

Pathogenie des pancréatites chroniques

H. SARLES, MD, J.P. BERNARD, MD

RESUME: Les travaux du groupe de Marseille ont permis d'individualiser: des pancréatites aiguës qui sont un groupe de lésions secondaires des causes soit extrapancréatiques (par exemple la lithiase biliaire) soit intrapancréatiques (complicant par exemple les pancréatites chroniques); et des pancréatites chroniques qui sont un groupe de maladies au sein duquel on peut déjà séparer des pancréatites obstructives dues à un obstacle sur les voies pancréatiques pré-existant à la maladie (cancer, cicatrice, etc) et des pancréatites chroniques calcifiantes, de beaucoup les plus fréquentes. Celles ci sont en réalité une lithiase pancréatique due à un double phénomène, d'abord microscopique puis macroscopique: précipitation de carbonate de calcium et précipitation d'un fragment dégradé d'une molécule sécrétoire nouvellement découverte, la PSP (protéine stabilisatrice du pancréas). Cette famille de glycoprotéines dont la séquence en acides aminés est actuellement connue est synthétisée par la cellule acineuse du pancréas et sa synthèse diminuée dans les pancréatites chroniques calcifiantes. La forme sécrétoire de PSP prévient la formation de cristaux de sels de calcium dans le suc pancréatique qui est normalement sursaturé en calcium. Bien que les lésions et les modifications de la PSP soient semblables dans toutes les formes de pancréatite calcifiante, il existe plusieurs étiologies: alcoolique, tropicale, hypercalcémie, héréditaire et idiopathique. L'alcool agit sur la sécrétion pancréatique par des mécanismes divers, essentiellement une hypersécrétion de protéines (enzymes) due à un réflexe long cholinergique empruntant le nerf vague. L'alcoolisme est généralement associé à des régimes hyperprotéidiques et soit hyper-, hypolipidiques qui sont autant de facteurs de risque. L'hypercalcémie augmente également la sécrétion de protéines enzymatiques. La forme tropicale ne paraît être liée ni à la consommation de manioc ou cassava, ni au Kwashiorkor mais s'observe dans des zones où l'ensemble de la population est soumise à un régime pauvre en protéides et en lipides. Ces facteurs étiologiques n'agissent que sur des sujets prédisposés. Il est possible que la prédisposition soit une baisse de la biosynthèse ou une synthèse anormale de PSP. *Can J Gastroenterol* 1988;2(4):159-64

Mots Clés: Lithiase pancréatique, Pancréatite chronique, Pancreatic stone protein, Pathogénie

Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Unité de Recherches de Physiologie et Pathologie Digestives

Correspondence and reprints: Dr Henri Sarles, Inserum U 31 - 46, Boulevard de la Gaye, 13258 Marseille, Cedex 09, France

Received for publication May 25, 1988. Accepted September 2, 1988

B IEN QUE L'ON AIT PU SOUTENIR QUE pancréatites aiguës et chroniques étaient des stades différents d'une même maladie, la pancréatite récurrente, la répétition des premières étant la cause des secondes (1) des travaux expérimentaux ont montré que les lésions des pancréatites aiguës guérissaient sans séquelle après un court stade réversible de fibrose (2-5). D'ailleurs l'âge des malades atteints de la cause présumée, la pancréatite aiguë, est de 13 ans plus élevé que celui de la conséquence présumée, la pancréatite chronique, et les circonstances étiologiques des deux affections sont différentes (6). Ceci est à la base des deux classifications de Marseille (7,8) séparant pancréatites aiguës et chroniques comme le faisaient déjà des ouvrages classiques (9).

Les pancréatites aiguës sont définies non pas comme des maladies mais comme un groupe de lésions anatomiques: oedème, nécrose, nécrose hémorragique, nécrose graisseuse, souvent secondaires à une affection extrapancréatique telle que lithiase biliaire, mais souvent aussi complication d'une maladie pancréatique chronique telle que cancer ou pancréatite chronique. Quand leurs causes persistent, les pancréatites aiguës peuvent récidiver, ce qui n'empêche qu'elles guériront sans séquelle si la

cause première, par exemple une lithiase biliaire, est finalement traitée avec succès.

Les pancréatites chroniques sont caractérisées par une destruction définitive du parenchyme, remplacé par de la fibrose. Quelque soient leurs formes et surtout au début de leur évolution, elles se compliquent fréquemment de poussées de pancréatite aiguë qui tendent à disparaître quand l'insuffisance sécrétoire s'est installée (10-12). Plusieurs formes de pancréatite chronique, distinctes par leurs lésions et leurs étiologies peuvent être séparées (8, 13-16).

La pancréatite obstructive est due à une occlusion du canal pancréatique ou de ses branches préexistant à la pancréatite : tumeurs, cicatrices fibreuses de pseudokystes nécrotiques, anomalies anatomiques, etc. Les lésions y sont diffuses dans les territoires occlus, l'épithélium des canaux est relativement préservé, les calculs pancréatiques ne se voient pas, les précipités protéiques sont rares.

La pancréatite chronique calcifiante est de loin la forme la plus fréquente, représentant plus de 95% des pancréatites chroniques. Bien qu'ayant des causes variées (formes alcoolique, juvénile tropicale, héréditaire, hypercalcémique, idiopathique), ses lésions sont communes aux diverses étiologies (13, 15, 16) et elles sont caractérisées par : leur distribution bigarée : des lobules ou groupes de lobules et les canaux qui les drainent étant atteints à des degrés différents des lobules voisins, de l'état normal à la destruction complète. Les lésions des canaux sont considérables : atrophie de l'épithélium ; sténose cicatricielle avec formation de kystes par rétention ; déformation. Les canaux contiennent des précipités protéiques qui vont plus tard se charger de calcium pour former les calculs visibles sur les clichés sans préparation, en général après quelques années d'évolution (10-12). Il existe une infiltration inflammatoire périnerveuse dans la fibrose. Une étude morphométrique ultrastructurale des cellules acineuses et canalaire (17) a montré que la première lésion de la maladie, alors même que cellules canalaire et acineuses ne présentaient pas encore de lésions était la formation dans les canaux de précipités protéiques

éosinophiles. Toutes les transitions existent entre précipités protéiques et calculs (vulgairement appelés calcifications) (15, 18-20).

La pancréatite chronique calcifiante, la plus fréquente des maladies inflammatoires chroniques du pancréas est donc une lithiase, plus voisine de la lithiase rénale que de la cirrhose alcoolique du foie. Comme cette affection reconnaît des lésions communes et des causes différentes, elle doit être la conséquence de mécanismes communs à toutes les formes auxquels se surajoutent des mécanismes particuliers à chaque forme étiologique.

MECANISMES COMMUNS

Les précipités protéiques à l'origine de la maladie sont essentiellement constitués d'un matériel protéique sous forme de fibrilles (20, 21). Les calculs adultes contiennent des sels de calcium, surtout carbonate, sous forme de calcite et un matériel protéique minoritaire (22) également sous forme de fibrilles (18-20). Les études morphologiques suggèrent que les calculs naissent des précipités protéiques par déposition de calcite et d'un réseau de fibrilles (18, 19).

Le matériel protéique des précipités (23) et des calculs (22) est semblable, c'est une petite protéine isolée dans notre laboratoire, la pancreatic stone protein ou protéine stabilisatrice du pancréas (PSP) à laquelle se surajoute dans les calculs un polysaccharide non identifié (22). Nous avons montré que cette composition était identique dans la forme alcoolique, la forme idiopathique et la forme juvénile tropicale de l'Inde (24). Dans la plupart des calculs, les sels de calcium représentent au moins 95% du poids du calcul et sont associés à de petites quantités de PSP soluble, mais nous avons observé chez une femme non alcoolique des calculs géants (2 cm) composés de calcite pur sans PSP (25). A l'inverse, il existe des calculs transparents composés uniquement d'une forme insoluble, probablement dégradée de PSP, qui peut d'ailleurs plus tardivement se recouvrir de calcium. La maladie pose donc deux problèmes, la précipitation du calcium et la précipitation des protéines. Tous deux sont dominés par la PSP.

Précipitation du calcium : Le suc pancréatique est saturé en calcium (26), c'est à dire que la question de la lithogénèse est plus pourquoi le calcium ne précipite pas chez les sujets normaux que comment il précipite dans la pancréatite chronique calcifiante. Ceci oblige à faire l'hypothèse de l'existence dans le suc normal d'un ou plusieurs stabilisateurs prévenant la précipitation dans des solutions sursaturées. La PSP est probablement le ou l'un de ces stabilisateurs. Cette molécule est présente dans le suc normal sous forme d'un groupe de protéines de poids moléculaire 15 000 à 19 000 (27). La molécule sécrétée par la cellule acineuse est probablement la plus lourde. Elle est glycosylée. Elle est synthétisée sous forme d'une seule chaîne d'acides aminés dans le réticulum endoplasmique de la cellule acineuse qui contient un RNA messager spécifique de la PSP (28). Elle est concentrée comme les enzymes dans les grains de zymogène (29).

Dans le suc pancréatique, les quatre formes les plus lourdes sont hydrolysées par la trypsine (30) en une forme plus légère, la PSP-S1, insoluble aux pH physiologiques, non active sur la cristallisation du calcium et dont la séquence complète en acides aminés a été publiée. C'est un polypeptide de 133 acides aminés (31). Cette séquence n'a d'homologies avec aucune autre protéine connue, en particulier aucune enzyme pancréatique (27). La PSP extraite des calculs a probablement la même longueur de chaîne et la même séquence d'acides aminés que la PSP-S1, mais elle est soluble et prévient la cristallisation d'une solution saturée de carbonate de calcium : quand on ajoute une solution de CaCl_2 à un mélange de NaCO_3H et de différents ions dont la concentration reproduit la composition ionique d'un suc pancréatique normal, après un délai de 2 à 3 min, (temps de nucléation), un précipité de CaCO_3 (calcite) se forme. Si des quantités adéquates de PSP sont ajoutées avant le CaCl_2 , aucun cristal ne précipite. Ajoutées en cours de précipitation, celle-ci s'arrête immédiatement. Des molécules de ce type, prévenant la cristallisation de sels de calcium sursaturés sont déjà connues : il en existe dans la salive (32) et l'urine (33). Elles agissent en bloquant

les sites de croissance des cristaux, ce qui explique qu'une forme de la PSP se trouve à l'état pur dans les calculs de calcite. La PSP existe dans le suc pancréatique de tous les mammifères étudiés dans notre laboratoire. Une forme dégradée, insoluble à pH 7, avait été découverte dans le pancréas de boeuf (34) puis d'homme (35) par Gross et collègues.

Mesurée par des techniques immunologiques utilisant des anticorps polyclonaux, immunodiffusion de Mancini (36), Elisa avec un anticorps monoclonal comme premier anticorps et un anticorps polyclonal comme deuxième anticorps (37), la PSP est constamment abaissée dans le suc pancréatique des malades atteints de pancréatite chronique calcifiante comparés à des témoins normaux. Ceci suggère qu'une diminution de la sécrétion de la PSP peut être responsable de la formation des calculs de calcite. On ne peut dire si cette baisse est due à un trouble congénital de la synthèse de la molécule (le cas d'absence complète de PSP (25) relève probablement de ce mécanisme), ou à la sécrétion d'une molécule incomplète (anomalie de la séquence d'acides-amino ou de la glycosylation). Il est peut-être probable qu'il s'agit d'une dénaturation dans le suc car la PSP est fortement diminuée dans les grains de zymogène des malades atteints de pancréatite chronique calcifiante comparés à des témoins (29).

Dès que l'épithélium canalaire est lésé, par le contact des précipités et des calculs, la membrane basale disparaît (38) puis la cellule canalaire s'atrophie (15) ce qui permet la transsudation des liquides interstitiels qui vont enrichir le suc en protéines sanguines (39) et en calcium (40). Cette augmentation de la sécrétion de calcium, secondaire aux premières lésions de la maladie, pourrait expliquer que les calculs se développent souvent rapidement au bout de quelques années d'évolution de la maladie (10,11).

Précipitation des protéines: Des études morphologiques statistiques (17) ont montré que la première lésion visible de la maladie était une précipitation de protéines et des études biochimiques (23) que ces précipités étaient formés d'une molécule dégradée, écourtée et insoluble à pH 7, correspondant apparemment à la PSP-S1.

L'hypothèse de la sécrétion pathologique par la cellule acineuse d'une forme anormale, moins active et moins soluble de PSP expliquerait ces faits. Elle est rien moins que prouvée. Elle est cependant compatible avec la constatation que si les dosages immunologiques de PSP avec des anticorps polyclonaux séparent bien des malades atteints de pancréatite chronique calcifiante, chez qui elle est diminuée, des normaux (36,37), un radioimmunoessai avec un anticorps monoclonal ne distingue pas normaux et pathologiques (37,41). Ces anticorps monoclonaux reconnaissent la PSP-S1, forme écourtée, insoluble et inactive de PSP.

FORMES ETIOLOGIQUES ET DISTRIBUTION GEOGRAPHIQUE

Dans les pays tempérés, Europe, zone tempérée d'Amérique, d'Afrique, Japon (42,43) la maladie affecte préférentiellement les buveurs d'alcool, gros mangeurs de protéides et de lipides, surtout des hommes chez qui elle débute en moyenne entre 30 et 45 ans. L'augmentation de la consommation d'alcool, de protéides et lipides dans la plupart des pays riches s'accompagne avec un délai de quelques années d'une augmentation de la fréquence de la PCC.

Dans certains pays tropicaux, la pancréatite chronique calcifiante apparaît chez des sujets jeunes (âge moyen 12 ans), non alcooliques et vivant dans des milieux où l'alimentation est pauvre en protéides et lipides (43) telle que l'Inde du Sud (45,46). Cette forme tropicale ou diabète pancréatique fibrocalculeux (46) se voit en Afrique au Zaïre (47) et au Nigeria (48,49), mais elle est absente ou exceptionnelle au Sénégal (50) et en Côte d'Ivoire (51), Ouganda (52), Natal (53), où existe la forme alcoolique. Quelques cas ont été décrits au Brésil où prédomine la forme alcoolique (54).

La pancréatite chronique calcifiante se voit chez 5-7% des malades atteints d'hypercalcémie par hyperparathyroïdie (55,56) ou d'autres causes (57). Il existe une forme héréditaire autosomale dominante à pénétrance variable touchant en général les enfants des deux sexes (58,59). On rencontre plus souvent que ne voudrait le hasard un à deux cas appa-

raissant à l'âge adulte dans la famille d'un malade atteint de pancréatite chronique calcifiante (6). Nous avons vu d'autre part qu'il existait des formes exceptionnelles: calculs de calcite pur en l'absence de PSP, calculs transparents de PSP dégradée. Ces formes se voient en général chez les femmes jeunes non alcooliques. Il est donc probable qu'il existe en réalité plusieurs formes de pancréatite chronique calcifiante.

PANCREATITE CHRONIQUE ALCOOLIQUE

Deux formes anatomiques de pancréatite alcoolique ont été décrites, la pancréatite chronique qui est de type calcifiant et la pancréatite aiguë. On admet généralement que la pancréatite aiguë alcoolique est une exacerbation du stade de début d'une pancréatite chronique; elle s'observe chez des alcooliques qui ont augmenté leur consommation (60) et le suivi de ces malades montre généralement qu'ils développent des calculs pancréatiques au bout de quelques années (61). Un travail récent (62) a conclu que certains cas de pancréatite aiguë alcoolique ne développaient pas de pancréatite chronique et guérissaient sans séquelle. A notre avis, ce travail prouve seulement que l'apparition de la pancréatite chronique se fait à des vitesses variables selon les malades et ne permet ni d'affirmer ni d'exclure l'existence de pancréatites aiguës alcooliques sans lendemain.

Relation statistique entre consommation d'alcool, de protéides et de lipides et risque de développer une pancréatite chronique calcifiante: Nous avons montré qu'il existait une relation linéaire entre le logarithme du risque de développer une pancréatite chronique et la consommation moyenne quotidienne d'alcool (63,64). Le risque chez les abstinents est plus faible que chez des sujets consommant de 1-20 g d'alcool par jour. Ceci signifie qu'il n'existe pas de seuil statistique de tolérance mais une infinité de seuils individuels depuis les pancréatites idiopathiques aux pancréatites des grands alcooliques, que seule une partie des humains peuvent faire une pancréatite alcoolique et qu'il doit exister une prédisposition, congénitale ou acquise. La

durée de consommation intervient également.

Il existe de plus une relation linéaire entre consommation de protéines et logarithme du risque, mais l'effet protéique est beaucoup plus faible que l'effet alcool. L'effet des graisses est plus complexe: risque minimum pour des régimes moyens (80-100g de lipides par jour) qui doivent donc être prescrits au malade, plus élevé pour les régimes hypolipidiques, maximum pour les régimes hyperlipidiques. L'effet des protéides, des lipides et de l'alcool sont additifs sur la logarithme du risque, c'est à dire qu'ils multiplient le risque.

Le tabac augmente probablement le risque (65,66).

Modifications du suc pancréatique dues à l'alcool: L'alcoolisme chronique augmente la concentration totale de protéines (surtout enzymes sécrétoires) du suc, diminue le pH, le bicarbonate et le citrate de même que la concentration de l'inhibiteur sécrétoire de trypsine et le rapport trypsinogène cationique/trypsinogène-anionique (67,68).

Mécanisme d'action de l'alcool: L'alcool est métabolisé par le pancréas (69) mais rien ne permet de dire que ce métabolisme joue un rôle dans la formation des lésions. La pancréatite alcoolique est avant tout une lithiase. Il n'existe pas actuellement non plus d'arguments permettant de penser ou de rejeter que l'action de l'alcool sur la sécrétion gastrique, le tonus du sphincter d'Oddi ou la libération de peptides hormonaux ni l'effet de l'acétaldéhyde jouent un rôle (67,68). Par contre, il paraît certain que chez le chien et probablement chez l'homme, la consommation aiguë d'alcool entraîne, selon la concentration de l'éthanol dans le sang, une inhibition ou une stimulation de la sécrétion pancréatique, portant surtout sur les protéines. Il s'agit de mécanismes réflexes, empruntant le nerf vague et comportant des synapses nicotiques et muscariniques (70). En cas de consommation chronique d'alcool pendant plusieurs mois ou années, le réflexe inhibiteur disparaît et s'installe un état d'hypersécrétion pancréatique d'origine très probablement cholinergique: augmentation du tonus cholinergique (67,68,71), responsable de l'hypersécrétion protéique. Celle-ci a

entre autre effet celui d'augmenter la viscosité du suc et crée ainsi un obstacle à l'écoulement.

PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE TROPICALE

Les études étiologiques mentionnées ci-dessus permettent de comparer la fréquence de la maladie selon l'alimentation dans divers pays tropicaux. Ces études (67,68) ne sont pas en faveur du rôle du kwashiorkor ni de la consommation de manioc qui avaient été suggérés. Les seuls facteurs paraissant statistiquement liés à la maladie sont la naissance et la vie dans une zone de malnutrition et le régime très pauvre en graisse. La carence protéique, si elle joue un rôle, ne paraît pas être un facteur suffisant. Une hypothèse récente, soulevée par des expériences sur le rat (72) est que la carence protéique de la mère agisse sur le pancréas de l'enfant en provoquant un état d'hypersécrétion persistant longtemps après le sevrage. A côté de la pancréatite calcifiante tropicale, existe dans certain pays tropicaux une insuffisance pancréatique latente touchant toute la population (73).

PANCREATITE CHRONIQUE CALCIFIANTE HYPERCALCEMIQUE

L'hypercalcémie comme l'alcoolique sécrète un suc pancréatique dont la concentration protéique est élevée au dessus des limites de la normale (74,75). Le mécanisme de cette hyperconcentration protéique est complexe: libération par le calcium de cholecystokinine (76), diminution de la sensibilité des cellules canalaire à la sécrétine (77), augmentation de la sensibilité des cellules acineuses aux cholinomimétiques et la CCK (78).

FACTEURS DE PREDISPOSITION

Tous les alcooliques, tous les sujets soumis à une hypercalcémie ou vivants dans des milieux d'endémie tropicale ne développent pas de pancréatite alcoolique. Il faut donc supposer une prédisposition. Il est probable que le risque d'avoir un cas de pancréatite chronique calcifiante dans la famille est plus grand chez un sujet atteint de la maladie

que dans la population générale (79). Un plus grand risque est associé avec le groupe sanguin O (80,81). Par contre, les travaux sur les groupes HLA n'ont fourni que des résultats contradictoires (68).

CONCLUSION

Comme celle de beaucoup de maladies, la connaissance de la pancréatite chronique a considérablement progressé: séparation d'avec les pancréatites aiguës dont l'évolution est très différente même si celles-ci récidivent; définition de formes distinctes présentant des lésions et des causes différentes; mise en évidence des facteurs de risque et surtout bases moléculaires nouvelles permettant de penser que les travaux vont se développer à une vitesse accélérée dans les mois et les années à venir.

REFERENCES

1. Comfort MS, Gambill EE, Baggenstoss AH. Chronic relapsing pancreatitis: A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. *Gastroenterology* 1946;6:239-85.
2. Odaira C, Berger Z, Iovanna J, Sarles H. Localized necrohemorrhagic pancreatitis in the rat after pancreatic interstitial trypsin injection. Regressive pseudo-chronic lesions. *Digestion* 1986;34:68-77.
3. Lechene de la Porte P, Iovanna J, Berger Z, Odaira C, Choux R, Sarles H. The cells of tubular complexes participate in the regeneration after acute pancreatitis. *Digestion* 1987;38:35.
4. Uscanga L, Kennedy RH, Choux R, Druguet M, Grimaud JA, Sarles H. Sequential connective matrix changes in experimental acute pancreatitis. An immunohistochemical and biochemical assessment in the rat. *Int J Pancreatol* 1987;2:33-45.
5. Elsasser HP, Adler G, Kern HF. Time course and cellular source of pancreatic regeneration following acute pancreatitis in the rat. *Pancreas* 1986;1:421-9.
6. Sarles H, Sarles JC, Camatte R. Observations on 205 confirmed cases of acute pancreatitis, recurring pancreatitis and chronic pancreatitis. *Gut* 1965;6:545-59.
7. Sarles H. Pancreatitis. Symposium in Marseille 1963. Karger ed. Basel, 1965.
8. Gyr K, Singer MV, Sarles H, eds. Pancreatitis, Concepts and Classification. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984.
9. Gruber GB. Bauschspeiheldrüse. In: *Handbuch der Speziellen Pathologischen Anatomie und Histologie*. Hencke F, Lubarsch D, eds. Berlin: Springer, 1929.

ABSTRACT: Studies from the Marseille group allowed differentiation of acute pancreatitis (a group of lesions secondary to either extra-pancreatic causes such as gallstones or to pancreatic diseases such as cancer and chronic pancreatitis), from chronic pancreatitis. Two forms of chronic pancreatitis are easily distinguished: obstructive pancreatitis secondary to pre-existing obstruction on pancreatic ducts (tumours, scars, etc); and the most frequent disease, chronic calcifying pancreatitis, which is a pancreatic lithiasis due to a double phenomenon. This double phenomenon is the precipitation of insoluble calcium salts and the precipitation of degraded fragments of a newly discovered secretory protein known as pancreatic stone protein (PSP). This family of glycoproteins, the amino acid sequence of which has been established, is synthesized by the pancreatic acinar cell and its biosynthesis is decreased in patients presenting with chronic calcifying pancreatitis. The secretory form of PSP prevents the formation of calcium salt crystals in the pancreatic juice which is normally supersaturated in calcium. Though the lesions and the secretory modifications of PSP are common to all forms of chronic calcifying pancreatitis, there are different etiological forms of the disease; alcoholic, tropical, hypercalcemic, hereditary and idiopathic. Alcohol consumption acts on pancreatic secretion by different mechanisms and is responsible for an increased secretion of secretory protein (enzymes) due to cholinergic, vagal reflexes sensitive to ethanol. Alcohol consumption is generally associated with protein rich and either fat rich or fat poor diets, both of which are risk factors. Hypercalcemia also increases the secretion of protein and the viscosity of pancreatic juice. The tropical form is not due, as previously suggested, to cassava, manioc consumption or Kwashiorkor, but it is endemic in populations submitted to fat poor, protein poor diets. These etiological factors only act on predisposed patients. This suggests that a low or abnormal biosynthesis of PSP is responsible for the predisposition.

10. Bernades P, Belghiti J, Athouel M, Mallardo N, Breil P, Fekete F. Histoire naturelle de la pancreatite chronique. Etude de 120 cas. *Gastroenterol Clin Biol* 1983;7:8-13.
11. Ammann RW, Akovbiantz A, Largiader F, Schueller G. Course and outcome of chronic pancreatitis. Longitudinal study of a mixed medical-surgical series of 245 patients. *Gastroenterology* 1984;86:820-8.
12. Ink O, Labayle D, Buffet C, Chaput JC, Etienne JP. Pancreatite chronique alcoolique: Relations de la douleur avec le sevrage et la chirurgie pancreatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1984;8:419-25.
13. Nakamura K, Sarles H, Payan H. Three-dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 1972;62:942-9.
14. Akao S, Bockman DE, Lechene de la Porte P, Sarles H. Three-dimensional pattern of ductuloacinar associations in normal and pathological human pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:661-8.
15. Payan H, Sarles H, Demirdjian M, Gauthier AP, Cros RC, Durbec JP. Study of the histological features of chronic pancreatitis by correspondence analysis. Identification... Entity. *Biomedicine* 1972;18:663-70.
16. Sahel J, Cros C, Durbec JP. Multicenter pathological study of chronic pancreatitis. Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:471-7.
17. Tasso E, Stemmelin N, Sarles H, Clop J. Comparative morphometric study of the human pancreas in its normal state and in primary chronic calcifying pancreatitis. *Biomedicine* 1973;18:134-44.
18. Harada H, Takeda M, Tanaka J, Miki H, Ochi K, Kimura I. The fine structure of pancreatic stones as shown by scanning electron microscopy and X-ray probe microanalyser. *Gastroenterol Jpn* 1983;18:530-7.
19. Bockman DE, Kennedy RH, Multigner L, de Caro A, Sarles H. Fine structure of the organic matrix of human pancreatic stones. *Pancreas* 1986;1:204-10.
20. Harada H, Ueda O, Yasuoka M. Scanning electron microscopic studies on protein plugs obtained from patients with chronic pancreatitis. *Gastroenterol Jpn* 1982;17:98-101.
21. Kern HF, Warshaw AL, Scheele GA. Fine structure of protein precipitations in acinar lumina of the normal human pancreas and in chronic pancreatitis. In: Gyr K, Singer MV, Sarles H, eds. *Pancreatitis. Concepts and Classification*. Amsterdam:ExcerptaMedica, 1984:101-5.
22. de Caro A, Lohse J, Sarles H. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem Biophys Res Commun* 1979;87:1176-82.
23. Guy O, Robles-Diaz G, Adrich Z, Sahel J, Sarles H. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 1983;84:102-7.
24. de Caro A, Multigner L, Pitchumoni CS, Geevarghese PJ. Identification of the pancreatic stone protein in stones from tropical Indian pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;88:1360. (Abst)
25. Sarles H, de Caro A, Multigner L, Martin E. Giant pancreatic stones in teetotal women due to absence of the 'stone protein'? *Lancet* 1982;ii:714-5.
26. Moore EW, Verine HJ. Pancreatic calcification and stone formation: A thermodynamic model of calcium in pancreatic juice. *Am J Physiol* 1987;252:707-18.
27. Montalto G, Bonicel J, Multigner L, Rovey M, Sarles H, de Caro A. Partial amino-acid sequence of human pancreatic stone protein. A novel pancreatic secretory protein. *Biochem J* 1986;238:227-32.
28. Giorgi D, Bernard JP, de Caro A. Pancreatic stone protein. Evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology* 1985;89:381-6.
29. Lechene de la Porte P, de Caro A, Lafont H, Sarles H. Immunocytochemical localization of pancreatic stone protein in the human digestive tract. *Pancreas* 1986;1:301-8.
30. Rouimi P, Bonicel J, Rovey M, de Caro A. Cleavage of the arg-ile bond in the native polypeptide chain of human pancreatic stone protein. *FEBS Lett* 1987;216:195-9.
31. de Caro A, Bonicel J, Rouimi P, de Caro J, Sarles H, Rovey M. Complete amino acid sequence of an immunoreactive form of human pancreatic stone protein isolated from pancreatic juice. *Eur J Biochem* 1987;168:201-7.
32. Hay DL, Moreno E, Schlesinger IH. Phosphoprotein inhibitors of calcium phosphate precipitation from salivary secretion. *Inorg Presp Biol Med* 1979;2:271-85.
33. Nagakawa Y, Abram U, Kerby FJ, Kaiser FT, Coe SL. Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urines. *J Biol Chem* 1983;258:1259-60.
34. Gross J, Brauer AW, Bringham RF, Corbett C, Margolies MN. An unusual bovine pancreatic protein exhibiting pH-dependent globule-fibril transformation and unique amino acid sequence. *Proc Nat Acad Sci USA* 1985;82:5627-31.
35. Gross J, Carison RI, Brauer AW, Margolies MN, Warshaw AL, Wands JR. Isolation, characterization and distribution of an usual pancreatic human secretory protein. *J Clin Invest* 1985;76:2225-6.
36. Multigner L, Sarles H, Lombardo D, de Caro A. Pancreatic stone protein. Implication in stone formation during

- the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology* 1985;89:387-91.
37. Provansal-Cheylan M, Mariani A, Dupuis P, Sarles H. Pancreatic juice and serum samples by enzyme linked immunosorbent assay and comparison with two other methods. *Digestion* 1987;38:53-4. (Abst) (In press)
 38. Kennedy RH, Bockman DE, Uscanga L, Choux R, Grimaud JA, Sarles H. Pancreatic extracellular matrix alterations in chronic pancreatitis. *Pancreas* 1987;2:61-72.
 39. Clemente F, Ribiero L, Figarella C, Sarles H. Albumine IGA et IGG dans le suc pancreatique humain normal chez l'adulte. *Clin Chim Acta* 1971;33:317-24.
 40. Gullo L, Sarles H, Mott CB, Tiscornia OM, Pauli AM, Pastor J. Pancreatic secretion of calcium in healthy subjects and various diseases of the pancreas. *Rendiconti Gastroenterol* 1974;6:35-44.
 41. Schmiegell WH, Burchert M, Kalthoff H. Pancreatic stone protein in serum of patients with pancreatitis. *Lancet* 1986;ii:686-7.
 42. Sarles H. An international survey of nutrition and pancreatitis. *Digestion* 1973;9:389-403.
 43. Sarles H, Cros RC, Bidart JM, International Group for the Study of Pancreatic Diseases. A multicenter inquiry into the etiology of pancreatic diseases. *Digestion* 1979;19:110-25.
 44. Geevarghese PJ. Calcific pancreatitis. Causes and mechanisms in the tropics compared with those in the subtropics. Bombay: Varghese Publishing House, 1986.
 45. Vakil RJ. Chronische pankreatitis in indien. *Leber Magen Darm* 1976;6:276-81.
 46. Mohan V. Diabetes in the tropics. In: Desfonzo RA, Alberti KGMM, Keen H, Limmeth P, eds. *International Text Book of Diabetes Mellitus*. John Pringley and Sons Publisher, 1988.
 47. Sonnet J, Brisbois P, Bastin JP. Chronic pancreatitis with calcification in congolese bantus. *Trop Geogr Med* 1960;18:97-113.
 48. Olurin EO, Oyinate, Olurin. Pancreatic calcification: A report of 45 cases. *Br Med J* 1969;4:534-9.
 49. Osuntokun BO. The neurology of non-alcoholic pancreatic diabetes mellitus in Nigerians. *J Neurol Sci* 1970;11:17-43.
 50. Carayon A, Onde M, Rousselet M. Evolution de la pathologie pancreatique de l'africain (a propos de 26 observations). *Bull Soc Med Afr* 1967;12:287-93.
 51. Saunier JF, Sarles H, Attia Y. Exocrine pancreatic function of children from the Ivory Coast compared to French children. Effect of kwashiorkor. *Dig Dis Sci* 1986;31:481-6.
 52. Shaper AG. Aetiology of chronic pancreatic fibrosis with calcification seen in Uganda. *Br Med J* 1964;1:1607-9.
 53. Moshal MG. A study of chronic pancreatitis in Natal. *Digestion* 1973;9:438-46.
 54. Dani R, Penna F, Nogueira CED. Etiology of chronic calcifying pancreatitis in Brazil: A report of 329 consecutive cases. *Int J Pancreatol* 1986;1:399-406.
 55. Mixer CG, Keyner WM, Cope O. Further experience with pancreatitis as a diagnosis due to hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 1962;266:265-72.
 56. Dubost C, Testart J, Choquart P, Kaswin R. Les pancreatites de l'hyperparathyroidie. *Gastroenterol Clin Biol* 1979;3:621-30.
 57. Izsak EM, Shike M, Roulet M, Jeejeebhoy KN. Pancreatitis in association with hypercalcemia in patients receiving total parental nutrition. *Gastroenterology* 1980;79:555-8.
 58. Comfort MW, Steinberg AG. Pedegree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952;21:54-63.
 59. Stafford RJ, Grand RJ. Hereditary disease of the exocrine pancreas. *Clin Gastroenterol* 1982;11:141-70.
 60. Kager L, Lindberg S, Agren S. Alcohol consumption and acute pancreatitis in men. *Scand J Gastroenterol* 1972;7:15.
 61. Gullo L, Durbec JP. Epidemiology of chronic pancreatitis. Alcohol and dietary habits. In: Gyr, KE, Singer MV, Sarles H, eds. *Pancreatitis, Concepts and Classification*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:371-6.
 62. Ammann RW, Buehler R, Bruehlmann W, Kehl D, Muench R, Stamm B. Acute (nonprogressive) alcoholic pancreatitis: Prospective longitudinal study of 114 patients with recurrent alcoholic pancreatitis. *Pancreas* 1986;1:195-203.
 63. Durbec JP, Sarles H. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol protein and lipid consumption. *Digestion* 1978;18:337-50.
 64. Durbec JP, Bidart JM, Sarles H. Interaction between alcohol and other foodstuffs. Epidemiological aspects. *Colloques Inserm* 1980;93:33-52.
 65. Yen S, Hsieh CC, Macmahon B. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Am J Epidemiol* 1982;116:407-14.
 66. Lowenfels AB, Zwemer FL, Jhangiani S, Pithumoni CS. Pancreatitis in a Native American Indian population. *Pancreas* 1987;2:694-7.
 67. Sarles H, Lawgier R, Boustiere C. Pancreatic lithiasis. Alcoholic pancreatic pathogenesis. In: Jerzy GB, Sherlock P, eds. *Progress in Gastroenterology*. New York: Grune and Stratton, 1983:189-212.
 68. Sarles H. Etiopathogenesis and definition of chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1986;31:915-1075.
 69. Clemente F, Estival A, Durand S, Ribet A. Biochemical events in rat pancreatic cells in acute and chronic alcohol intoxications. In: Gyr KE, Singer MV, Sarles H, eds. *Pancreatitis, Concepts and Classification*. Amsterdam: Excerpta Medica, 1984:111-6.
 70. Noel Jorand MC, Sarles H. Simultaneous mechanisms on exocrine pancreatic secretion initiated by alcohol in the conscious dog. *Dig Dis Sci* 1983;28:879-88.
 71. Tiscornia OM, Palasciano G, Sarles H. Effects of chronic ethanol administration on canine exocrine pancreatic secretion. Further studies. *Digestion* 1974;11:172-82.
 72. Sarles H, Lahaie R, Dollet JM, Beck B, Michel R, Debry G. Effect of parental malnutrition on enzyme content of rat pancreas. *Dig Dis Sci* 1987;32:520-8.
 73. Saunier JF, Sarles H. Exocrine pancreatic function and protein-calorie malnutrition in Dakar and Abidjan (West Africa). Silent pancreatic insufficiency. *Am J Clin Nutr*. (In press)
 74. Goebell H. The role of calcium in pancreatic secretion and disease. *Acta Hepatogastroenterol* 1976;23:151-61.
 75. Noel-Jorand MC, Verin HJ, Sarles H. Dose-dependent and long-lasting effects of repeated intravenous injections of calcium on the canine secretin-stimulated pancreatic juice secretion. *Eur J Clin Invest* 1981;11:25-31.
 76. Layer P, Hotz J, Eysselein VE, Jansen JBMJ, Lamers CBHW, Schmitz-Moormann HP. Effects of acute hypercalcemia on exocrine pancreatic secretion in the cat. *Gastroenterology* 1985;88:1168-74.
 77. Noel-Jorand MC, Schmidt DN, Devaux MA, Sarles H. Response of the exocrine pancreas to graded doses of secretin in calcium-treated and normal dogs. *Regul Pept* 1981;2:181-91.
 78. Noel-Jorand MC, Schmidt DN, Devaux MA, Sarles H. Repeated IV injections of calcium salts give rise to increased exocrine pancreatic cell sensitivity to caerulein and urecholine in the dog. *Biomed Pharmacol* 1983;37:129-35.
 79. Sarles H, Camatte R. Etiopathogenesis of pancreas. In: *Recent Advances in Gastroenterology*. Proceedings of 3rd World Congress of Gastroenterology. Tokyo, 1966.
 80. Marks IN, Bank S, Louw JH. Chronic pancreatitis in the Western Cape. *Digestion* 1973;9:447-53.
 81. Gullo L, Costa PL, Labo G. Chronic pancreatitis in Italy. Aetiological, clinical and histological observations based on 253 cases. *Rendiconti Gastroenterol* 1977;9:97-104.



Hindawi
Submit your manuscripts at
<http://www.hindawi.com>

