



# Pancréatite chronique et insuffisance pancréatique

## De l'origine à son traitement

Jean Louis Frossard<sup>a</sup>, Thierry Nicolet<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Division de Gastroentérologie, Hôpital Cantonal Universitaire de Genève, <sup>b</sup> Cabinet de gastroentérologie FMH, Nyon

### Quintessence

- Chez un patient qui présente des signes cliniques de maldigestion ou malabsorption (selles défaites, amaigrissement, etc.) il faut penser à un manque d'enzymes pancréatiques dû à une pancréatite chronique.
- La principale cause d'insuffisance pancréatique exocrine est, sous nos attitudes, une pancréatite chronique secondaire à une consommation excessive d'alcool.
- Depuis 1996, plusieurs anomalies génétiques ont été associées à des cas de pancréatite idiopathique et de pancréatite chronique liée ou non à l'alcool.
- Il n'existe actuellement pas de bons tests diagnostics de la maladie et le diagnostic se base le plus souvent sur un faisceau d'arguments cliniques et biologiques.
- Le traitement est multidisciplinaire et fait intervenir le médecin interniste-généraliste, le gastro-entérologue et en dernier recours le chirurgien lorsque les procédures d'endoscopie interventionnelle n'ont pas été couronnées de succès.

### Summary

#### Chronic pancreatitis and pancreatic insufficiency: from origin to treatment

- *In patients with clinical signs of maldigestion or malabsorption it's important to think of the possibility of a decrease in pancreatic enzyme production resulting from chronic pancreatitis.*
- *In Western countries, the main cause of pancreatic insufficiency is chronic pancreatitis of alcoholic origin.*
- *Since 1996, several genetic mutations have been associated with the emergence of either idiopathic or chronic pancreatitis of alcoholic or other origin.*
- *No good diagnostic test of the disease is available at present.*
- *Therapy is in most cases decided by the internist in charge, the gastroenterologist, or the surgeon in cases where endoscopic procedures prove unsuccessful.*

### Introduction

L'insuffisance pancréatique se définit comme un déficit de production d'enzymes pancréatiques aboutissant à une maldigestion des aliments et se traduisant en clinique par l'existence d'une stéatorrhée. Cette insuffisance d'organe survient dans la majeure partie des cas lors de pancréatite chronique. Il s'agit d'une affection du parenchyme pancréatique caractérisée sur le plan his-

tologique par une fibrose progressive entraînant une destruction irréversible du parenchyme glandulaire ainsi que des anomalies des canaux pancréatiques (dilatations et sténoses).

Si ce processus inflammatoire perdure, l'insuffisance exocrine s'aggrave, entraîne la perte dans les selles d'une importante quantité de graisse (stéatorrhée) et est responsable d'une perte de poids considérable (maldigestion induisant une dénutrition). Cette insuffisance exocrine peut s'associer, en phase ultime de la maladie, à une insuffisance endocrine [1, 2].

L'incidence de la maladie s'élève à sept cas pour 100 000 hommes et un cas pour 100 000 femmes. La prévalence, elle, s'élève à quarante cas pour 100 000 hommes et cinq cas pour 100 000 femmes. Le pic d'âge se situe entre 35 et 44 ans.

### Clinique

#### La douleur

La douleur abdominale est le principal symptôme que l'on rencontre en cas de pancréatite chronique. La douleur est le plus souvent de siège épigastrique, irradie volontiers dans le dos et survient en période postprandiale précoce (10 à 30 min). Elle peut s'accompagner de nausées et de vomissements. Au début de l'affection, la douleur est intermittente puis devient plus continue. Ammann et al. ont défini deux types principaux de douleurs dans la pancréatite chronique. Le premier (type A) consiste en douleurs intermittentes avec des intervalles libres de symptômes sur des mois ou des années, alors que le second (type B) correspond à des épisodes de douleurs quotidiennes sévères [3].

Quinze pour cent des patients atteints de pancréatite chronique n'ont pas de symptomatologie algique et se présentent uniquement avec une insuffisance pancréatique exocrine ou endocrine.

#### L'insuffisance pancréatique exocrine


Il faut avoir perdu près de 90% du parenchyme pancréatique pour développer une insuffisance pancréatique exocrine significative. La stéatorrhée (définition: >7 g de graisses dans les selles/24 h) s'exprime par une perte pondérale

importante, un gros volume de selles qui sont classiquement flottantes et collantes, proportionnellement à la quantité de graisse qu'elles contiennent.

#### L'insuffisance pancréatique endocrine

L'intolérance au glucose est fréquente, mais un diabète avéré ne se rencontre que lors d'affection terminale et survient le plus souvent après l'apparition de la stéatorrhée. Des calcifications de la loge pancréatique visualisées sur une radiographie de l'abdomen sans préparation sont en général présentes à ce stade de la maladie. Sous nos latitudes, l'alcool est le principal pourvoyeur de pancréatite chronique. Après 10 à 20 ans de consommation exagérée, le patient présente un premier épisode de pancréatite aiguë s'avérant être une première poussée aiguë d'une pancréatite chronique qui se répétera épisodiquement. Chaque épisode peut se compliquer de nécrose plus ou moins étendue et de pseudokystes. A terme, la quantité de parenchyme fonctionnel s'amenuise, la fibrose progresse et les poussées douloureuses se raréfient, au gré de l'extension de la fibrose qui peut induire l'apparition d'une cholestase (engainement du cholédoque) voire d'une cirrhose biliaire secondaire. Apparaissent à ce stade-là également, l'insuffisance pancréatique exocrine puis endocrine.

#### Classification

Les recherches de ces dix dernières années ont considérablement amélioré la compréhension du processus physiopathologique qui conduit à une pancréatite chronique [4]. C'est ainsi qu'une classification étiologique est désormais disponible depuis 2001 [5] (TIGAR-O) (tab. 1 )

En Europe, l'alcoolisme est la cause la plus fréquente de pancréatite chronique. La prévalence de l'alcoolisme au cours de la pancréatite chronique est de 70% environ. Il existe une relation linéaire entre la consommation d'alcool et la survenue d'une pancréatite chronique. Cependant, comme tous les patients buvant de façon excessive ne développent pas d'affection pancréatique, la présence de facteurs génétiques conditionnant l'émergence d'une pancréatite est postulée. On imagine ainsi que certaines mutations survenant sur le gène de la mucoviscidose ou du trypsinogène cationique pourraient rendre un individu plus susceptible qu'un autre face à un agent pancréato-toxique extérieur comme l'alcool.

Le rôle du tabac dans la pathogénèse de la pancréatite chronique a également fait l'objet de plusieurs études épidémiologiques. Alors que le mécanisme toxique du tabac sur la glande pancréatique demeure inconnu à l'heure actuelle, on sait de façon précise que le fait de fumer aug-

mente le risque relatif de pancréatite chronique de 7,8 à 17,3 fois.


La pancréatite tropicale (Brésil et Inde) consiste en la présence, à un âge jeune, de calcifications pancréatiques et d'un diabète sévère. On soupçonne un rôle alimentaire et environnemental, mais de récentes études ont mis en évidence l'existence d'une mutation génétique (SPINK-1). Certaines affections inflammatoires de l'intestin (Crohn et recto-colite ulcéro hémorragique) et quelques maladies auto-immunes, comme le syndrome de Sjögren, font désormais partie des causes de pancréatite chronique [5]. Près de 50 observations de pancréatite chronique chez des patients avec maladie de Crohn ont été rapportées. En ce qui concerne la pancréatite auto-immune d'identification récente, elle se présente le plus souvent sous la forme d'une pseudotumeur du pancréas avec ictère. Des marqueurs sériques spécifiques (anticorps anti-lactoferrine, anti-anhydrase carbonique, facteurs anti-nucléaires) peuvent aider au diagnostic [6]. L'absence d'élévation du CA19-9 associé à l'existence d'affections auto-immunes concomitantes comme une cirrhose biliaire primitive ou un syndrome de Sjögren renforcent la suspicion diagnostique.

Depuis 1996, plusieurs anomalies génétiques ont été associées à des cas de pancréatite idiopathique et de pancréatite chronique liée ou non à l'alcool [7]. La prévalence des mutations du gène CFTR (gène de la mucoviscidose) chez les malades atteints de pancréatite chronique est très supérieure à celle attendue. Il semble donc que la mucoviscidose ne doit plus être considérée comme une affection à expression univoque bronchopulmonaire. Certains patients ont en réalité une atteinte exclusivement pancréatique de mucoviscidose atténuée à révélation tardive. La mutation autosomale dominante du trypsin-

**Tableau 1. Classification causale de la pancréatite chronique: TIGAR-O classification (adaptée et modifiée d'après Etemad et al. [5]).**

1. Toxic-metabolic
Alcohol, tobacco
Hypercalcemia, hyperlipemia
2. Idiopathic
3. Genetic
Trypsinogen mutation
CFTR mutations
Deficiency in alpha-1-antitrypsin
4. Auto-immune
Sjögren, biliary cirrhosis
IBD
5. Recurrent acute pancreatitis
6. Obstructive
Post-pancreatitis, obstruction of PD
Pancreas divisum

gène cationique est responsable d'une forme de pancréatite héréditaire rare (<1% des cas de pancréatite). Cette affection est redoutable car le risque de cancer du pancréas à 70 ans est de l'ordre de 40%.

Le tableau 2  montre l'étiologie des insuffisances pancréatiques.

## Diagnostic

### Clinique

Le diagnostic se base sur la clinique, mais celle-ci est parfois pauci-symptomatique. Il peut se baser sur des examens de laboratoire, mais à nouveau il faut se rappeler que près de 90% du parenchyme glandulaire doit être détruit pour entraîner une anomalie de laboratoire détectable.

### Laboratoire

L'amylase et la lipase sériques sont inutiles sauf lors de périodes de pancréatite aiguë.

Les tests hépatiques sont pratiquement toujours dans la norme et n'aident pas au diagnostic sauf dans les formes dans lesquelles la voie biliaire principale se rétrécit sous l'effet de la fibrose pancréatique. La mise en évidence d'une stéatorrhée nécessite un régime riche en graisses (100 g/j en plus du repas habituel) qui se déroule sur 72 heures. Le test est anormal si les selles contiennent >7 g de graisses par jour.

Le dosage de l'élastase fécale est intéressant et le plus performant. Il ne nécessite qu'un échantillon de selle au lieu d'une récolte harassante et déplaisante. Il ne détecte cependant que des cas «modérés» et sévères. Des valeurs <200 µg/g suggèrent une insuffisance pancréatique exocrine.


### Imagerie

La radiographie de l'abdomen sans préparation peut être pathognomonique de la maladie si elle met en évidence des calcifications situées au niveau de la loge pancréatique. L'ultrason abdominal est un examen imparfait avec une sensibilité de 60% et une spécificité de 80%. Le CT-scan peut montrer un agrandissement de la glande, des calcifications et surtout une dilatation ductulaire. Sa sensibilité est de l'ordre de 75–85% et sa spécificité varie de 80 à 85%. Le cathétérisme rétrograde par endoscopie (wirsungographie rétrograde) demeure le «gold standard» pour le diagnostic de l'affection, mais il faut compter avec une morbidité intrinsèque associée qui s'élève à 3 à 8% (pancréatite consécutive; hémorragie et perforation rare). Cet examen a cependant ses limites chez des patients avec atteinte précoce de la glande. Il devrait disparaître comme examen diagnostique dans un proche avenir et ne rester que comme un outil thérapeutique.

L'échoendoscopie est un examen de référence pour l'étude du parenchyme, sans morbidité pratiquement. Il donne des paramètres à la fois ductulaires et parenchymateux [8].

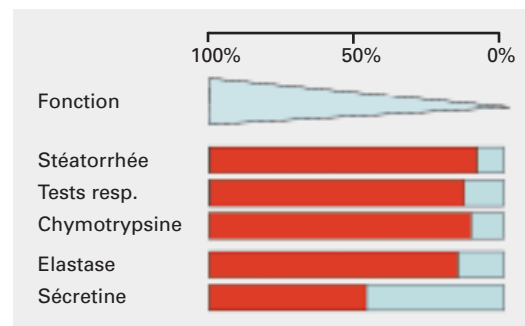
La cholangio IRM est une excellente méthode pour dépister des anomalies ductulaires, notamment lorsqu'elle est couplée à l'injection de sécrétine.

### Tests fonctionnels

On trouve de multiples tests permettant de mesurer la fonction du pancréas exocrine, mais seul le test à la sécrétine est performant. Ce test consiste à mesurer le débit de bicarbonate qui est considéré à l'heure actuelle comme le paramètre le plus sensible pour diagnostiquer une insuffisance pancréatique. Malheureusement, ce test est invasif puisqu'il nécessite l'intubation de la papille de Vater. Parmi les autres tests, on citera le pancréolauryl test (fig. 1 ). Leur complexité et leur manque de disponibilité, même dans des centres universitaires, les rendent peu pratiques en fin de compte.

**Tableau 2. Classification des insuffisances pancréatiques.**

1. Pancréatite chronique
2. Insuffisance sans pancréatite chronique
Mucoviscidose
Tumeur du pancréas
Résection du pancréas
Atrophie sénile
3. Insuffisance pancréatique secondaire
Maladie du grêle
Gastrinome
Billroth II
Déficiência en entérokinase



**Figure 1**

Sensibilité des tests de la fonction exocrine. Performance des principaux tests diagnostiques utilisés dans l'insuffisance pancréatique. La plupart des tests ne deviennent anormaux (partie bleue des barres horizontales) que lors d'une perte majeure de la fonction exocrine (80–90%). Le test à la sécrétine est le seul à être anormal pour une perte de fonction inférieure à 60–50%. Ce tableau montre donc la très faible sensibilité des tests diagnostiques disponibles.

## Traitement

### Traitement de la douleur

Il varie considérablement d'un patient à l'autre et va du simple traitement médicamenteux à la chirurgie de résection majeure.

La prescription de paracétamol, d'AINS est d'usage en cas de douleurs de faible intensité. Le recours aux opiacés est fréquent par la suite avec l'apparition redoutée de la dépendance.

L'arrêt de la consommation de l'alcool est un point capital pour contrôler la douleur. De petits repas fréquents dans la journée sont préférables à deux principaux repas. La prescription de préparations enzymatiques de substitution ne semble pas corriger la douleur selon la dernière méta-analyse du groupe de Banks [9], mais les données sont passablement hétérogènes et ne permettent pas d'être dogmatique. Le traitement par enzymes n'a donc, semble-t-il, pas d'indication dans la douleur. Un essai individuel peut être envisagé dans l'attente d'une réponse plus claire. Enfin, parmi les multiples agents thérapeutiques utilisés dans le traitement de la pancréatite chronique, citons l'octréotide et ses analogues qui ne semblent définitivement pas efficaces dans cette indication [10].

### Traitement endoscopique

Il est indiqué en cas de douleur, lorsqu'elle est associée à une obstruction ductulaire avec hyperpression consécutive ou à une sténose canalaire sur fibrose et/ou calcification intracanaulaire. La plus grande étude multicentrique incluant plus de 1000 patients suivis sur 5 ans a montré que le traitement endoscopique (stent, désobstruction) parvenait à contrôler la douleur dans 65% des cas mais que la fonction pancréatique exocrine ne s'améliorait pas au terme du traitement. La lithotritie extracorporelle peut également améliorer les patients lorsqu'elle est pratiquée dans des centres de référence (60 à 80% de douleurs amendées selon les études). Son rôle définitif n'est cependant pas encore clair, car il nous manque des données provenant d'études contrôlées.

La chirurgie est à considérer pour tout patient symptomatique que la thérapeutique médicale ou endoscopique ne parvient pas à traiter. A nouveau, on ne dispose que de peu d'études contrôlées démontrant le bénéfice net de la chirurgie. Le timing de la chirurgie n'est pas défini ni d'ailleurs celui de l'endoscopie thérapeutique, raison pour laquelle tout patient souffrant de pancréatite chronique devrait pouvoir bénéficier d'une prise en charge multidisciplinaire adéquate.

### Traitement de l'insuffisance pancréatique

Pour diminuer les poussées douloureuses, il est préconisé de réduire l'apport en lipides et d'augmenter celui en glucides. L'efficacité de la restriction lipidique est discutée de cas en cas et doit

être testée chez chaque individu. Avec un apport de 2500 kcal/jour, la quantité de lipides devrait être de 60–70 g/j environ.


La supplémentation en lipase devient essentielle lors de symptômes dyspeptiques liés à la malabsorption des graisses, d'une stéatorrhée ou d'une perte pondérale (plus de 5% du poids corporel en six mois). Pour garantir un apport en lipase maximal dans le tube digestif et éviter l'inactivation des enzymes par l'acidité gastrique, il est conseillé de prendre la lipase pendant les repas ou de la fractionner au début et au milieu du repas. On compte environ 2000 UI (unités internationales) de lipase/gramme de graisse soit une dose de 20000 à 40000 unités pour les repas principaux (par exemple un à deux comprimés de Creon® forte) et 10000 unités pour les en-cas. Le dosage quotidien maximal est de 10000 à 12000 unités de lipase par kilo de poids corporel. En fait, la posologie finale en lipase dépend du degré de l'insuffisance pancréatique, de la quantité d'aliments pris par le patient et de leur teneur en lipides. Les préparations enzymatiques disponibles sur le marché offrent des concentrations très variables en lipase et peuvent expliquer un succès thérapeutique moyen (tab. 3 ↩).

La galénique joue également un rôle important dans le choix de la préparation enzymatique pour éviter l'inactivation par l'acidité gastrique. C'est ainsi que l'on a recours à des capsules gastro-résistantes. Ces préparations en lipase consistent en une capsule qui renferme de multiples minimicropellets contenant les enzymes pancréatiques qui ne seront déversées que dans la lumière duodénale où le pH supérieur à 5 permet à la lipase de devenir active. La taille de chacune de ces minimicropellets ne devrait pas dépasser 2 mm de diamètre, afin de permettre un mélange optimal avec le bol alimentaire, ainsi qu'un passage simultané au travers du pyllore (par ex. le diamètre des minimicropellets du Creon® se situe entre 0,6 et 1,7 mm). Lors de mucoviscidose, 1000 à 3000 unités de lipase par gramme de lipides alimentaires sont recommandées.

L'absence d'effet thérapeutique est suspectée lors d'une perte pondérale progressive, de la persistance d'une stéatorrhée et d'une diarrhée. On doit alors se poser la question de la véracité du diagnostic, de la possibilité d'une pullulation bactérienne, d'une infection parasitaire (giardia)

**Tableau 3. Composition des préparations enzymatiques disponibles dans la pharmacopée suisse (Eur. Ph. Units).**

Produit	Lipase	Protease	Amylase
Creon® 10000	10000	600	8000
Creon® forte	25000	1000	18000
Panzytrat®	25000	1250	22500
Combizym®	7 400	420	7 000
	( + enzymes <i>Aspergillus</i> )		

concomitante, ou d'une entéropathie au gluten. Le tableau 4  offre un exemple de démarche lors de résistance à la supplémentation enzymatique. Le recours aux triglycérides à chaîne moyenne (TCM) peut se justifier dans de tels cas. Il s'agit de triglycérides dont l'absorption entérocytaire ne nécessite pas de lipase ou de sels biliaires et amène des calories supplémentaires aux patients qui continuent à perdre du poids malgré la diète et la prescription de lipase.

Quand les préparations enzymatiques ne sont pas gastro-protégées, l'acidité gastrique va inactiver immédiatement la lipase. Il est conseillé alors de prescrire un inhibiteur de la pompe à proton le matin lors du petit déjeuner. La prise d'un inhibiteur de la pompe à proton peut aussi être indiquée lors d'une insuffisance pancréatique sévère, lorsque le débit de bicarbonate déversé par le pancréas dans le duodénum est insuffisant pour atteindre le pH optimal permettant l'activation des enzymes pancréatiques.

**Tableau 4. Proposition de démarche à suivre chez des patients présentant une résistance à la supplémentation enzymatique.**

Supplémentation enzymatique 20000-40000 U/repas
↓
Contrôle observance recherche stéatorrhée ou élastase fécale
↓
Inhibition pompe à protons
↓
Recherche prolifération bactérienne et si positif ad antibiotique
↓
Restriction lipidique Triglycérides à chaîne moyenne


**Tableau 5. Doses habituellement recommandées pour la supplémentation en vitamines chez le patient souffrant d'une insuffisance pancréatique exocrine.**

Vitamine A	5000-10000 U/d
Vitamine D	400-800 UI/d
Vitamine E	500 U/d
Vitamine K	5 mg/semaine

#### Références

- 1 Sarles H, Sahel J. Chronic pancreatitis. *Acta Gastroenterol Belg.* 1973;36:173-99.
- 2 Steer ML, Waxman I, Freedman S. Chronic pancreatitis. *N Engl J Med.* 1995;332:1482-90.
- 3 Ammann R, Muelhaupt B. Progression of alcoholic acute to chronic pancreatitis. *Gut.* 1994;35:552-6.
- 4 Frossard JL, Pastor C. Experimental acute pancreatitis. New insights into the pathophysiology. *Front Biosci.* 2002; 7:275-87.
- 5 Etemad B, Withcomb D. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification, and new genetic developments. *Gastroenterology.* 2001;120:682-707.

L'observance thérapeutique peut être contrôlée par la mesure du chymotrypsinogène fécal (un taux bas indiquera une insuffisance d'apport). Les patients achlorhydriques en raison d'une gastrite atrophique ou d'un antécédent de résection gastrique ne doivent se voir prescrire que des préparations enzymatiques non protégées. Il en est de même pour les malades nécessitant un traitement inhibiteur de la sécrétion acide (IPP) pour une affection peptique surajoutée. En effet, la protection des capsules se détruisant sous l'effet de l'acidité gastrique, elles ne pourront se dissoudre et resteront inactives. Il est alors possible de les ouvrir pour rompre la capsule de gélatine avant l'assimilation.

La supplémentation enzymatique est contre-indiquée lors de poussées aiguës de pancréatite et chez les personnes connues pour être allergiques à l'un des composés. En cas d'insuffisance pancréatique, la résorption des sels minéraux et des vitamines peut être altérée. Les patients avec stéatorrhée sévère peuvent avoir des déficits en vitamines liposolubles qu'il convient de corriger efficacement (tab. 5 ). La forme 25-hydroxylée de la vitamine D est mieux absorbée que la forme 1,25 chez les patients avec stéatorrhée.

#### Conclusions

La fréquence de l'insuffisance pancréatique exocrine est probablement sous-estimée (vieillesse du pancréas avec l'âge par exemple), vraisemblablement en raison de l'absence de bons tests diagnostiques disponibles. En Europe, l'alcoolisme est la cause la plus fréquente de pancréatite chronique. Un traitement de substitution doit être entrepris lors de symptômes dyspeptiques liés à la malabsorption des graisses, d'une stéatorrhée ou d'une perte pondérale de plus de 5% du poids corporel en six mois.

#### Déclaration

Le Dr Frossard reconnaît être consultant régulier auprès de la firme Solvay Pharma Suisse SA, Berne.

- 6 Kamisawa T, Tu Y, Egawa N, Nakajima H, Tsuruta K, Okamoto A. Involvement of pancreatic and bile ducts in autoimmune pancreatitis. *World J Gastroenterol.* 2006;28:612-4.
- 7 Whitcomb D, Gorry M, Preston R, Furey W, Sossenheimer M, Ulrich C, et al. Hereditary pancreatitis is caused by mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet.* 1996;14: 141-5.
- 8 Frossard JL, Sosa-Valencia L, Amouyal G, Marti O, Hadengue A, et al. Usefulness of endoscopic ultrasonography in patients with idiopathic acute pancreatitis. *Am J Med.* 2000;109:196-200.



## Correspondance:

PD Dr Jean Louis Frossard  
Division de Gastroentérologie  
Hôpital Cantonal Universitaire  
de Genève  
Rue Micheli-du-Crest 24  
CH-1211 Genève 14  
[jean-louis.frossard@hcuge.ch](mailto:jean-louis.frossard@hcuge.ch)

- 9 Brown A, Hugues M, Tenner S, Banks P. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1997;92:2032–5.
- 10 Uhl W, Anghelacopoulos S, Friess H, Buchler M. The role of octreotide and somatostatin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion.* 1999;60:23–31.
- 11 Monkemuller K, Kahl S, Malfertheiner P. Endoscopic therapy of chronic pancreatitis. *Dig Dis.* 2004;22:280–91.
- 12 Dobrilla G. Management of chronic pancreatitis. Focus on enzyme replacement therapy. *Int J Pancreatol.* 1989;5 (Suppl):17–29.
- 13 Lebenthal E, Rolston DD, Holsclaw DS, Jr. Enzyme therapy for pancreatic insufficiency: present status and future needs. *Pancreas.* 1994;9:1–12.
- 14 Shea J, Bishop M, Parker E, Gelrud A, Freedman S. An enteral therapy containing medium-chain triglycerides and hydrolyzed peptides reduces postprandial pain associated with chronic pancreatitis. *Pancreatol.* 2003;3:36–40.