



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

ÉVALUATION DE L'AMYLASÉMIE ET DE LA LIPASÉMIE POUR LE DIAGNOSTIC INITIAL DE LA PANCRÉATITE AIGÜE

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

juin 2009

Service évaluation des actes professionnels

Ce rapport est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé
Service communication
2, avenue du Stade de France – 93218 Saint-Denis La Plaine
CEDEX
Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax +33 (0)1 55 93 74 00

Ce rapport a été validé par le Collège de la Haute Autorité de Santé en **juillet 2009**.

© Haute Autorité de Santé – **2009**

L'EQUIPE

Ce document a été réalisé par Mme le Dr Nadia ZEGHARI-SQUALLI, docteur ès sciences, chef de projet au Service évaluation des actes professionnels.

La recherche documentaire a été effectuée par Mme Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Mme Maud LEFEVRE.

L'organisation logistique et le travail de secrétariat ont été réalisés par Mme Pascale CORRE.

Pour tout contact au sujet de ce rapport :

Tél. : 01 55 93 71 12

Fax : 01 55 93 74 35

Courriel : contact.seap@has-sante.fr

Service évaluation des actes professionnels

Chef de service, Mme le Dr Sun Hae LEE-ROBIN

Adjoint au chef de service, M. le Dr Denis Jean DAVID, docteur ès sciences

Service Documentation et information des publics

Chef de service, Mme le Dr Frédérique PAGES, docteur ès sciences

Adjoint au chef de service, Mme Christine DEVAUD

TABLE DES MATIERES

L'EQUIPE.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS	5
LEXIQUE.....	6
INTRODUCTION	7
CONTEXTE	8
I. JUSTIFICATION DE LA DEMANDE	8
I.1 Volume des dosages d'amylasémie réalisés en France depuis 2005.....	8
I.2 Nombre de PA enregistrées en France depuis 2005.....	8
I.3 Identification des principaux prescripteurs	9
II. LA PANCREATITE AIGUË	11
II.1 Introduction	11
II.2 Diagnostic positif de la PA	12
II.3 Diagnostic de gravité et d'étiologie de la PA : intérêt de l'amylase et de la lipase.....	18
III. CONCLUSION	18
METHODE D'EVALUATION	19
I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE.....	19
I.1 Bases de données bibliographiques	19
I.2 Sites internet	22
I.3 Sélection des documents	22
II. RECUEIL DE LA POSITION DES PROFESSIONNELS DE SANTE	23
II.1 Constitution du groupe de lecture	24
II.2 Composition du groupe de lecture	24
II.3 Déclaration d'intérêts.....	25
II.4 Méthode de recueil de la position argumentée du groupe de lecture	25
RESULTATS DE L'EVALUATION	26
I. ANALYSE DE LA LITTERATURE	26
I.1 Conférences de consensus.....	26
I.2 Analyse des recommandations internationales.....	28
I.3 Evaluation des articles	31
II. RECUEIL DE LA POSITION DES PROFESIONNELS DE SANTÉ.....	37
II.1 Cotation des conclusions issues de l'analyse de la littérature	37
II.2 Avis général du groupe de lecture.....	38
CONCLUSION.....	40
ANNEXES	41
I. METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE	41
II. NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA GRADE DES RECOMMANDATIONS.....	42
III. QUESTIONNAIRE ADRESSÉ AUX PROFESSIONNELS.....	43
III.1 Grille de cotation des recommandations	43
III.2 Questions diverses	44
IV. LISTE DES SITES CONSULTES.....	45
REFERENCES	46

LISTE DES ABREVIATIONS

Aire sous la courbe (<i>Area Under Curve</i>)	: AUC
<i>American College of Gastroenterology</i>	: ACG
<i>American College of Radiology</i>	: ACR
<i>American Gastroenterological Association</i>	: AGA
<i>British Society of Gastroenterology</i>	: BSG
Cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique	: CPRE
Douleur abdominale aiguë	: DAA
Gamma glutamyl transpeptidase :	: GGT
<i>International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine</i>	: IFCC
Journées Francophones d'Hépatogastroentérologie et d'Oncologie Digestive	: JFHOD
Pancréatite aiguë	: PA
<i>Receiver-operator characteristic</i>	: ROC
Sensibilité	: Se
Spécificité	: Sp
Société nationale française de gastro-entérologie	: SNFGE
Société française d'anesthésie réanimation	: SFAR
Volume globulaire moyen	: VGM
Virus de l'immunodéficience humaine	: VIH
Valeur prédictive négative	: VPN
Valeur prédictive positive	: VPP

LEXIQUE

AUC : aire sous la courbe ROC. L'étude de la courbe ROC (*Receiver Operating Characteristic*) permet d'argumenter le choix du seuil diagnostique d'un test en recherchant le meilleur rapport entre sensibilité et spécificité de ce test

Sensibilité : la sensibilité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat positif lorsque la maladie (ou la condition) est présente, **Se=a / (a+c)**.

Spécificité : la spécificité d'un test ou d'un examen diagnostique est sa capacité à donner un résultat négatif lorsque la maladie (ou la condition) n'est pas présente, **Sp=d / (b+d)**.

Les valeurs prédictives : elles expriment comment les résultats d'un examen diagnostique vont prédire la présence ou l'absence d'une maladie.

La valeur prédictive positive (VPP) : elle exprime la probabilité que la maladie recherchée soit effectivement présente chez le sujet, **VPP=a / (a+b)**

La valeur prédictive négative (VPN) : elle exprime le degré de certitude, l'assurance en termes de probabilité que la maladie recherchée n'est pas présente chez le sujet, **VPN=d / (c+d)**

	Malades	Non-malades
Test positif	a (vrais positifs)	b (faux positifs)
Test négatif	c (faux négatifs)	d (vrais négatifs)

L'efficacité diagnostique : elle est obtenue en divisant les réponses correctes (vrais positifs + vrais négatifs) par le nombre total de patients = **(a+d) / (a+b+c+d)**

INTRODUCTION

Le diagnostic positif de la pancréatite aiguë associe au moins deux facteurs caractéristiques : tableau clinique évocateur et/ou élévation des enzymes pancréatiques et/ou examens morphologiques.

En 2001, la conférence de consensus française (1) consacrée à la pancréatite aiguë a délivré trois messages essentiels concernant le diagnostic biologique :

- toute douleur abdominale aiguë intense associée à une augmentation de la lipasémie supérieure à 3 fois la normale, mesurée dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes doit faire suspecter une PA ;
- l'intérêt de l'association du dosage de l'amylasémie et de la lipasémie par rapport au dosage isolé de la lipasémie n'est pas démontré ;
- la valeur diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie est étroitement dépendante du délai écoulé entre le début de la pancréatite aiguë et le moment de leur dosage.

Cependant, malgré cette recommandation, le nombre de dosages d'amylasémie en France reste très élevé.

Afin d'aboutir à une régulation des dosages de l'amylasémie, la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS) a saisi la HAS en juin 2008 d'une demande d'évaluation du dosage des enzymes pancréatiques.

En raison de la prescription quasi exclusive du dosage d'enzymes pancréatiques dans un contexte clinique évocateur de PA, le champ médical de cette évaluation est réduit au simple diagnostic biologique de la PA.

Cette demande s'inscrit dans le cadre de la **réforme de la biologie** qui préconise notamment l'optimisation des dépenses de santé par une limitation des prescriptions redondantes, rendues non pertinentes par l'évolution des connaissances médicales et scientifiques.

Cette évaluation a pour objectifs :

- de s'assurer que le consensus adopté en 2001 concernant le simple dosage de la lipase pour le diagnostic de la PA est toujours d'actualité. Cette démarche sera menée par une synthèse de l'état des connaissances sur le sujet, basée sur les consensus et les recommandations nationales et internationales en vigueur ;
- de diffuser largement l'information à tous les prescripteurs potentiels directs ou indirects.

CONTEXTE

I. JUSTIFICATION DE LA DEMANDE

En dépit du message de la conférence de consensus de 2001 (1) qui préconise un dosage préférentiel de la lipase dans un contexte de suspicion de PA, les dosages d'amylasémie restent très élevés en France.

I.1 Volume des dosages d'amylasémie réalisés en France depuis 2005

Les chiffres de l'Assurance maladie (Tableau 1) montrent un taux d'évolution du dosage de l'amylasémie de plus de 31 % entre 2006 et 2007 et un volume de dosages de l'amylasémie, par ailleurs, supérieur d'environ 50 % à celui de la lipasémie.

Tableau 1. Évolution en volume de 2005 à 2007 des dosages de lipasémie et d'amylasémie

<i>libellé d'actes</i>	<i>Nombre d'actes</i>			<i>Taux d'évolution 2005/2006</i>	<i>Taux d'évolution 2006/2007</i>
	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>		
Lipasémie	423 000	533 000	684 000	26 %	28,40 %
Amylasémie	631 000	777000	1 023 000	23 %	31,60 %

Source : CNAMTS, Régime général-France métropolitaine - Hors sections locales mutualistes (2)

I.2 Nombre de PA enregistrées en France depuis 2005

Un grand nombre de pathologies abdominales présentent des caractéristiques cliniques similaires (douleur abdominale, nausées, vomissements, etc.) non spécifiques de PA et le dosage des enzymes pancréatiques est surtout réalisé dans le but d'établir un diagnostic différentiel. Sur l'ensemble des pathologies avec douleur abdominale, seule une part de 2 à 3 % (3) correspond à un diagnostic de PA.

Les données de l'Agence technique d'information sur l'hospitalisation (ATIH) (Tableau 2) sur les PA enregistrées en établissements publics et privés montre une régression de 17 % de PA entre 2005 et 2006. Pour cette même période, les dosages de la lipasémie et de l'amylasémie (Tableau 1) ont enregistré un taux d'évolution relativement important de l'ordre de 26 % pour la lipasémie et de 23 % pour l'amylasémie.

Tableau 2. Nombre de PA enregistrées ente 2005 et 2007 et taux d'évolution (d'après les données disponibles sur le site de l'ATIH)

<i>Libellé d'actes</i>	<i>Nombre de PA</i>			<i>Taux d'évolution 2005/2006</i>	<i>Taux d'évolution 2006/2007</i>
	<i>2005</i>	<i>2006</i>	<i>2007</i>		
K85: Pancréatite aiguë	24796	20582	26153	- 17 %	+ 27 %

Malgré les difficultés d'interprétation de ces chiffres, on peut noter que le nombre de dosages d'amylasémie ne diminue pas et qu'il est chaque année nettement supérieur au nombre de dosages de lipasémie.

I.3 Identification des principaux prescripteurs

I.3.1 Données de l'assurance maladie

D'après les données de remboursement du mois d'avril 2008 du régime général hors DOM, hors SLM (Source Erasme V1), les principaux prescripteurs identifiés sont les médecins généralistes (75,4 % pour la lipasémie et 81,7 % pour l'amylasémie) suivis par les gastro-entérologues avec 16,5 % pour la lipasémie et 3,9 % pour l'amylasémie (Tableau 3).

Concernant la prescription de l'association amylase–lipase, les données ne sont pas significatives. Il est difficile de connaître la spécialité du prescripteur car la lipase peut être facturable en plus de l'amylase à la seule initiative du biologiste lorsque la valeur de l'amylasémie est élevée.

Trois principales catégories de prescripteurs sont identifiées :

- les médecins généralistes ;
- les hépato-gastro-entérologues ;
- les biologistes (auto-prescription de la lipase en cas d'hyperamylasémie).

La prescription du dosage d'amylasémie est particulièrement élevée en médecine générale. Les médecins généralistes pourraient donc constituer la population destinataire principale du travail de communication de la HAS concernant le bon usage des dosages des enzymes pancréatiques.

Tableau 3. Répartition des prescriptions de l'amylasémie, de la lipasémie et du dosage simultané des deux par spécialité médicale

Spécialité du prescripteur	Lipasémie (en%)	Amylasémie (en%)	Amylasémie + *lipasémie
<i>Médecine générale</i>	75,4	81,7	74,7
<i>Gastro-entérologie et Hépatologie</i>	16,5	3,9	8,4
<i>Chirurgie générale</i>	1,2	3,1	4
<i>Anesthésie Réanimation chirurgicale</i>	1,8	2,8	4,4
<i>Pathologie cardio-vasculaire</i>		1,4	1,4
<i>Chirurgie viscérale et digestive</i>		0,9	1,9
<i>Psychiatrie</i>		0,8	
<i>Gynécologie</i>		0,7	
<i>Pneumologie</i>		0,5	0,5
<i>Néphrologie</i>		0,5	0,5
<i>Médecine interne</i>	2,2	0,5	1,1
<i>Pédiatrie</i>		0,4	
<i>Chirurgie orthopédique et traumatique</i>		0,4	
<i>Endocrinologie et métabolisme</i>			0,3
	97,1	97,4	97,2

* la lipasémie peut être prescrite à l'initiative du biologiste quand l'amylasémie est élevée.

1.3.2 Données de l'enquête de pratique 2008

Une enquête de pratique réalisée à l'initiative de 3 services hospitaliers spécialisés en gastro-entérologie a été effectuée (4) auprès des hépato-gastro-entérologues français pour évaluer l'impact des conclusions de la conférence de consensus de 2001 sur les pratiques professionnelles.

L'évaluation a été réalisée via un questionnaire similaire à celui qui a été envoyé lors de l'enquête préliminaire à la conférence de consensus de 2001.

Tableau 4. Données de l'enquête de pratique (d'après les résultats de l'enquête des pratiques professionnelles sur la prise en charge de la PA, résumé de communication JFHOD 2009) (4)

	2001	2008	p
Amylasémie	97%	46%	≤0.001
Lipasémie	83%	99%	≤0.001

À la question concernant le diagnostic biologique initial de la PA, 46 % des praticiens hépato-gastro-entérologues interrogés prescrivent encore en 2008 l'amylasémie devant une suspicion de PA. Cette proportion a néanmoins diminué par rapport à 2001.

II. LA PANCREATITE AIGUË

II.1 Introduction

II.1.1 Définition de la PA.

La pancréatite aiguë (PA) est une affection inflammatoire du pancréas, qui peut être à la fois locale, régionale ou générale avec une atteinte multi-viscérale (5) elle peut se présenter sous la forme d'un épisode isolé ou sous une forme récurrente (6,7).

II.1.2 Etiologie de la PA

La PA relève d'étiologies multiples, les deux causes les plus fréquentes sont la lithiase biliaire (45 %) et l'intoxication alcoolique (35 %) (8).

La PA biliaire est due à la migration d'un calcul obstructif dans le cholédoque, le canal pancréatique ou les deux (5,9). Elle survient le plus souvent chez des sujets de sexe féminin âgés de plus de 50 ans (10) ayant des antécédents biliaires tels que colique hépatique, cholécystite ou angiocholite.

La PA alcoolique survient sur un pancréas antérieurement lésé par une consommation régulière d'alcool et dans la majorité des cas sur une pancréatite chronique débutante ou évoluée. La PA alcoolique concerne plus généralement une population jeune, majoritairement de sexe masculin pour un ratio de 2,5 hommes pour 1 femme (9-11).

Les autres étiologies sont dues à des causes nombreuses et variées (métaboliques, médicamenteuses, infectieuses, tumorales, génétiques, diverses et idiopathiques) dont la recherche étiologique est fonction du contexte.

II.1.3 Gravité de la PA

La gravité de la maladie dépend de son étiologie, du terrain sur lequel elle survient, des pathologies associées, mais surtout de la nature et de l'importance des lésions pancréatiques (12)

Ces lésions sont soit œdémateuses dans 70 à 80 % des cas et sont généralement de gravité modérée, soit nécrosantes (dans 20 % des cas) avec une atteinte grave et un risque de décès dans 15 à 20 % des cas (13).

Dans la forme nécrosante, la gravité dépend particulièrement de la reconnaissance précoce d'une nécrose et de sa surinfection. L'infection qui survient chez 20 % des patients est responsable d'une défaillance multi-viscérale à l'origine de 80 % de mortalité (10,12).

II.1.4 Épidémiologie

En France, 4 % des patients hospitalisés en chirurgie pour douleurs abdominales ont une pancréatite aiguë et les PA graves en représentent 20 à 25 % des cas (12).

L'incidence de la PA dans la population générale varie entre 5 et 50 cas pour 100 000 habitants avec une moyenne de 30 pour 100 000 chez l'homme et de 20 pour 100 000 chez la femme (14).

II.2 Diagnostic positif de la PA

Le diagnostic positif de la pancréatite aiguë associe au moins deux facteurs caractéristiques : tableau clinique évocateur et/ou élévation des enzymes pancréatiques et/ou examens morphologiques.

II.2.1 Diagnostic clinique

Dans la forme typique de la maladie, le symptôme le plus fréquent (95 % des cas) est la douleur abdominale (1,11,14). Cette douleur est caractéristique. Elle débute au niveau du creux épigastrique, irradie vers les deux hypochondres, elle est violente et transfixiante (1,11,14). Elle s'installe typiquement de façon rapide et progressive, atteint son maximum en quelques heures et s'estompe au bout de quelques jours (11,13).

D'autres signes non spécifiques (Tableau 5) comme la pâleur, la tachycardie, l'hypotension, la dyspnée, l'épanchement pleural et la fièvre peuvent être directement liés à la libération des enzymes pancréatiques. Ces signes n'ont pas de valeur diagnostique propre mais peuvent faire suspecter le développement d'une forme sévère de PA (1).

Les autres signes cliniques comme l'ictère ou l'hémorragie digestive peuvent quant à eux avoir une valeur d'orientation étiologique (ictère pour une pancréatite biliaire) ou une valeur pronostique (hémorragie digestive, défaillance cardiaque) (1).

Tableau 5. Principaux signes cliniques de pancréatite aiguë (1)

Signes cliniques	Fréquence
Douleur abdominale	95 %
Nausées /vomissements	80 %
Fièvre/fébricule	75 %
Défense abdominale	70 %
Distension abdominale	65 %
Tachycardie	65 %
Ictère	30 %
Dyspnée	20%
État de choc	15 %
Hématémèse/melaena	5 %

II.2.2 Diagnostic biologique

Le diagnostic biologique de la PA est basé sur l'élévation sérique des enzymes pancréatiques telles que l'amylase et la lipase au dessus d'un seuil prédéfini (15).

II.2.2.1 L'amylase

II.2.2.1.1 Biochimie

L'amylase, sécrétée essentiellement par le pancréas et les glandes salivaires, est une enzyme dont le rôle essentiel est d'hydrolyser l'amidon alimentaire en dextrose, maltose et glucose. Deux isoformes d'enzymes existent chez l'homme : (S) de type salivaire et (P) de type pancréatique.

Des taux très faibles d'amylase existent également dans d'autres tissus notamment : les trompes de Fallope, les ovaires, les testicules, le poumon, la thyroïde, les muscles, le tissu adipeux, les amygdales, l'intestin grêle et certaines néoplasies (16). Des variations physiologiques de l'activité amylase liées à l'âge ont également été rapportées et le taux adulte de l'amylase totale n'est atteint que vers l'âge de 10 ans (16,17).

En routine, la technique la plus utilisée pour la détermination de l'iso-amylase pancréatique est la méthode d'immuno-inhibition sélective de l'alpha-amylase de type salivaire à l'aide de deux anticorps monoclonaux. L'activité résiduelle correspond à celle de l'amylase pancréatique qui n'est pas inhibée. Elle est mesurée par le clivage à 37°C d'un substrat chromogénique. La variation d'absorbance de la solution à 405 nm est proportionnelle à l'activité de l'amylase (18).

II.2.2.1.2 Les augmentations de l'amylasémie dans le contexte de la PA

Dans le contexte de pancréatite aiguë, l'élévation du taux d'amylasémie s'observe dans les 2 à 12 heures après le début des signes cliniques, atteint son maximum à 48 heures et se normalise en 3 à 5 jours. Cette hyperamylasémie se caractérise par une activité accrue de l'iso-enzyme pancréatique qui est présente dans 90 % des cas dans les PA et qui est d'autant plus fréquemment constatée que le dosage a été réalisé précocement par rapport au début des symptômes. L'hyperamylasémie est accompagnée dans 90 % des cas d'une douleur abdominale évocatrice.

II.2.2.1.3 Les augmentations de l'amylase en dehors de la PA

a - hyperamylasémie et syndromes douloureux abdominaux non pancréatiques

En dehors de la PA, de nombreuses autres situations d'hyperamylasémie peuvent s'accompagner de syndromes douloureux abdominaux (19). Les pathologies fréquemment mises en cause sont :

- certaines pathologies abdominales telles l'appendicite aiguë, le traumatisme abdominal, la péritonite, la perforation d'ulcère, l'occlusion intestinale, l'infarctus du mésentère et la lithiase biliaire (17) ;
- les affections gynécologiques telles la grossesse extra-utérine rompue, la salpingite ou les kystes ovariens (17).

b - hyperamylasémie sans syndrome douloureux abdominal

Les autres situations d'hyperamylasémie en absence de syndrome douloureux abdominal ont principalement une cause non pancréatique et concernent toutes les pathologies salivaires, l'hyperamylasémie chez le sujet alcoolique, l'acidose métabolique, certaines tumeurs malignes et la macroamylasémie.

Une élévation de l'amylase est également notée en situation postopératoire et en cas d'insuffisance rénale où elle ne dépasse habituellement pas 3N (17,18,20,21).

Une hyperamylasémie asymptomatique non pathologique, peut être retrouvée chez des sujets présentant une élévation chronique des enzymes pancréatiques pouvant avoir un caractère individuel ou familial (22,23).

II.2.2.1.4 Spécificité de l'amylasémie

La diversité des affections et des situations physiopathologiques à l'origine d'une hyperamylasémie ont amené à définir un seuil pour lequel la spécificité serait maximale pour le diagnostic de la PA. Le seuil habituellement retenu a été défini à 3 fois la normale. À cette valeur, la spécificité approche 100 % au détriment néanmoins d'une sensibilité de 60 % (1,11,16,24).

II.2.2.1.5 Sensibilité de l'amylasémie

La sensibilité du dosage de l'amylasémie peut varier entre 60 et 98 %. Elle dépend du seuil de positivité et du délai écoulé depuis le début de la PA (16,25). Dans 19 à 32 % des cas de PA, l'amylase est normale malgré la persistance de l'inflammation du pancréas (9,15).

Les facteurs qui peuvent altérer la sensibilité de l'amylasémie sont :

- Le délai écoulé depuis le début de la PA : en raison de la courte demi-vie de l'amylase ;
- les PA alcooliques : plus d'un quart des patients alcooliques ont une amylasémie normale et leurs pancréas contiendrait 4.5 fois plus de lipase que d'amylase (11,24,26,27) ;

- l'hypertriglycéridémie : chez les patients avec une PA avérée liée à une hypertriglycéridémie, le taux d'amylasémie peut être faussement normal en raison de l'interférence d'un facteur circulant avec l'activité enzymatique (11,15,16,24,26).

II.2.2.2 La lipase

II.2.2.2.1 Biochimie

La lipase est principalement synthétisée et stockée dans les cellules acinaires du pancréas. Elle est sécrétée à 99 % dans le système canalaire du pancréas et à 1 % dans le système lymphatique et capillaire afin de rejoindre la circulation générale (16,24).

La lipase se trouve également, mais en quantité plus faible dans d'autres organes comme le foie, l'estomac et l'intestin grêle. À titre d'exemple, le gradient de concentration entre le tissu pancréatique et le sérum est de 20 000. Il est de l'ordre de 100 entre le pancréas et l'intestin grêle (24,28).

Le rôle principal de la lipase est d'hydrolyser les triglycérides alimentaires en émulsion dans la lumière intestinale, en monoglycérides et acides gras. La lipase contribue également au maintien de la perméabilité cellulaire indispensable à l'influx des nutriments et l'efflux des déchets cellulaires (16,28).

L'activité optimale de la lipase est obtenue par sa liaison à une colipase, protéine hydrophile sécrétée par le pancréas exocrine. La formation du complexe lipase-colipase favorise la liaison aux particules micellaires lipidiques de la lumière intestinale et augmente ainsi l'activité de la lipase (16).

L'adjonction de la colipase aux réactifs de laboratoire a permis de développer des techniques de dosage plus performantes et plus sélectives vis-à-vis de la lipase pancréatique (16).

Les techniques électrophorétiques ont permis quant à elles, de mettre en évidence au moins deux formes de lipase humaine d'origine pancréatique, l'une d'elles (L2) est dosée lors de la pancréatite aiguë (28).

II.2.2.2.2 Les augmentations de la lipasémie dans le contexte de la PA

Dans les pancréatites aiguës, la perméabilité cellulaire augmente au niveau de la base des cellules acinaires et entraîne une augmentation importante du taux de lipase sérique (24). L'élévation de la concentration s'observe dans les 4 à 8 heures après l'épisode aigu, atteint un pic à 24 heures et se normalise en 8 à 14 jours après le début clinique de la poussée pancréatique (5,24,26).

II.2.2.2.3 Les augmentations de la lipasémie en dehors de la PA

Dans certaines affections extra-pancréatiques, l'activité de la lipase peut également augmenter en absence ou en présence de douleur abdominale (Tableau 6). Cette augmentation est modérée, inférieure à 3 fois la normale (3N) dans la majorité des affections extra-pancréatiques et également au cours de l'éthylisme chronique. Une augmentation de plus de 3N est cependant retrouvée chez des patients avec : insuffisance rénale, tumeurs malignes, cholécystite, œsophagite, inflammation intestinale et perforation intestinale (11,21,24).

Une hyperlipasémie asymptomatique non pathologique, peut également être retrouvée chez des sujets présentant une élévation chronique des enzymes pancréatiques (22,23).

Tableau 6. Circonstances physiopathologiques d'augmentation de l'amylase et de la lipase d'après l'AGA (29).

Amylase	Lipase
<p>Pancréas</p> <ul style="list-style-type: none"> pancréatite aiguë pseudokystes pancréatiques pancréatite chronique carcinome pancréatique cholecystite angiocholite lithiase cholédocienne 	<p>Pancréas</p> <ul style="list-style-type: none"> pancréatite aiguë pseudokystes pancréatiques pancréatite chronique carcinome pancréatique cholecystite angiocholite lithiase cholédocienne
<p>Intestin</p> <ul style="list-style-type: none"> occlusion intestinale Ischémie intestinale perforation intestinale appendicite aiguë 	<p>Intestin</p> <ul style="list-style-type: none"> occlusion intestinale Ischémie intestinale maladies inflammatoires de l'intestin
<p>autres</p> <ul style="list-style-type: none"> grossesse extra-utérine insuffisance rénale parotidite macroamylasémie kyste ovarien cancer de l'ovaire cancer du poumon acidocétose diabétique VIH traumatisme cérébral hyperamylasémie 	<p>autres</p> <ul style="list-style-type: none"> insuffisance rénale éthylisme boulimie/anorexie tumeurs malignes hépatite C hyperlipasémie

II.2.2.2.4 Spécificité de la lipasémie

En raison des élévations du taux sérique observées au cours des autres syndromes abdominaux, la spécificité de la lipasémie vis-à-vis du diagnostic de PA n'est pas absolue (1,16,24).

En ce qui concerne le choix du seuil diagnostique optimal pour la PA, plusieurs études ont rapporté des valeurs seuils choisies arbitrairement entre 2 et 5N avec une spécificité variant de 60 à 99 %. Il est en effet possible d'obtenir une spécificité quasiment de 100 % avec une valeur seuil de 5N, cependant, cette spécificité élevée n'est obtenue qu'au détriment d'une sensibilité moindre (60 %) (16,24). La valeur finalement retenue est de 3N (16).

II.2.2.2.5 Sensibilité de la lipasémie

La sensibilité de la lipasémie varie de 82 à 100 % (17). Elle est étroitement dépendante du délai écoulé depuis le début de la PA (1). Une sensibilité de 100 % est atteinte avec une valeur seuil de 3N dans les 48 premières heures. Cette valeur chute à 80 % entre le deuxième et le quatrième jour après le début des signes cliniques (1,24,25).

Dans une pathologie à forte morbidité et mortalité telle la PA, l'impératif est de diminuer le nombre de faux négatifs. La valeur seuil qui procure la meilleure sensibilité et spécificité est donc à privilégier. Ainsi, le seuil de 3N a été considéré par les experts de la conférence de consensus de 2001 comme valeur optimale à 48 h du début des signes cliniques.

II.2.3 Limites de l'amylasémie par rapport à la lipasémie

- la cinétique d'élimination de l'amylase est plus rapide que celle de la lipase, l'amylase ne peut pas détecter une pathologie pancréatique dans sa phase tardive et il n'a pas été identifié de cas de PA où l'amylasémie serait augmentée avec une lipasémie normale.

	Augmentation	Pic	Normalisation
lipase	4 à 8 heures	24 heures	8 à 14 jours
amylase	2 à 12 heures	48 heures	3 à 5 jours

- faible sensibilité de l'amylasémie vis-à-vis des PA alcooliques ;
- faible sensibilité de l'amylasémie pour les PA chez les sujets hypertriglycéridémiques ;
- faible spécificité de l'amylasémie en raison de la diversité des affections non pancréatiques associant douleur abdominale et hyperamylasémie.

II.2.4 Imagerie

En cas de certitude diagnostique (association tableau clinique évocateur et anomalie biologique typique), aucun examen d'imagerie n'est utile au diagnostic positif.

En cas de doute avec d'autres urgences médicales, seul un scanner doit être fait. L'échographie abdominale n'a pas d'intérêt pour le diagnostic positif (14).

II.3 Diagnostic de gravité et d'étiologie de la PA : intérêt de l'amylase et de la lipase

II.3.1 Diagnostic de gravité de la PA

L'augmentation de l'amylasémie et de la lipasémie n'est pas corrélée au degré de sévérité de la PA (30) et le marqueur biologique habituellement recommandé pour évaluer la gravité de la PA est la protéine C réactive. Sa valeur pronostique est réelle entre le 2ème et 3ème jour et pour une valeur seuil supérieure à 150 mg/L (13).

La lipasémie et l'amylasémie ne sont pas reconnues en tant qu'éléments de surveillance ou d'appréciation de la gravité d'une pancréatite aiguë (31,32).

II.3.2 Diagnostic étiologique de la PA

PA biliaires : le marqueur biologique qui semble être le meilleur, est une hypertransaminasémie très précoce et très transitoire (<48h). Ce pic est parfois important, il peut atteindre jusqu'à 50 fois la normale supérieure avec une prédominance pour les ALAT ;

PA alcooliques : le diagnostic biologique d'une PA alcoolique se fait par l'intermédiaire de la recherche des stigmates d'alcoolisme tel que la macrocytose ou l'élévation de la GGT (14);

PA non alcooliques non biliaires : leur diagnostic étiologique est établi en fonction du contexte original et l'exploration biologique fait appel à d'autres marqueurs plus spécifiques.

La stratégie d'exploration de l'origine étiologique des PA est très complexe, elle repose conjointement sur des critères clinico-biologiques et sur des critères d'imagerie. Le dosage de l'amylasémie et de la lipasémie n'a aucune valeur déterminante quant au diagnostic étiologique de la PA (33).

En résumé, la lipasémie et l'amylasémie ne semblent pas avoir d'intérêt ni pour apprécier la gravité de la PA, ni pour rechercher son origine étiologique.

III. CONCLUSION

A l'issue de la phase de cadrage de ce sujet, il avait été retenu que l'évaluation du dosage de l'amylasémie excluait les situations d'hyperamylasémie autres que celles de la suspicion de PA. En effet, ces situations semblaient être très minoritaires (en matière de volume) et la prescription du dosage d'enzymes pancréatiques est quasi exclusive à un contexte clinique évocateur d'une PA.

Les données chiffrées de l'Assurance maladie ainsi que celles de l'enquête de pratique 2008, révèlent la persistance d'une « prescription systématique » du dosage de l'amylasémie dans le diagnostic de la PA.

Il apparaît donc nécessaire aujourd'hui de s'assurer que le consensus adopté en 2001 concernant le seul dosage de la lipasémie pour le diagnostic de la PA est toujours d'actualité, de réactualiser l'état des connaissances par une analyse des performances diagnostiques respectives et comparées des dosages de la lipasémie et de l'amylasémie, de synthétiser les consensus et les recommandations nationales et internationales en vigueur et de diffuser l'information à tous les prescripteurs potentiels directs ou indirects.

METHODE D'ÉVALUATION

La méthode d'évaluation technologique de la Haute autorité de santé est fondée sur l'analyse critique de la littérature (annexe I) et sur la position argumentée des professionnels de santé.

I. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

En 2001, la conférence de consensus organisée par la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE) et qui a obtenu un label de qualité ANAES, a permis de dégager un consensus sur les pratiques recommandables en matière de diagnostic et de prise en charge de la PA.

Il a donc été considéré que ce document serait la base de départ de la recherche et de l'analyse de la littérature sur le sujet.

La conférence de consensus s'est appuyée sur une analyse synthétique de la littérature publiée sur le sujet de 1987 à 1999, la période de recherche bibliographique en a été par conséquent restreinte à la dernière décennie (période 1998-2009).

I.1 Bases de données bibliographiques

I.1.1 Liste des bases interrogées

Les bases de données bibliographiques consultées sont :

- Medline (National Library of Medicine, États-Unis) ;
- EMBASE (Elsevier, Europe) ;
- Pascal (Institut de l'information scientifique et technique, France).

I.1.2 Stratégie d'interrogation des bases et résultats

La stratégie de recherche a été construite en utilisant, pour chaque sujet, soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH par exemple pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres). Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ». Ils sont également combinés avec les termes descripteurs des types d'études. Seules les publications en langue française et anglaise ont été recherchées.

Le tableau 7 présente la stratégie de recherche initiale dans les banques de données Medline, Pascal et Embase. Les résultats obtenus en termes de nombre de références (par type d'étude et par sujet sur une période donnée) sont repris dans le tableau.

En complément, tout au long du projet, une veille bibliographique a été réalisée dans la banque de données Medline sur la base des termes utilisés lors de la recherche initiale. Cette veille a été arrêtée en mai 2009. Les références identifiées au cours de cette veille n'ont pas été intégrées dans le Tableau 7.

Tableau 7. Stratégie de recherche sur le dosage de l'amylase dans les bases de données EMBASE, Medline et Pascal.

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période	Nombre de références
Recommandations		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 16
Etape 1	<p>((amylases OU alpha-amylase OU beta-amylase)/blood/descripteur OU amylase blood level OU amylosémie)/descripteur OU (amylas*/titre ET (sérum OU sérique OU plasma* OU blood OU sang)/titre))</p> <p>OU</p> <p>(lipase/blood/descripteur OU (triacylglycerol lipase blood level OU triacylglycerol lipase)/descripteur OU (lipas*/titre ET (sérum OU sérique OU plasma* OU blood OU sang)/titre))</p> <p>ET</p> <p>((pancreatitis OU pancreatitis, acute necrozing OU pancreatitis, alcoholic OU pancreatitis, chronic OU acute hemorrhagic pancreatitis OU acute pancreatitis OU alcoholic pancreatitis autoimmune pancreatitis OU hemorrhagic pancreatitis OU chronic pancreatitis)/diagnosis/descripteur OU pancreatitis/titre)</p> <p>OU</p> <p>(amylas*/titre ET lipas*/titre)</p> <p>OU</p> <p>((amylases OU alpha-amylase OU beta-amylase)/blood/descripteur OU (amylase blood level OU amylosémie)/descripteur ET (lipase/blood/descripteur OU triacylglycerol lipase blood level/descripteur))</p>		
ET			
Etape 2	<p>(recommendation OU practice guideline OU practice guidelines as topic OU guidelines as topic OU health planning guidelines OU consensus development OU consensus development conferences as topic OU consensus development conferences, NIH as topic OU consensus conference)/descripteur OU (guideline OU practice guideline OU consensus development conference OU consensus development conference, NIH)/type de publication OU (guideline* OU recommendation*)/titre OU (consensus conference* OU consensus statement*)/titre, résumé</p>		
Méta-analyses, revues systématiques		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 5
Etape 1			
ET			
Etape 3	<p>(meta-analysis as topic OU meta-analysis OU metaanalysis OU systematic review)/descripteur OU</p>		

meta-analysis/type de publication OU (metaanalys* OU meta analys*)/titre OU systematic* review*/titre, résumé			
Essais contrôlés		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 15
Etape 1	_____		
ET	_____		
Etape 4	(controlled clinical trials as topic OU controlled therapeutic trial OU randomized controlled trials as topic OU randomized controlled trial OU single-blind method OU single-blind procedure OU double-blind method OU double-blind procedure OU double blind study OU randomization OU cross-over studies OU crossover procedure OU crossover study)/descripteur Ou random*/titre		
Etudes de cohortes		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 64
Etape 1	_____		
ET	_____		
Etape 5	(cohort stud* OU cohort analysis OU longitudinal stud* OU follow-up studies OU follow up OU follow up study OU prospective stud*)/descripteur		
Essais cliniques non contrôlés, études comparatives, études rétrospectives, études de cas contrôlés		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 54
Etape 1	_____		
ET	_____		
Etape 6	(clinical trial OU clinical trials as topic OU case-control stud* OU retrospective stud* OU comparative study)/descripteur OU (clinical trial OU comparative study)/type de publication OU (versus OU compar*)/titre		
Reuves		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 31
Etape 1	_____		
ET	_____		
Etape 7	(review OU review literature as topic OU bibliographic survey)/descripteur OU review/type de publication		
Autres types d'études		01/1998 – 08/2008	E+M+P : 83
Etape 1	_____		
SAUF	Etape 2 OU Etape 3 OU Etape 4 OU Etape 5 OU Etape 6 OU Etape 7		

* troncature; E: EMBASE; M: Medline; P: Pascal

I.2 Sites internet

La recherche documentaire est complétée par une interrogation systématique de la Cochrane Library, des agences d'évaluation et des sociétés savantes impliquées dans le domaine étudié. Il est recherché par ce biais, les revues systématiques, les méta-analyses, les recommandations de bonnes pratiques ainsi que les textes des conférences de consensus dédiées au sujet.

La liste des sites consultés est disponible en annexe IV.

Cette recherche a été faite en novembre 2008. Une veille documentaire a été réalisée jusqu'en mai 2009.

Le tableau 8 présente la liste des documents identifiés sur les sites des sociétés savantes.

Tableau 8. Documents identifiés par la recherche sur les sites internet

Organisme	Type de document	Titre (année)
British Society of Gastroenterology (BSG)	Recommandations	UK Guidelines for the Management of acute Pancreatitis (2005)
American College of Gastroenterology (ACG)	Recommandations	Practice Guidelines in Acute Pancreatitis (2006)
American College of Radiology (ACR)	Recommandations	ACR Appropriateness Criteria. Acute Pancreatitis (2006)
American Gastroenterological Association (AGA)	Recommandations	AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis (2007)
Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE)	Conférence de consensus	Conférence de consensus sur la pancréatite aiguë (2001)
Société française d'anesthésie réanimation (SFAR)	Consensus d'actualisation	Pancréatite aiguë Consensus d'actualisation SFAR 1999

I.3 Sélection des documents

I.3.1 Première sélection des documents identifiés par la recherche bibliographique

La recherche documentaire et la veille bibliographique ont permis d'identifier 344 références.

Une première sélection a été réalisée par la lecture et l'analyse des résumés de ces documents. Elle a permis d'exclure tous les articles ne traitant pas directement du champ de l'évaluation comme :

- la pancréatite chronique ;
- les hyperamylasémies consécutives à une cholangiopancréatographie rétrograde endoscopique (CPRE) ;
- les situations d'hyperamylasémie et d'hyperlipasémie dans les affections autres que la PA ;

- les marqueurs biologiques de diagnostic de la PA autres que l'amylase et la lipase ;
- les cas d'hyperamylasémie génétiques et familiales ;
- le diagnostic étiologique de la PA ;
- les facteurs pronostiques de la PA.

À l'issue de cette première sélection, 23 références (15 études, 6 recommandations et 2 conférences de consensus) ont été retenues.

1.3.2 Sélection des documents analysés dans ce rapport

Les 15 études retenues à la précédente étape ont été soumises, à un second niveau de sélection selon les critères décrits ci-dessous :

1.3.2.1 Critères de sélection

- comparaison directe ou indirecte de la performance diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie et/ou de l'association des deux ;
- critères diagnostiques définis et expression des résultats en termes de sensibilité, spécificité ou d'aire sous la courbe (AUC) sur les courbes ROC ;
- schéma de l'étude : essais contrôlés randomisés, études comparatives prospectives ou rétrospectives ;
- PA confirmée par une méthode de référence d'imagerie.

1.3.2.2 Résultats

Cette deuxième sélection a permis de retenir :

- 5 études (4 études prospectives et 1 étude rétrospective) ;
- 6 recommandations ;
- 2 conférences de consensus.

II. RECUEIL DE LA POSITION DES PROFESSIONNELS DE SANTE

Il a été choisi de recueillir la position des professionnels de santé en constituant pour ce sujet un groupe de lecture. En effet, pour ce sujet qui paraissait consensuel, il n'a pas semblé opportun de réunir physiquement un groupe de travail. Ce rapport étant par ailleurs destiné à une large diffusion auprès de toutes les professions médicales impliquées, le choix d'un groupe de lecture offrait la possibilité d'interroger et de recueillir l'avis d'un nombre plus important de professionnels d'horizons différents.

II.1 Constitution du groupe de lecture

Les organismes suivants ont été sollicités pour participer à cette évaluation :

Disciplines	Organismes
Médecine générale	Société française de médecine générale, (SFMG) Regroupement des sociétés savantes de médecine générale (RSSMG) Société française de documentation et de recherche en médecine générale (SFDRMG) Collège national des généralistes enseignants (CNGE) Union des associations de formation médicale (UNAFORMEC) Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG)
Hépto-gastro-entérologie	Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif (FSMAD)
Biologie clinique	Société française de biologie clinique (SFBC)
Médecine d'urgence	Société française de médecine d'urgence (SFMU)

La Société française de médecine générale (SFMG), le Regroupement des sociétés savantes de médecine générale (RSSMG), le Collège national des généralistes enseignants (CNGE), l'Union des associations de formation médicale (UNAFORMEC), la Société de formation thérapeutique du généraliste (SFTG) n'ont pas proposé de participants au groupe de lecture.

Le groupe de lecture a été finalement constitué par des professionnels de santé désignés par les organismes professionnels suivants :

- Société française de médecine d'urgence (SFMU) ;
- Fédération des spécialistes des maladies de l'appareil digestif (FSMAD) ;
- Société française de biologie clinique (SFBC).

II.2 Composition du groupe de lecture

Les membres ayant participé au groupe de travail sont :

- **Professeur Marc BARTHET**, Hépto-gastro-entérologue Hôpital Nord, Service d'hépto-gastro-entérologie, Chemin des Bourrely, Marseille
- Docteur Michel BOURGOIN, Généraliste, Cabinet médical, 24, avenue de la République, Gemenos
- Docteur Audrey BOUTRON, Biologiste biochimie, Hôpital de Bicêtre, Laboratoire de biochimie, 78, rue du Général-Leclerc, Le Kremlin-Bicêtre

- Docteur Gérard BOUVIER, Médecine générale, 170, chemin du Belvédère, Montaigu
- Professeur Louis BUSCAIL, Hépatogastro-entérologue, CHU Rangueil, TSA 50032, 1, avenue Jean-Poulhès, Toulouse Cedex 9
- Professeur Françoise CARPENTIER, Urgences médicales – Pôle Urgences/SAMU/ SMUR, CHU de Grenoble B.P. 217, Grenoble
- Docteur Richard DELCENSERIE, Hépatogastro-entérologue, CHU Amiens, Amiens
- Professeur Jean-Louis DUPAS, Hépatogastro-entérologue, CHU d'Amiens, Hôpital NORD, Place Victor-Pauchet, Amiens
- Docteur Luc FREMOND, Hépatogastro-entérologue, Polyclinique de Courlancy, 38bis, rue de Courlancy, Reims
- Docteur Thierry HELBERT, Hépatogastro-entérologue, SCP Centre des maladies de l'appareil digestif, 23, cours Gouffe, Marseille
- Docteur Didier HONNART, Urgentiste, CHU de Dijon, 3, rue du Faubourg Raines, Dijon
- Professeur René LAUGIER, Hépatogastro-entérologue, CHR La Timone, 264, rue Saint-Pierre, Marseille
- Professeur Jean-Marc LESSINGER, Biochimie Hôpitaux universitaires de Strasbourg, Laboratoire de biochimie générale et spécialisée, 1, place de l'hôpital, Strasbourg cedex
- Professeur Philippe LÉVY, Hépatogastro-entérologue, Service de Pancréatologie-Gastroentérologie, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, Hôpital Beaujon, 92118 Clichy Cedex,
- Docteur Bertrand NAPOLEON, Hépatogastro-entérologue, Hôpital privé Jean-Mermoz, 55, avenue Jean-Mermoz, Lyon
- Professeur Bertrand TOUSSAINT, Biologie médicale, CHU de Grenoble - Pôle de biologie - U.M. Enzymologie, Grenoble
- Professeur Jean-Pierre WAINSTEN, Médecine générale, Cabinet médical, 3, avenue du Bel-air, Paris

II.3 Déclaration d'intérêts

Aucun des membres du groupe de travail n'a déclaré de conflit d'intérêt.

II.4 Méthode de recueil de la position argumentée du groupe de lecture

Le groupe de lecture a été interrogé entre le 23 avril et le 7 mai 2009.

Il a été sollicité pour apprécier la lisibilité du rapport et la pertinence des informations présentées. Le degré d'accord avec les conclusions énoncées dans le rapport a été recueilli par la technique de cotation quantitative discontinuée sur une échelle de 1 à 9. Les réponses de 1 à 3 expriment le désaccord, de 4 à 6 l'incertitude et de 7 à 9 l'accord total.

L'analyse de l'ensemble des réponses obtenues (N = 17) a permis de calculer une valeur médiane pour chacune des affirmations.

RESULTATS DE L'ÉVALUATION

I. ANALYSE DE LA LITTÉRATURE

I.1 Conférences de consensus

I.1.1 *Conférence internationale de Santorini 1999*

La conférence internationale de Santorini de 1999 (34) s'est appuyée sur l'avis d'experts et sur l'analyse critique de la littérature.

Le groupe d'experts était constitué de 31 praticiens spécialistes de la pancréatite aiguë de disciplines diverses (gastro-entérologie, médecine interne, anatomocytopathologie, radiologie et chirurgie) et de différentes nationalités.

Les questions relatives au diagnostic, à la prédiction de la sévérité et à la prise en charge médicale et chirurgicale de la PA ont été traitées par trois groupes de travail différents. Chaque groupe a revu et analysé la littérature spécifique à la question dont il a la charge. Les critères de sélection et d'analyse des articles n'ont cependant pas été décrits dans le texte des recommandations.

Les conclusions de chaque groupe ont ensuite été présentées à tous les participants, discutées, approuvées et classées par niveau de preuve (annexe 2).

Le document final a ensuite été rédigé par un à deux membres de chaque groupe de travail et approuvé de façon collégiale par tous les auteurs.

S'appuyant sur cette analyse, la conclusion concernant le diagnostic biologique a été résumée par les experts comme suit :

La lipase a une sensibilité et une spécificité légèrement supérieures à celles de l'amylase. La précision diagnostique de la lipase est supérieure à celle de l'amylase (Grade A).

I.1.2 *Conférence de consensus française de 2001*

La conférence de consensus française sur la pancréatite aiguë a été organisée en 2001 par la Société nationale française de gastro-entérologie (SNFGE).

La méthode d'élaboration de cette conférence reposait sur l'avis des experts et l'analyse critique de la littérature réalisée par les groupes bibliographiques. La décision finale a été rendue par un jury indépendant et multidisciplinaire (hépatogastro-entérologue, réanimateur, nutritionniste, anesthésiste, radiologue, médecin généraliste, Santé publique, chirurgien digestif) qui a pris connaissance de l'analyse bibliographique et de l'avis des experts.

Le groupe d'experts était constitué de 22 praticiens spécialistes de la pancréatite aiguë de disciplines diverses (8 gastro-entérologues, 3 radiologues, 5 chirurgiens digestifs et 6 anesthésistes réanimateurs).

Le groupe bibliographique était constitué de 7 gastro-entérologues, 2 radiologues, 2 chirurgiens digestifs et 2 anesthésistes réanimateurs.

Les critères de sélection et d'analyse des articles correspondaient aux critères d'évaluation de l'ANAES (35).

Durant cette conférence, le jury a eu à répondre à 6 questions relatives à la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la PA.

Concernant la question relative au diagnostic positif de la PA, le groupe de travail bibliographique a analysé la littérature sur le sujet entre 1987 et 1999. L'analyse et la synthèse finale des données se sont appuyées essentiellement sur une revue systématique des études publiées en langue anglaises entre 1987 et 1998 (6735 malades), ainsi que sur 3 études rétrospectives françaises publiées en 1987 (une étude) et en 1999 (2 études). Les performances diagnostiques de l'amylasémie et de la lipasémie ont été exprimées en termes de spécificité et de sensibilité (36).

Les principales données de l'analyse bibliographique (36) sont présentées ci-dessous :

1. La performance diagnostique de la lipasémie est supérieure à celle de l'amylasémie

	lipasémie	amylasémie	p
Se	94	83	<0,001
Sp	96	88	<0,001

2. La sensibilité du dosage des enzymes pancréatiques pour le diagnostic de la PA diminue avec le délai écoulé depuis le début de la PA

Seuil=2N	Se lipasémie	Se amylasémie
A l'admission	94%	71%
48 à 72h	70%	26%
4 à 5 jours	41%	6%

3. Les seuils les plus souvent retenus se situent entre 2N et 4N.
4. L'amylasémie a été retrouvée plus fréquemment normale en cas de PA survenant au cours d'une pancréatite chronique, notamment alcoolique.

Les conclusions du groupe bibliographique ont été complétées par l'avis des experts (1). Le message final délivré par la conférence de consensus conditionnait la confirmation du diagnostic de la PA à la concordance de 3 facteurs principaux :

- un contexte clinique avec douleur abdominale évocatrice ;
- un délai par rapport au début de la PA ;
- l'élévation de la lipase à une valeur seuil définie.

Recommandation de la conférence de consensus de 2001 :

En présence d'une douleur abdominale aiguë évocatrice d'une PA, une élévation de la seule lipasémie à un taux supérieur à 3 fois la normale, dans les 48 premières heures suivant le début des symptômes suffit à établir le diagnostic de la pancréatite aiguë. (1)

I.2 Analyse des recommandations internationales

La recherche bibliographique a permis d'identifier 6 textes de recommandations sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la PA, émises par les sociétés savantes étrangères ou internationales :

- Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (JSEAM) en 2002 : Evidence-Based Clinical Practice Guidelines for Acute Pancreatitis proposals (37) ;
- World Gastroenterology Association (WGA) en 2002 : Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis (38) ;
- British Society of Gastroenterology (BSG) en 2005 : UK Guidelines for the Management of Acute Pancreatitis (39) ;
- Research Group for Intractable Disease and Refractory Pancreatic Diseases en 2006 : JPN Guidelines for Management of Acute Pancreatitis: Diagnostic Criteria for Acute Pancreatitis (3) ;
- American College of Gastroenterology en 2006 : Practice Guidelines in Acute Pancreatitis (40) ;
- American Gastroenterological Association (AGA) - Institute on Management of Acute Pancreatitis en 2007 : AGA Institute Medical Position Statement on Acute Pancreatitis (29).

La méthode d'élaboration présentée dans les textes des recommandations reposait essentiellement sur l'avis des experts et sur l'analyse critique de la littérature.

Il faut noter que pour l'ensemble de ces recommandations, la méthode de sélection et d'analyse des articles scientifiques ainsi que le mode de fonctionnement des groupes de travail et des comités d'experts n'ont pas été décrits.

Une des six recommandations identifiées n'évaluait pas le champ du diagnostic initial positif de la PA (40). Néanmoins, dans un avant-propos sur les considérations cliniques, les experts considéraient qu'il est aujourd'hui communément admis que le diagnostic initial positif de la PA reposait sur au moins deux facteurs caractéristiques : la douleur abdominale évocatrice et une concentration des enzymes pancréatiques supérieure à 3 fois la normale. Il a, par ailleurs, été précisé que le dosage de la lipase sérique est à privilégier à celui de l'amylase et que le taux d'amylase et/ou de lipase sériques ne présument pas du degré de sévérité de la PA.

Concernant les recommandations émises par les cinq autres sociétés savantes, la méthode d'élaboration ainsi que les principales conclusions sur le point particulier

du diagnostic biologique de la PA et leur grade (annexe 2) sont résumés sur le tableau 9.

Les messages communs à toutes ces recommandations se résument comme suit :

- **La lipasémie a une efficacité diagnostique supérieure à celle de l'amylasémie pour le diagnostic de la pancréatite aiguë ;**
- **le diagnostic d'une pancréatite aiguë est établi en présence d'un tableau clinique évocateur et d'une élévation de la lipasémie à 3 fois la normale ;**
- **le diagnostic de la pancréatite aiguë ne doit pas reposer uniquement sur une concentration seuil arbitraire de 3 fois la normale. En cas de lipasémie inférieure à 3N, il faut tenir compte du temps écoulé entre le dosage de la lipase et le début des signes cliniques ¹;**
- **le diagnostic de la pancréatite aiguë doit être réalisé le plus tôt possible et idéalement dans les 48h après le début des signes cliniques.**

¹ Il existe plusieurs techniques pour doser la lipase, chacune avec une valeur normale qui lui est propre.

Tableau 9. Méthode d'élaboration et principales conclusions des recommandations

Organisme promoteur (année)	Méthode d'élaboration		Conclusions principales	Gradation
	analyse de la littérature	avis d'experts		
Japanese Society of Abdominal Emergency Medicine (2002) (37)	NR	avis d'experts	1. La lipase est supérieure à l'amylase pour le diagnostic de la pancréatite aiguë	Grade A
World Gastroenterology Association (2002) (38)	NR	avis d'experts	1. Le diagnostic de la PA ne doit pas reposer sur une concentration seuil arbitraire de 3 à 4 fois la valeur normale des enzymes pancréatiques, mais doit impérativement tenir compte du temps écoulé entre le dosage des enzymes et le début de la douleur abdominale 2. La lipasémie a une efficacité diagnostique supérieure à celle de l'amylasémie	NR
British Society of Gastroenterology (2005) (39)	NR	avis d'experts	1. Le diagnostic de la PA doit être réalisé chez tous les patients dans un délai de 48h après admission 2. Bien que l'amylase reste largement valable et peut fournir un diagnostic de précision acceptable, la lipase est préférable à l'amylase pour le diagnostic de la PA	Grade C Grade A
Research Group for Intractable Disease and Refractory Pancreatic Disease JPN (2006) (3)	NR	avis d'experts	1. Il est indispensable de réaliser un examen clinique et d'interroger le patient sur l'histoire de sa maladie. 2. Pour établir un diagnostic de PA ou un diagnostic différentiel par rapport aux autres pathologies, la lipasémie est supérieure à l'amylasémie 3. La découverte d'une augmentation des enzymes pancréatiques dans le sang est l'examen optimal pour l'établissement du diagnostic de la PA	Grade A Grade A Grade A
American Gastroenterological Association AGA 2007 (29)	NR		1. Le diagnostic de la PA doit être établi dans les 48h suivant l'hospitalisation 2. Le diagnostic doit reposer sur le tableau clinique et sur l'élévation de l'amylase ou de la lipase 3. Une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie au dessus d'un seuil de 3 fois la limite normale supérieure et en absence d'insuffisance rénale est compatible avec la présence d'une PA 4. Une élévation de l'amylasémie et de la lipasémie en dessous d'un seuil de 3 fois la limite normale supérieure peut être due à une PA mais n'est pas totalement spécifique 5. L'élévation de la lipasémie est plus spécifique et par conséquent privilégiée	NR

NR : non renseigné

I.3 Evaluation des articles

Dans cette partie, seront analysés les cinq articles identifiés par la recherche bibliographique et qui ont pour objectif de comparer de façon directe ou indirecte les performances diagnostiques du dosage de l'amylasémie et de la lipasémie.

1.3.1 Analyse de la qualité méthodologique des articles

La méthode d'analyse utilisée est conforme aux recommandations du « guide d'analyse de la littérature et gradations des recommandations » (ANAES – janvier 2000) concernant l'analyse d'un article diagnostique (35).

Cette analyse a pour objectif de déterminer le niveau de preuves scientifiques apporté par chaque article.

Les limites de chaque étude et son classement par niveau de preuves sont représentés sur le tableau 10.

Les limites méthodologiques relevées sur la majorité de ces études se résument aux points suivants :

- la méthode de référence diagnostique par imagerie n'est pas uniforme pour tous les patients ;
- les seuils diagnostiques de l'amylasémie et de la lipasémie ne sont pas déterminés a priori ;
- la distribution des PA par étiologie n'est pas précisée ;
- le délai entre le dosage des enzymes et le début de la PA n'est pas précisé ;
- les caractéristiques de la population ne sont pas décrites ;
- l'introduction d'un biais d'incorporation par l'utilisation de l'amylasémie et de la lipasémie pour le diagnostic des cas de PA.

Toutes ces faiblesses méthodologiques ne permettent pas de conclure à un niveau de preuves élevé pour ces études, elles ont toutes été classées de niveau 4 (1 étant le niveau le plus élevé et 4 le niveau le plus bas).

Compte tenu des éléments rappelés dans le contexte, certains points conditionnent directement les valeurs de sensibilité et de spécificité des enzymes notamment :

- la précision du caractère étiologique des PA, compte tenu du manque de sensibilité de l'amylase pour les PA alcooliques ;
- le délai entre le dosage et le début de la PA qui risque de modifier le seuil de diagnostic et les valeurs de sensibilité et de spécificité pour les deux enzymes ;
- le sexe ratio, en raison d'une plus grande fréquence de PA alcooliques chez les hommes et de PA biliaires chez les femmes ;
- l'utilisation de l'amylasémie et de la lipasémie pour le diagnostic de PA, ce qui a pour conséquence d'augmenter artificiellement leurs valeurs de sensibilité et de spécificité.

Tableau 10. Évaluation méthodologique des études

Référence	Schéma de l'étude	Effectif	Objectif de l'étude	Points faibles de l'étude	Niveau de preuve
Keim <i>et al.</i> , 1998	comparative prospective multicentrique	32 PA	Comparer la valeur et la précision diagnostique de l'amylasémie seule et de la lipasémie seule et de la combinaison des 2 tests à différents délais par rapport au début des signes cliniques	<ol style="list-style-type: none"> 1. Nombre de centres cliniques non précisé 2. Caractéristiques étiologiques des PA non décrites 3. Méthode d'imagerie de référence non uniformisée pour tous les patients 	4
Hedström <i>et al.</i> , 2001	comparative prospective, sélection consécutive	64 PA	Comparer les marqueurs sériques trypsinogène-2, trypsin-2-AAT, amylase et lipase pour le diagnostic positif de la PA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Étude monocentrique 2. Biais de sélection des patients car l'amylasémie est utilisée pour le diagnostic (95 % des patients ont une amylasémie >3N) 3. Méthode d'imagerie de référence non uniformisée pour tous les patients 	4
Treacy <i>et al.</i> , 2001	comparative prospective	51 PA	Comparer la précision diagnostique de l'amylase et de la lipase dans le diagnostic des PA	<ol style="list-style-type: none"> 1. Étude monocentrique 2. Utilisation de techniques variables pour confirmer le diagnostic 3. Absence de description des caractéristiques de population : âge, sexe ratio 	4
Jang <i>et al.</i> , 2007	comparative prospective	17 PA	Comparer la performance diagnostique du test urinaire au trypsinogène (UT) par rapport à l'amylasémie et la lipasémie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Étude monocentrique 2. L'amylasémie et la lipasémie sont utilisés pour le diagnostic des PA; biais qui risque d'augmenter la Se des 2 enzymes 3. Seuil de détermination de la Se et la Sp pour les 3 enzymes n'est pas précisé. 4. Absence de méthode de référence de diagnostic : pas d'imagerie systématique pour confirmer la PA, critère de confirmation basé sur le diagnostic définitif fondée sur les données cliniques et biologiques 5. Caractéristiques de population non décrites 	4
Smith <i>et al.</i> , 2005	rétrospective	320 PA	Comparer la performance diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie	<ol style="list-style-type: none"> 1. Méthode d'imagerie de référence non uniformisée pour tous les patients 2. Caractéristiques de population non décrites 	4

1.3.2 Evaluation de la performance diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie

Sur les cinq études retenues (Tableau 11), seules trois d'entre elles (Keim 1998, Treacy 2001 et Ross 2005) ont pour objectif primaire une comparaison directe de l'efficacité diagnostique du dosage de la lipasémie et de l'amylasémie ou de l'association amylasémie-lipasémie. Les deux autres études prospectives (Hedström 2001, Jang 2007) ne permettent qu'une comparaison indirecte, leur objectif primaire étant de comparer l'efficacité diagnostique des marqueurs sériques trypsinogène-2 ou trypsine-2-AAT à celle de l'amylase et de la lipase.

Cette dernière démarche introduit un biais important par une surestimation des performances diagnostiques de l'amylasémie (Hedström 2001) et/ou de la lipasémie (Jang 2006) du fait de l'utilisation du taux de ces deux enzymes pour la sélection des patients.

1.3.2.1 Résultats de la performance diagnostique

Les résultats des cinq études sélectionnées sont rapportés sur le tableau 12.

En fonction du délai

Seules deux des cinq études permettent de visualiser l'impact du délai sur les valeurs de Se et Sp (41,42). Elles montrent que la meilleure performance diagnostique est obtenue pour les délais les plus courts aussi bien pour les dosages individuels de l'amylasémie et de la lipasémie que pour l'association des deux enzymes (Tableau 12)

En fonction du seuil de concentration

Il est difficile au travers des résultats présentés dans ces différentes études d'essayer de définir un seuil optimal de diagnostic aussi bien pour l'amylasémie que pour la lipasémie. Les valeurs varient de 2N à 5,7N pour la lipasémie et de N à 5,5N pour l'amylasémie (tableau 12). Cette grande variabilité résulte du fait que les seuils ont été définis rétrospectivement dans toutes les études par rapport au meilleur couple Se/Sp.

Comparaison de l'amylasémie et de la lipasémie et de l'association des deux

Sur les cinq études analysées, le couple Se/Sp est toujours supérieur pour la lipasémie par comparaison à l'amylasémie et ceci quel que soit le délai par rapport au début de la PA. Concernant l'association de l'amylasémie et de la lipasémie, les deux études prospectives de Keim 1998 et de Treacy 2001, ont démontré que l'association des deux aux seuils optimaux définis par les dosages individuels, n'apportait aucun bénéfice en termes de sensibilité et de spécificité par rapport au simple dosage de la lipase.

En résumé, sur la base des cinq articles analysés, il est constaté que :

- le couple sensibilité/spécificité de la lipasémie est toujours supérieur à celui de l'amylase et ce, quel que soit le délai considéré ;
- l'association des deux dosages n'apporte aucun bénéfice supplémentaire par rapport au simple dosage de la lipase (Keim 1998, Treacy 2001) ;
- il est difficile de définir un seuil optimal standard pour le dosage de la lipase permettant d'affirmer le diagnostic.

1.3.3 Conclusion

La majorité des études comparant directement les performances diagnostiques du dosage de l'amylasémie et de la lipasémie ont été réalisées avant 2001. Le consensus étant établi sur ce sujet, il n'existe pas d'études comparatives à haut niveau de preuve publiées sur la dernière décennie.

En s'appuyant cependant dans ce rapport sur les conclusions d'une littérature même à bas niveau de preuves (4/4), le consensus général concernant le choix privilégié de la lipase pour le diagnostic positif de la PA est retrouvé et reste néanmoins d'actualité.

Tableau 11. Principales caractéristiques des études

Référence	Schéma de l'étude	Objectif de l'étude	Critères de sélection des patients	Population étudiée (sexe, âge,...)	Groupe témoin	Méthode de référence	Résultats de la sélection
Keim <i>et al.</i> , 1998 (41)	prospective , Multicentrique de sept 1995 à juin 1996	Comparer la valeur et la précision diagnostique de l'amylasémie seule, de la lipasémie seule et de l'association des 2 à différents délais par rapport au début des signes cliniques	Patients admis pour DAA évocatrice d'une PA	253 patients inclus, 145 hommes, âge moyen 52 ans (18-97) et 108 femmes, âge moyen 67 ans (18-92)	NR	échographie et/ou scanner	32 PA sur 253 patients (12,6%)
Hedström <i>et al.</i> , 2001 (43)	prospective , Sélection consécutive août 1997 mai 1998	Comparer les marqueurs sériques trypsinogène-2, trypsin-2-AAT l'amylasémie et la lipasémie pour le diagnostic positif de la PA et l'évaluation de la sévérité	Patients avec DAA sélectionnés si: 1- amylasémie >3N + signes cliniques 2- signes cliniques + échographie ou scanner typiques + amylasémie >3N, 3- signes cliniques + scanner typique mais amylasémie normale	Groupe PA : 41 hommes et 23 femmes, âge moyen 51 ans (21-83)	30 pathologies abdominales extra-pancréatiques; 17 hommes et 13 femmes, âge moyen 49 ans (25-81)	échographie et/ou scanner et/ou amylasémie >3N	64 patients avec PA, 61 patients avec amylasémie >3N et une durée moyenne DAA depuis 1,3 jours (0,1 à 7 jours). 39 PA alcooliques, 16 PA biliaire, 9 PA étiologie inconnue
Treacy <i>et al.</i> , 2001 (42)	Prospective , de 1991 à avril 1994	Évaluer la précision et le seuil diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie, puis de l'association des deux enzymes dans le diagnostic de la PA	Patients avec PA. Diagnostic établi à partir de données cliniques, biologiques, radiologiques sans connaissance préalable du taux d'amylasémie et de lipasémie	NR	35 patients témoins avec pathologies extra-pancréatiques	Confirmation pluri-disciplinaire en aveugle. Critères de confirmation: cliniques, imagerie et biologie en dehors de l'amylasémie et de la lipasémie, chirurgie ou autopsie.	328 patients; 51 PA; 35 témoins ; 53 exclus ; 189 non déterminés exclus. 86 patients sont retenus pour l'analyse. (51PA +35 témoins)
Jang <i>et al.</i> , 2007 (44)	prospective , de juillet 2002 à déc. 2002	Comparer la performance diagnostique du test urinaire au trypsinogène (UT) à l'amylasémie et la lipasémie	Symptômes cliniques de PA + test urinaire préalable à l'inclusion et analyse urinaire à l'inclusion	NR	NR	échographie et/ou scanner si disponible et/ou diagnostic définitif à partir amylasémie ou lipasémie >300U/L et de l'évolution clinique.	Sur 4155 patients avec signes cliniques de PA, 191 sont sélectionnés et 17 patients ont une PA.
Smith <i>et al.</i> , 2005 (45)	Série rétrospective de 10931 patients traités entre jan. 2001 et mai 2003 admis pour suspicion de PA	Comparer la performance diagnostique de l'amylasémie et de la lipasémie	Patients avec amylasémie et/ou lipasémie élevées (> valeur normale sup.), et résultats radiologiques réalisés	NR	NR	échographie ou scanner	1825 (amylasémie et lipasémie élevées+ résultats imagerie) et 55 (amylasémie ou lipasémie normal + résultats imagerie en faveur d'une PA) soit 1880 patients dont 320 ont une PA.

Tableau 12. Sensibilité et spécificité des dosages de l'amylasémie, de la lipasémie et de l'association des deux

Référence	Délai/ début de PA	amylasémie			lipasémie			amylasémie + lipasémie		
		Sensibilité	Spécificité	seuil	Sensibilité	Spécificité	seuil	Sensibilité	Spécificité	seuil
Keim et al., 1998 (41)	0 à 1 jour	Se=94%	Sp=88%	N	Se= 94%	Sp=95%	2N	Se=71%	Sp=84%	2N amy+N lipa
	2 à 3 jours	Se=65%	Sp=83%	N	Se= 85%	Sp=91%	2N	Se=26%	Sp=79%	
	4 à 5 jours	Se<60%	Sp<60%	NR	Se<70%	Sp<70%	NR	Se= 6%	Sp=64%	
Hedström et al., 2001 (43)	Délai moyen de 1,3 jours	Se=95%	Sp=70%	3,8N	Se=95%	Sp=73%	2,33N			
		Se=90%	Sp=73%	4,8N	Se=90%	Sp=83%	4N			
		Se=85%	Sp=83%	5,5N	Se=85%	Sp=93%	5,7N			
Treacy et al., 2001 (42)	Jour 1	Se=45%	Sp=97%	1,76 N	Se=67%	Sp=97%	N	Se=60%	Sp=97%	1,76N amy+N lipa
	Jour 3	Se=35%	Sp=92%	1.26 N	Se=55%	Sp=84%	N	Se=61%	Sp=85%	1,26N amy+N lipa
Jang et al., 2007 (44)	NR	Se= 41%	Sp=95%	NR	Se= 53%	Sp=95%	NR			
Smith et al., 2005 (45)	NR	Se=78,7%	Sp=92,6%	1 N	Se=90,3%	Sp=93%	1 N			
		Se=48,8%	Sp=99%	3N	Se=74,8%	Sp=96%	3N			

amy : amylasémie ; lipa : lipasémie, NR : non renseigné

II. RECUEIL DE LA POSITION DES PROFESIONNELS DE SANTÉ

Le groupe de lecture était constitué de :

- 3 biologistes ;
- 9 hépato-gastro-entérologues ;
- 3 médecins généralistes ;
- 2 médecins urgentistes.

Certains membres du groupe de lecture ont souhaité apporter des précisions supplémentaires quant à la formulation des conclusions finales, toutes les suggestions ont été prises en compte et intégrées dans le texte.

II.1 Cotation des conclusions issues de l'analyse de la littérature

- **La lipasémie a une efficacité diagnostique supérieure à celle de l'amylasémie pour le diagnostic de la PA,**
Accord total avec une cote médiane de 8

- **Le diagnostic d'une PA est établi en présence d'un tableau clinique évocateur et d'une élévation de la lipasémie à au moins 3 fois la normale.**
Accord total avec une cote médiane de 9

- **Le diagnostic de la PA ne doit pas reposer uniquement sur une concentration seuil arbitraire de 3 fois la normale. En cas de lipasémie inférieure à 3N, il faut tenir compte du temps écoulé entre le dosage de la lipase et le début des signes cliniques.**
Accord total avec une cote médiane de 9

- **Le diagnostic de la PA doit être réalisé le plus tôt possible et idéalement dans les 48h après le début des signes cliniques.**
Accord total avec une cote médiane de 9

II.2 Avis général du groupe de lecture

II.2.1 Consensus sur le dosage unique de la lipasémie et du seuil optimal

Le groupe de lecture considère à l'unanimité que la recommandation concernant le seul dosage de la lipase est toujours d'actualité.

Le seuil de 3N retenu par la conférence de consensus et récemment par l' American Gastroenterological Association (AGA 2007) est largement consensuel.

Les biologistes, membres du groupe de lecture, ont néanmoins précisé qu'il est difficile de parler de seuil fixe, dans la mesure où celui-ci dépend non seulement du délai écoulé depuis le début des signes cliniques, mais également de la technique utilisée.

Cependant, il n'existe actuellement pas de méthode de dosage recommandée par les sociétés savantes comme l'IFCC (*International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*) et le faible nombre de références bibliographiques sur les 10 dernières années n'apporte pas d'éléments pour proposer un nouveau seuil. Cette valeur reste donc un compromis acceptable.

II.2.2 Les raisons du défaut d'appropriation des recommandations de 2001

Trois raisons principales ont été évoquées :

1. le défaut de diffusion des recommandations auprès des médecins de première ligne (les médecins traitants et les urgentistes), premiers prescripteurs de l'amylasémie. Les conclusions de la conférence de consensus de 2001 ont été publiées dans des revues de gastro-entérologie essentiellement lues par les gastro-entérologues, les chirurgiens et les réanimateurs.
2. les habitudes de prescription systématique des deux dosages amylasémie et lipasémie trouvent leur explication historique dans le fait qu'en 2001, le dosage de la lipase sérique n'était pas automatisé, sa pratique peu répandue et le délai de rendu des résultats beaucoup plus long que pour l'amylase.
3. La prescription conjointe de l'amylasémie et de la lipasémie dans les situations cliniques ne justifiant pas leur dosage : bilan systématique (check-up), recherche d'un cancer pancréatique, surveillance à distance d'une pancréatite chronique ou aiguë, bilan d'un diabète, d'une diarrhée, etc.

II.2.3 Comment modifier les pratiques actuelles ?

Action de communication

Les pratiques actuelles peuvent être modifiées par une action de communication très large auprès de tous les professionnels concernés.

Pour les médecins généralistes pour qui cette pathologie est rarement suspectée, le message doit être régulièrement réitéré en raison du délai qui peut être assez long entre la lecture du message et sa première mise en application.

Modification des conditions de remboursement

Le groupe de lecture a également proposé de compléter le message par les mesures suivantes :

1. la suppression du remboursement de l'amylasémie dans les situations cliniques de suspicion de PA,
2. le conditionnement du remboursement du dosage de l'amylasémie à une prescription motivée de la recherche d'une pathologie des glandes salivaires,
3. l'implication des biologistes en leur demandant de ne pas doser l'amylasémie en cas de prescription conjointe amylasémie-lipasémie.

II.2.4 Catégories de professionnels auxquelles le message devrait être adressé

Le message devra cibler les :

1. médecins praticiens hépato-gastro-entérologues,
2. chirurgiens digestifs et généraux,
3. médecins généralistes,
4. médecins urgentistes,
5. médecins réanimateurs et anesthésistes,
6. biologistes.

II.2.5 Forme et Support du message

Les propositions du groupe de lecture quant au contenu et au support du message sont les suivantes :

1. le message devrait reprendre les conclusions de la conférence de consensus de 2001 qui concordent avec celles du présent rapport ;
2. la diffusion pourrait se faire au moyen des supports suivants :
 - *Une fiche de bon usage* qui sera diffusée sur support électronique ou papier,
 - *Une annonce dans la lettre "HAS Actualités & Pratiques"*,
 - *Une publication de la fiche de bon usage dans des revues de médecine.*

CONCLUSION

L'objectif principal défini par la HAS pour cette évaluation était de s'assurer que le consensus adopté en 2001 concernant le simple dosage de la lipasémie pour le diagnostic de la pancréatite aiguë est toujours d'actualité.

Ce travail de la HAS confirme en 2009 la supériorité de la lipasémie par rapport à l'amylasémie.

Pour le diagnostic biologique de la pancréatite aiguë, la HAS préconise de ne plus doser l'amylasémie, seule la lipasémie doit être dosée

Trois facteurs principaux doivent être pris en compte pour la confirmation du diagnostic de la PA : le tableau clinique évocateur, le délai par rapport au début des signes cliniques et un seuil optimal défini pour la lipasémie.

Ce message se décline en quatre conclusions principales :

- | | |
|---------------------|--|
| Conclusion 1 | La lipasémie a une efficacité diagnostique supérieure à celle de l'amylasémie pour le diagnostic de la PA, |
| Conclusion 2 | Le diagnostic d'une PA est établi en présence d'un tableau clinique évocateur et d'une élévation de la lipasémie à au moins 3 fois la normale ($3N^2$) |
| Conclusion 3 | En cas de lipasémie inférieure à $3N$, il faut tenir compte du temps écoulé entre le dosage de la lipase et le début des signes cliniques |
| Conclusion 4 | Le diagnostic de la PA doit être réalisé le plus tôt possible et idéalement dans les 48h après le début des signes cliniques |

Dans le cadre d'une suspicion de pancréatite aiguë, le seul dosage biologique à réaliser est celui de la lipasémie même si une demande d'amylasémie seule, ou une demande concomitante d'amylasémie et de lipasémie ont été faites.

Le message de la HAS sera porté par une fiche de bon usage qui sera diffusée sur supports électronique et papier.

L'action de communication de la HAS doit être la plus large possible et s'adresser à tous les acteurs ; elle ciblera en particulier les médecins prescripteurs (médecins généralistes, hépato-gastro-entérologues, urgentistes, ...), les biologistes ainsi que toutes les structures susceptibles d'assurer une formation médicale initiale ou continue (étudiants, collègues d'enseignants, doyens, ...).

La pancréatite aiguë représentant en volume la principale situation clinique dans laquelle l'amylasémie peut être prescrite, l'impact de la diffusion et de l'application des conclusions de la HAS pourra être estimé en suivant le nombre d'actes d'amylasémie dans les bases de l'Assurance maladie.

² Il existe plusieurs techniques pour doser la lipase, chacune avec une valeur normale qui lui est propre.

ANNEXES

I. METHODE GENERALE D'ELABORATION D'UN RAPPORT D'EVALUATION D'UNE TECHNOLOGIE DE SANTE

L'évaluation des technologies de santé est, selon *l'Institute of Medicine* (1985) «une démarche dont l'objet est d'examiner les conséquences à court et à long terme, de l'usage d'une technologie particulière sur les individus et sur la société dans son ensemble. Elle prend en compte la sécurité, l'efficacité expérimentale et pragmatique d'une technologie, ainsi que son impact économique (coût, rapport coûts/résultats et implications budgétaires) ; elle analyse également ses implications sociales et éthiques et met à jour les points à approfondir en terme de direction de recherche». L'objectif est d'éclairer la décision publique par un avis argumenté prenant en compte les différentes dimensions du sujet.

Analyse critique des données identifiées de la littérature scientifique :

Une recherche documentaire méthodique est effectuée d'abord par interrogation systématique des bases de données bibliographiques médicales et scientifiques sur une période adaptée à chaque thème. En fonction du thème traité, des bases de données spécifiques peuvent être consultées. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, organisations professionnelles,...) sont consultés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) sont recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème sont consultés. Les recherches initiales sont mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés permet de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture peuvent transmettre des articles de leur propre fonds bibliographique. Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche propres à ce rapport d'évaluation.

La position argumentée de professionnels de santé :

Les organisations professionnelles sont consultées pour connaître les travaux réalisés sur le sujet et pour proposer une liste d'experts de la technique à évaluer, des autres options thérapeutiques ou de la pathologie étudiée. Le groupe de travail est composé d'une quinzaine de professionnels de différentes spécialités, de différents modes d'exercice (public et libéral, universitaire et non-universitaire) et de différentes localisations géographiques. Chaque membre du groupe de travail a rempli une déclaration publique d'intérêts qui a été examinée par la HAS. En cas d'intérêts déclarés, la HAS a estimé qu'ils étaient compatibles avec participation des personnes concernées, au groupe de travail, eu égard à leur expertise par rapport au sujet. La déclaration publique d'intérêts de chacun des membres est mise en ligne sur le site internet de la HAS ; le cas échéant, les intérêts déclarés pouvant avoir un lien avec le sujet évalué, sont présentés dans le rapport. Le groupe de travail se réunit en général une fois. Un rapport présentant la problématique, le champ, la méthode et l'analyse critique de la littérature est envoyé aux membres du groupe de travail avec un questionnaire pour recueillir leur position de manière

formalisée et standardisée avant la réunion. Lors de la réunion, les membres du groupe de travail discutent sur la base de leur expertise et de l'analyse de la littérature des différents critères permettant d'estimer la validité de la technique (ratio efficacité/sécurité, indications, place dans la stratégie de prise en charge, conditions de réalisation,...) et aboutissent, le cas échéant, à un consensus. La réunion est menée d'une manière structurée en s'appuyant sur une liste de questions. Le compte rendu de la réunion (discussion et position finale) est rédigé par la HAS et envoyé aux membres du groupe de travail pour validation.

Au vu de l'analyse critique de la littérature identifiée et de la position argumenté des professionnels de santé du groupe de travail, le Collège de la HAS, après examen et validation du dossier par la Commission évaluation des actes professionnels (CEAP) conclut quant à la validité de la technologie de santé étudiée en précisant selon les cas, ses indications, sa place dans la stratégie de prise en charge des patients, les conditions de sa bonne réalisation, les conséquences de son introduction dans le système de soins. La composition du Collège de la HAS et de la CEAP sont présents sur le site internet de la HAS.

II. NIVEAU DE PREUVE SCIENTIFIQUE FOURNI PAR LA GRADE DES RECOMMANDATIONS

Niveau 1	A
<ul style="list-style-type: none">• essai comparatif randomisé de forte puissance• méta - analyse d'essais comparatifs randomisés• analyse de décision basée sur des études bien menées	Preuve scientifique établie

Niveau 2	B
<ul style="list-style-type: none">• essai comparatif randomisé de faible puissance• étude comparative non randomisée bien menée• étude de cohorte	Présomption scientifique

Niveau 3	C
<ul style="list-style-type: none">• étude cas - témoins	

Niveau 4	Faible niveau de preuve
<ul style="list-style-type: none">• étude comparative comportant des biais importants• étude rétrospective• série de cas	

III. QUESTIONNAIRE ADRESSÉ AUX PROFESSIONNELS

III.1 Grille de cotation des recommandations

Conclusion 1 :

Le diagnostic doit être établi en présence d'un tableau clinique évocateur d'une PA et d'une élévation de la lipasémie.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

Commentaires :

Conclusion 2 :

La lipase a une précision diagnostique supérieure à celle de l'amylase pour le diagnostic de la pancréatite aiguë.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

Commentaires :

Conclusion 3 :

Le diagnostic de la PA doit être réalisé chez tous les patients dans un délai de 48h après le début des signes cliniques.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

Commentaires :

Conclusion 4 :

Le diagnostic de la PA ne doit pas reposer uniquement sur lipasémie de 3 à 4 fois la valeur normale, il doit impérativement tenir compte du temps écoulé entre le dosage de la lipase et le début des signes cliniques.

Cotation	1 <input type="checkbox"/>	2 <input type="checkbox"/>	3 <input type="checkbox"/>	4 <input type="checkbox"/>	5 <input type="checkbox"/>	6 <input type="checkbox"/>	7 <input type="checkbox"/>	8 <input type="checkbox"/>	9 <input type="checkbox"/>
	Désaccord total							Accord total	

Commentaires

III.2 Questions diverses

- Question 1 :** Est-ce qu'il existe d'autres études, concernant la comparaison des performances diagnostiques de la lipase et de l'amylase, dont vous avez connaissance et qui n'auraient pas été identifiées par notre recherche bibliographique ?
- Question 2 :** Dans la littérature, le seuil d'au moins 3 fois la limite supérieure de la normale pour la lipase n'est pas clairement établi. Pensez-vous que ce seuil devrait être néanmoins retenu comme seuil optimal de diagnostic de la PA ou un autre seuil devrait-il être proposé ?
- Question 3 :** Confirmez-vous que la recommandation de la conférence de consensus de 2001 concernant le seul dosage de la lipase pour le diagnostic biologique de la PA est toujours d'actualité ?
- Question 4 :** Les chiffres de la pratique montrent que les recommandations de 2001 concernant le seul dosage de la lipase n'ont pas été complètement suivies. À votre avis quelles en sont les raisons ?
- Question 5 :** Que proposeriez-vous pour que la conclusion du présent rapport soit bien suivie ?
- Question 6 :** À quelle catégorie de professionnels le message de la HAS devrait être principalement adressé ?
- Question 7 :** Quel devrait être la forme et le contenu du message ?

LISTE DES SITES CONSULTÉS

- Adelaide Health Technology Assessment, Australie
- Agence d'Évaluation des Technologies et des Modes d'Intervention en Santé, Canada
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, France
- Agency for Healthcare Research and Quality, Etats-Unis
- Alberta Heritage Foundation for Medical Research, Canada
- Alberta Medical Association, Canada
- American College of Gastroenterology, Etats-Unis
- American College of Physicians, Etats-Unis
- American College of Radiology, Etats-Unis
- American Gastroenterological Association, Etats-Unis
- Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical, Australie
- Base CODECS, France
- Bibliothèque Interuniversitaire de Médecine, France
- Bibliothèque Médicale AF Lemanissier, France
- Blue Cross Blue Shield Association, Etats-Unis
- BMJ Clinical Evidence, Royaume-Uni
- British Society of Gastroenterology, Royaume-Uni
- California Technology Assessment Forum, Etats Unis
- Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Canada
- Canadian Task Force on Preventive Health Care, Canada
- Catalogue et Index des Sites Médicaux Francophones, France
- Centers for Disease Control and Prevention Infection Control Guidelines, Etats Unis
- Centre fédéral d'expertise des soins de santé, Belgique
- Centre for Clinical Effectiveness, Australie
- Centre for Reviews and Dissemination, Royaume Uni
- Clinical Knowledge Summaries, Royaume-Uni
- CMA Infobase, Canada
- College of Physicians and Surgeons of Alberta, Canada
- Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques, France
- Euroscan, Royaume-Uni
- Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision, France
- Expertise collective de l'INSERM, France
- Guidelines and Protocols Advisory Committee, Canada
- Guidelines International Network
- Health Services Technology Assessment Text, Etats-Unis
- Horizon Scanning, Australie
- Institute for Clinical Evaluative Sciences, Canada
- Institute for Clinical Systems Improvement, Etats-Unis
- Institute for Health Economics, Canada
- Intute Health & Sciences, Royaume Uni
- Medical Services Advisory Committee, Australie
- Minnesota Department of Health – health Technology Avisory Committee, Etats-Unis
- National Coordinating Centre for Health Technology Assessment, Royaume-Uni
- National Guidelines Clearinghouse, Etats-Unis
- National Health and Medical Research Council, Australie
- National Institute for Health and Clinical Excellence, Royaume-Uni
- National Library of Guidelines Specialist Library, Royaume-Uni
- New Zealand Guidelines Group, Nouvelle-Zélande
- New Zealand Health technology Assessment, Nouvelle-Zélande
- Ontario Medical Advisory Secretariat, Canada
- Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines, Canada
- Regional Evaluation Panel, Royaume-Uni
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Royaume-Uni
- Singapore Ministry of Health, Singapour
- Société française d'anesthésie réanimation, France
- Société française de médecine générale, France
- Société nationale française de gastroentérologie, France
- Society for Surgery of the Alimentary Tract, Etats-Unis
- Tripdatabase, Royaume Uni
- U.S. Preventive Services Task Force, Etats-Unis
- Veterans Affairs Technology Assessment Program, Etats-Unis
- World Gastroenterology Organisation

REFERENCES

1. Moreau J. Question n°1 : Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? Quel est le "gold standard" pour le diagnostic ? Conférence de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1S7-1S11.
2. Robba L, Kuhn AF, Vielfaure N, Rigollot N. Les données 2007 du codage de la biologie médicale. *Points de repère* 2008;19.
3. Koizumi M, Takada T, Kawarada Y, Hirata K, Mayumi T, Yoshida M, *et al.* JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: diagnostic criteria for acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006;13(1):25-32.
4. Rebours V, Bretagne JF, Bommelaer G, Hentic-Dhomé O, Maire F, Hammel P, *et al.* La conférence de consensus 2001 sur la pancréatite aiguë (PA) a-t-elle modifié les pratiques professionnelles, 7 ans après la parution des recommandations ? *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:A 264.
5. Boutron A, Buffet C. Explorations biologiques des pancréatites aiguës. *Encycl Méd Chir Hépatologie* 2008;7-007-B-28.
6. Carroll JK, Herrick B, Gipson T, Lee SP. Acute pancreatitis: diagnosis, prognosis, and treatment. *Am Fam Phys* 2007;75(10):1513-20.
7. Gast P. Les pancréatites aiguës récurrentes. *Rev Med Liege* 2004;59(6):355-62.
8. Schmid SW, Uhl W, Büchler MW. Does the etiology influence the severity of acute pancreatitis ? In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, Malfertheiner P, ed. *Acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy.* Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 193-98.
9. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet* 2008;371(9607):143-52.
10. Paye F. Pancréatites aiguës: diagnostic et principes thérapeutiques. *Rev Prat* 2002;52(14):1554-60.
11. Cappell MS. Acute pancreatitis: etiology, clinical presentation, diagnosis, and therapy. *Med Clin North Am* 2008;92(4):889-923.
12. Société Française d'Anesthésie et de Réanimation, Hamel F, Bessodes A, Fournier L, Bricard H. Pancréatite aiguë grave. Conférence d'actualisation SFAR 1999. Paris: SFAR; 1999.
13. Frossard JL, von Laufen, Felley C, Dumonceau JM. Diagnostic et bilan étiologique d'une pancréatite aiguë. *Med Hyg* 2003;61(2422):229-33.
14. Collège des Universitaires en Hépatogastro-Entérologie. Item 268 - Pancréatite aiguë. In: *Hépatogastro-entérologie.* Paris: Elsevier Masson; 2009. p. 245-56.
15. Matull WR, Pereira SP, O'Donohue JW. Biochemical markers of acute pancreatitis. *J Clin Pathol* 2006;59(4):340-4.
16. Vissers RJ, Abu-Laban RB, McHugh DF. Amylase and lipase in the emergency department evaluation of acute pancreatitis. *J Emerg Med* 1999;17(6):1027-37.
17. Lévy P. Conduite à tenir devant une élévation des enzymes pancréatiques de découverte fortuite. *Gastroenterol Clin Biol* 2006;30(3):421-6.

18. Amylase (isoenzymes). In: Laboratoire Pasteur CERBA, ed. Guide des analyses spécialisées. 4e ed. Paris: Elsevier; 2003. p. 140-1.
19. Stratégie des explorations des douleurs abdominales. Cours de réanimation - urgences. Medix cours de médecine 2003/2009 2009. <<http://www.medix.free.fr/sim/exploration-douleur-abdominale.php>> [consulté le 10-4-2009].
20. Lévy P. Le dosage de l'amylasémie a-t-il encore un intérêt ? Rev Fr Gastroenterol 1999;35(344):15-7.
21. Jiang CF, Ng KW, Tan SW, Wu CS, Chen HC, Liang CT, *et al.* Serum level of amylase and lipase in various stages of chronic renal insufficiency. Chin Med J 2002;65(2):49-54.
22. Gullo L. Day-to-day variations of serum pancreatic enzymes in benign pancreatic hyperenzymemia. Clin Gastroenterol Hepatol 2007;5(1):70-4.
23. Gullo L, Lucrezio L, Migliori M, Bassi M, Nestico V, Costa PL. Benign pancreatic hyperenzymemia or Gullo's syndrome. Ad Med Sci 2008;53(1):1-5.
24. Yadav D, Agarwal N, Pitchumoni CS. A critical evaluation of laboratory tests in acute pancreatitis. Am J Gastroenterol 2002;97(6):1309-18.
25. Domínguez-Muñoz JE. Diagnosis of acute pancreatitis : any news or still amylase ? In: Büchler MW, Uhl W, Friess H, ed. Acute pancreatitis. Novel concepts in biology and therapy. Oxford: Blackwell Science; 1999. p. 171-9.
26. Smotkin J, Tenner S. Laboratory diagnostic tests in acute pancreatitis. J Clin Gastroenterol 2002;34(4):459-62.
27. Maruyama K, Takahashi H, Okuyama K, Yokoyama A, Nakamura Y, Kobayashi Y, *et al.* Low serum amylase levels in drinking alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 2003;27(8 Suppl):16S-21S.
28. Lipase. In: Laboratoire Pasteur CERBA, ed. Guide des analyses spécialisées. 4e ed. Paris: Elsevier; 2003. p. 511-2.
29. American Gastroenrological Association. AGA Institute medical position statement on acute pancreatitis. Gastroenterology 2007;132:2019-21.
30. Papachristou GI, Whitcomb DC. Inflammatory markers of disease severity in acute pancreatitis. Clin Lab Med 2005;25(1):17-37.
31. Rettally CA, Skarda S, Garza MA, Schenker S, Grendell JH. The usefulness of laboratory tests in the early assessment of severity of acute pancreatitis. CRC Crit Rev Clin Lab Sci 2003;40(2):117-49.
32. Werner J, Hartwig W, Uhl W, Müller C, Buchler MW. Useful markers for predicting severity and monitoring progression of acute pancreatitis. Pancreatolgy 2003;3(2):115-27.
33. Barthet M. Question n° 1 : Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? Comment poser le diagnostic de pancréatite aiguë biliaire ? Conférence de consensus. Gastroenterol Clin Biol 2001;25:1S12-7.
34. Dervenis C, Johnson CD, Bassi C, Bradley E, Imrie CW, McMahon MJ, *et al.* Diagnosis, objective assessment of severity, and management of acute pancreatitis. Santorini consensus conference. Int J Pancreatol 1999;25(3):195-210.
35. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Recommandations pour la pratique clinique. Paris: ANAES; 2000.

36. Malka D, Rosa-Hézode I. Première question. Comment faire le diagnostic positif et étiologique de pancréatite aiguë ? Conférence de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 2001;25:1S153-68.
37. Mayumi T, Ura H, Arata S, Kitamura N, Kiriya I, Shibuya K, *et al.* Evidence-based clinical practice guidelines for acute pancreatitis: Proposals. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2002;9(4):413-22.
38. Toouli J, Brooke-Smith M, Bassi C, Carr-Locke D, Telford J, Freeny P, *et al.* Guidelines for the management of acute pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17(Suppl):S15-S39.
39. Working Party of the British Society of Gastroenterology, Association of Surgeons of Great Britain and Ireland, Pancreatic Society of Great Britain and Ireland, Association of Upper GI Surgeons of Great Britain and Ireland. UK guidelines for the management of acute pancreatitis. *Gut* 2005;54 Suppl 3:iii1-iii9.
40. American College of Gastroenterology, Banks PA, Freeman ML. Practice guidelines in acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2379-400.
41. Keim V, Teich N, Fiedler F, Hartig W, Thiele G, Mössner J. A comparison of lipase and amylase in the diagnosis of acute pancreatitis in patients with abdominal pain. *Pancreas* 1998;16(1):45-9.
42. Treacy J, Williams A, Bais R, Willson K, Worthley C, Reece J, *et al.* Evaluation of amylase and lipase in the diagnosis of acute pancreatitis. *ANZ J Surg* 2001;71(10):577-82.
43. Hedström J, Kemppainen E, Andersén J, Jokela H, Puolakkainen P, Stenman UH. A comparison of serum trypsinogen-2 and trypsin-2-alpha1-antitrypsin complex with lipase and amylase in the diagnosis and assessment of severity in the early phase of acute pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):424-30.
44. Jang T, Uzbielo A, Sineff S, Naunheim R, Scott MG, Lewis LM. Point-of-care urine trypsinogen testing for the diagnosis of pancreatitis. *Acad Emerg Med* 2007;14(1):29-34.
45. Smith RC, Southwell-Keely J, Chesher D. Should serum pancreatic lipase replace serum amylase as a biomarker of acute pancreatitis? *ANZ J Surg* 2005;75(6):399-404.