronique.

Premièrement, l'inclusion de patients atteints de cancer digestifs a pu biaiser les paramètres métaboliques, notamment par la présence de dénutrition. En effet, l'étude retrouvait 22 patients atteints de cancers digestifs avec un fort amaigrissement initial et le travail transversal multicentrique réalisé par Hébuterne et al.[45] sur 1 903 patients a confirmé que presque la moitié des patients atteints de cancer digestifs étaient dénutris (2/3 des patients en cas de cancer pancréatique, le plus présent dans notre étude). Néanmoins, dans l'étude de Sepe et al.[36] malgré l'inclusion de patients

atteints de cancer, les résultats sont demeurés significatifs en termes d'association entre la stéatose pancréatique et l'IMC.

Deuxièmement, dans notre étude les patients présentant une pancréatite chronique selon la classification de Rosemont étaient exclus, car la présence de stries et de foyers hyper échogènes ainsi qu'un aspect en rayon de miel hétérogène du parenchyme pancréatique peuvent rendre l'interprétation difficile entre la présence d'une stéatose pancréatique et un état débutant de pancréatite chronique même si ces deux pathologies peuvent être associées[46].

Enfin, la population étudiée est une population très sélectionnée issue d'un centre de soin tertiaire pour la réalisation d'une écho-endoscopie digestive haute dans le cadre d'une pathologie œsogastrique ou bilio-pancréatique ne permettant pas de généraliser ces résultats.

Une autre limite pourrait relever de la définition de la stéatose pancréatique. Aucune classification écho-endoscopique consensuelle n'est à ce jour admise pour celle-ci et seulement cinq publications ont étudié la stéatose pancréatique en écho-endoscopie. La seule étude prospective réalisée par Sepe et al.[36] sur 250 patients avait proposé un système de classement écho endoscopique de l'échogénicité du pancréas en quatre grades, adaptée de l'évaluation échographique simple pancréatique[47] en utilisant la clarté du parenchyme pancréatique et la délimitation des canaux pancréatiques, en plus de l'échogénicité comparative. Le choix dans notre étude de proposer une évaluation de la sévérité en fonction de l'aspect du parenchyme pancréatique et de la localisation aurait pu être une bonne alternative plus simple et probablement reproductible. C'est ainsi que l'association paradoxale entre stéatose jugée « modérée » en écho-endoscopie et apparition d'un diabète, pourrait s'expliquer par des critères définitionnels incorrects. Malheureusement, il est impossible de s'appuyer sur de quelconques données étudiant les corrélations écho endoscopiques et anatomopathologiques, car pour des raisons éthiques évidentes les ponctions biopsies pancréatiques ne sont pas réalisées en routine pour une pathologie bénigne. Une étude de cette corrélation chez des malades bénéficiant de chirurgie pancréatique et ayant eu au préalable une écho-endoscopie évaluant la présence de cette stéatose pourrait être pertinente.

Enfin, le caractère rétrospectif de cette étude a entraîné des biais d'informations et de mémorisations pouvant induire une imprécision sur les données les plus anciennes.

Pour conclure, dans cette étude, une évaluation écho-endoscopique en fonction du degré d'intensité et de la répartition de la stéatose pancréatique n'est pas corrélée à l'apparition d'un évènement métabolique chez des patients ne présentant pas de pancréatite chronique. La présence de stéatose est toutefois associée à un sur risque de diabète et les sujets de sexe masculin avec un taux de triglycérides élevés et stéatose pancréatique présentent un risque de mortalité notamment d'origine cardio-vasculaire significativement élevé. Cette donnée est donc à prendre en compte dans la prise en charge et le suivi de ces malades. Cependant, après avoir validé les critères écho-endoscopiques de stéatose pancréatique, seule une étude de cohorte prospective contre témoins appariées sur l'âge, le sexe, les facteurs de risque métabolique avec un échantillon de patients suffisant et une durée de suivi supérieure à 5 ans pourrait répondre à cette question de manière formelle.

Bibliographie

- 1 OECD (2017), OECD Health Statistics 2017 (Forthcoming in June 2017)., www.oecd.org/health/health-data.htm. Obesity-Update-2017.pdf.
- 2 The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *New England Journal of Medicine* 2017;**377**:13–27. doi:10.1056/NEJMoa1614362
- 3 Singh GM, Danaei G, Farzadfar F, *et al.* The Age-Specific Quantitative Effects of Metabolic Risk Factors on Cardiovascular Diseases and Diabetes: A Pooled Analysis. *PLoS ONE* 2013;**8**:e65174. doi:10.1371/journal.pone.0065174
- 4 Collaboration ERF. Separate and combined associations of body-mass index and abdominal adiposity with cardiovascular disease: collaborative analysis of 58 prospective studies. *The Lancet* 2011;**377**:1085–1095.
- 5 Britton KA, Fox CS. Ectopic Fat Depots and Cardiovascular Disease. *Circulation* 2011;**124**:e837–41. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.077602
- 6 Kotronen A, Yki-Jarvinen H. Fatty Liver: A Novel Component of the Metabolic Syndrome. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2007;**28**:27–38. doi:10.1161/ATVBAHA.107.147538
- 7 Goossens GH. The role of adipose tissue dysfunction in the pathogenesis of obesity-related insulin resistance. *Physiol Behav* 2008;**94**:206–18. doi:10.1016/j.physbeh.2007.10.010
- 8 Ogilvie RF. The islands of Langerhans in 19 cases of obesity. *The Journal of Pathology and Bacteriology* 1933;**37**:473–481.
- 9 Smits MM, van Geenen EJM. The clinical significance of pancreatic steatosis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology* 2011;**8**:169–77. doi:10.1038/nrgastro.2011.4
- 10 Majumder S, Philip NA, Takahashi N, *et al.* Fatty Pancreas: Should We Be Concerned? *Pancreas* 2017;**46**:1251–8. doi:10.1097/MPA.0000000000000941
- 11 Khoury T, Asombang AW, Berzin TM, *et al.* The Clinical Implications of Fatty Pancreas: A Concise Review. *Digestive Diseases and Sciences* 2017;**62**:2658–67. doi:10.1007/s10620-017-4700-1
- 12 Rebours V, Gaujoux S, d'Assignies G, *et al.* Obesity and fatty pancreatic infiltration are risk factors for pancreatic precancerous lesions (PanIN). *Clinical Cancer Research* 2015;:clincanres–2385.
- 13 Zhou J, Li M-L, Zhang D-D, *et al.* The correlation between pancreatic steatosis and metabolic syndrome in a Chinese population. *Pancreatology* 2016;**16**:578–83. doi:10.1016/j.pan.2016.03.008
- 14 Lesmana CRA, Pakasi LS, Inggriani S, *et al.* Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Pancreas Disease (NAFPD) and its risk factors among adult medical check-up patients in a private hospital: a large cross sectional study. *BMC Gastroenterology* 2015;**15**. doi:10.1186/s12876-015-0404-1
- 15 Singh RG, Yoon HD, Wu LM, *et al.* Ectopic fat accumulation in the pancreas and its clinical relevance: A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Metabolism* 2017;**69**:1–13. doi:10.1016/j.metabol.2016.12.012

- 16 Lim S, Bae JH, Chun EJ, *et al.* Differences in pancreatic volume, fat content, and fat density measured by multidetector-row computed tomography according to the duration of diabetes. *Acta Diabetologica* 2014;**51**:739–48. doi:10.1007/s00592-014-0581-3
- 17 Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, *et al.* Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clinical Anatomy* 2007;**20**:933–42. doi:10.1002/ca.20543
- 18 Dixon WT. Simple proton spectroscopic imaging. *Radiology* 1984;**153**:189–94. doi:10.1148/radiology.153.1.6089263
- 19 Giday SA, Ashiny Z, Naab T, *et al.* Frequency of Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Degree of Hepatic Steatosis in African-American Patients. *JOURNAL OF THE NATIONAL MEDICAL ASSOCIATION*;3.
- 20 Al-Haddad M, Khashab M, Zyromski N, *et al.* Risk factors for hyperechogenic pancreas on endoscopic ultrasound: a case-control study. *Pancreas* 2009;**38**:672–675.
- 21 Lee JS, Kim SH, Jun DW, *et al.* Clinical implications of fatty pancreas: Correlations between fatty pancreas and metabolic syndrome. *World Journal of Gastroenterology* 2009;**15**:1869. doi:10.3748/wjg.15.1869
- 22 Wang C-Y, Ou H-Y, Chen M-F, *et al.* Enigmatic Ectopic Fat: Prevalence of Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Its Associated Factors in a Chinese Population. *Journal of the American Heart Association* 2014;**3**:e000297.
- 23 Giovannini M. The place of endoscopic ultrasound in bilio-pancreatic pathology. *Gastroentérologie Clinique et Biologique* 2010;**34**:436–45. doi:10.1016/j.gcb.2010.05.004
- 24 Lee LS, Andersen DK, Ashida R, *et al.* Endoscopic Ultrasound and Related Technologies for the Diagnosis and Treatment of Pancreatic Disease - Research Gaps and Opportunities: Summary of a National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Workshop. *Pancreas* 2017;**46**:1242–50. doi:10.1097/MPA.0000000000000936
- 25 Fujii-Lau LL, Levy MJ. The Role of Endoscopic Ultrasound in the Diagnosis of Autoimmune Pancreatitis. *Gastrointestinal Endoscopy Clinics of North America* 2017;**27**:643–55. doi:10.1016/j.giec.2017.06.005
- 26 Catalano MF, Sahai A, Levy M, *et al.* EUS-based criteria for the diagnosis of chronic pancreatitis: the Rosemont classification. *Gastrointestinal Endoscopy* 2009;**69**:1251–61. doi:10.1016/j.gie.2008.07.043
- 27 Aubin PH-J, Gillet C, Rigaud A. Mésusage de l'alcool dépistage, diagnostic et traitement. *Alcoologie et Addictologie* 2015;**37**:5–84.
- 28 Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the Metabolic Syndrome: A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;**120**:1640–5. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644

- 29 Chai J, Liu P, Jin E, *et al.* MRI chemical shift imaging of the fat content of the pancreas and liver of patients with type 2 diabetes mellitus. *Experimental and Therapeutic Medicine* 2016;**11**:476–80. doi:10.3892/etm.2015.2925
- 30 Samson SL, Garber AJ. Metabolic Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 2014;**43**:1–23. doi:10.1016/j.ecl.2013.09.009
- 31 Wilson PWF, Meigs JB. Cardiometabolic risk: a Framingham perspective. *International Journal of Obesity* 2008;**32**:S17–20. doi:10.1038/ijo.2008.30
- 32 Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet* 2005;**365**:1415–28. doi:10.1016/S0140-6736(05)66378-7
- 33 Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, *et al.* Prevalence of the Metabolic Syndrome and Its Relation to All-Cause and Cardiovascular Mortality in Nondiabetic European Men and Women. *Arch Intern Med* 2004;**164**:1066–76. doi:10.1001/archinte.164.10.1066
- 34 Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, *et al.* Nonfasting Triglycerides and Risk of Myocardial Infarction, Ischemic Heart Disease, and Death in Men and Women. *JAMA* 2007;**298**:299. doi:10.1001/jama.298.3.299
- 35 Nordestgaard BG, Varbo A. Triglycerides and cardiovascular disease. *The Lancet* 2014;**384**:626–35. doi:10.1016/S0140-6736(14)61177-6
- 36 Sepe PS, Ohri A, Sanaka S, *et al.* A prospective evaluation of fatty pancreas by using EUS. *Gastrointestinal Endoscopy* 2011;**73**:987–93. doi:10.1016/j.gie.2011.01.015
- 37 Ou H-Y, Wang C-Y, Yang Y-C, *et al.* The Association between Nonalcoholic Fatty Pancreas Disease and Diabetes. *PLoS ONE* 2013;**8**:e62561. doi:10.1371/journal.pone.0062561
- 38 van Raalte DH, van der Zijl NJ, Diamant M. Pancreatic steatosis in humans: cause or marker of lipotoxicity?: *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* 2010;**13**:478–85. doi:10.1097/MCO.0b013e32833aa1ef
- 39 Heni M, Machann J, Staiger H, *et al.* Pancreatic fat is negatively associated with insulin secretion in individuals with impaired fasting glucose and/or impaired glucose tolerance: a nuclear magnetic resonance study. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews* 2010;**26**:200–5. doi:10.1002/dmrr.1073
- 40 Della Corte C, Mosca A, Majo F, *et al.* Nonalcoholic fatty pancreas disease and Nonalcoholic fatty liver disease: more than ectopic fat. *Clinical Endocrinology* 2015;**83**:656–62. doi:10.1111/cen.12862
- 41 Kim MK, Chun HJ, Park JH, *et al.* The association between ectopic fat in the pancreas and subclinical atherosclerosis in type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2014;**106**:590–6. doi:10.1016/j.diabres.2014.09.005
- 42 Ozturk K, Dogan T, Celikkanat S, *et al.* The association of fatty pancreas with subclinical atherosclerosis in nonalcoholic fatty liver disease: *European Journal of Gastroenterology & Hepatology* 2018;**30**:411–7. doi:10.1097/MEG.0000000000001059
- 43 Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease: The Framingham Study. *JAMA* 1979;**241**:2035. doi:10.1001/jama.1979.03290450033020

- 44 Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, *et al.* Follow-up of Glycemic Control and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *New England Journal of Medicine* 2015;**372**:2197–206. doi:10.1056/NEJMoa1414266
- 45 Hébuterne X, Lemarié E, Michallet M, *et al.* Prevalence of Malnutrition and Current Use of Nutrition Support in Patients With Cancer. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2014;**38**:196–204. doi:10.1177/0148607113502674
- 46 Suda K, Takase M, Takei K, *et al.* Histopathologic and Immunohistochemical Studies on the Mechanism of Interlobular Fibrosis of the Pancreas. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* 2000;**124**:1302–5. doi:10.1043/0003-9985(2000)124<1302:HAISOT>2.0.CO;2
- 47 Marks WM, Filly RA, Callen PW. Ultrasonic evaluation of normal pancreatic echogenicity and its relationship to fat deposition. *Radiology* 1980;**137**:475–9. doi:10.1148/radiology.137.2.7433680

Liste des abréviations

AAA : Anévrisme de l'Aorte Abdominale

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

DDN : Date des Dernières Nouvelles

EM : Evènement Métabolique

ECM : Evènement Cardiovasculaire Majeur

HDL : High Density Lipoprotein

HRa : Hazard Ratio ajusté

HTA : Hyper-Tension Artérielle

IC : Intervalle de Confiance

IDM : Infarctus Du Myocarde

IMC : Indice de Masse Corporelle

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NAFLD : Non Alcoholic Fatty Liver Disease

NASH : Non Alcoholic Stéato Hépatitis

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

OR : Odd Ratio

SD : Standard Deviation

SM : Syndrome Métabolique

Résumé

Introduction :

La croissance constante de l'obésité est un enjeu de santé publique et ses conséquences métaboliques seraient associées à une infiltration de tissus adipeux au sein des organes profonds comme le foie, le cœur, le pancréas. Cette dernière, la stéatose pancréatique est beaucoup moins connue et étudiée que son homologue hépatique de part une accessibilité d'exploration plus difficile. L'objectif de cette étude était de déterminer la signification notamment métabolique de la découverte d'une stéatose lors d'un examen écho-endoscopique en fonction de sa localisation et de son niveau de sévérité

Matériel et méthode :

Il s'agissait d'une étude rétrospective monocentrique non comparative, colligée prospectivement réalisée au CHU de Nice. Tous les patients adultes, hors pancréatite chronique avec diagnostic écho-endoscopique de stéatose pancréatique étaient inclus. Les données initiales démographiques, la consommation de tabac, d'alcool, glycémie, triglycéridémie, taux de HDL cholestérol, et les comorbidités cardio métaboliques, la présence d'une stéatose hépatique, niveau et degré de stéatose pancréatique étaient recueillis sur la base des dossiers médicaux et appels auprès des patients. Un nouveau recueil était réalisé en fin de suivi. Le critère de jugement principal était l'apparition d'un « événement métabolique » (EM), défini comme l'apparition d'un syndrome métabolique (SM) et/ou l'apparition d'un événement cardiovasculaire majeur (ECM) au cours d'un suivi supérieur à un an.

Résultats :

196 patients ont été inclus et analysés aux cours du suivi. 30 patients ont présenté un événement métabolique. Les facteurs associés en univarié à l'apparition d'un EM étaient le sexe masculin ($p=0,02$), et la consommation de tabac ($p=0,020$). En multivariée seul le sexe est confirmé comme facteur prédictif d'un événement métabolique (OR : 4,05 [IC95 1,67-9,79]). Aucune association significative entre le degré ou la répartition de la stéatose pancréatique et un EM, n'a été retrouvée ($p=0,364$; $p=0,452$). La stéatose pancréatique modérée était statistiquement associée à l'apparition d'un diabète ($p=0,025$). Une analyse de survie a retrouvé un taux de triglycérides supérieur à 1,5 g/L comme facteur prédictif significatif de décès prématuré, toutes causes confondues dans cette cohorte sélectionnée (OR 5,24 [1,35-20,32], $p=0,007$).

Conclusion :

L'évaluation écho-endoscopique en fonction du degré d'intensité et de la répartition de la stéatose pancréatique n'est pas corrélée à l'apparition d'un événement métabolique chez des patients ne présentant pas de pancréatite chronique.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.