

Insuffisance pancréatique exocrine : diagnostic et prise en charge

 **Makougang Ginette FOTSING**

 Service d'Endocrinologie Diabétologie et Métabolisme
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois - Mont Pailable 18 - 1011 LAUSANNE
 makougang.fotsing@chuv.ch

OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le tableau clinique évocateur
- Connaître les méthodes diagnostiques
- Connaître les autres causes en dehors de la pancréatite chronique
- Connaître les conséquences métaboliques
- Savoir la traiter

LIEN D'INTÉRÊTS

Pas de lien d'intérêt en relation avec cet article.

MOTS-CLÉS

Insuffisance pancréatique exocrine, élastase fécale, extraits pancréatiques.

ABRÉVIATIONS

IPE : insuffisance pancréatique exocrine
EP : extraits pancréatiques
CCK : cholécystokinine
EF : élastase fécale

Introduction

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) se définit comme une altération de la production d'enzymes digestives pancréatiques et/ ou de leur utilisation dans le processus de dégradation des macronutriments apportés par l'alimentation. Il en résulte une malabsorption digestive responsable d'une malnutrition énergétique-protéique et de carences en micronutriments, causant à terme une augmentation de la survenue de complications, une altération de la qualité de vie et une baisse de la survie des patients atteints (1).

Les mécanismes de survenue d'une IPE sont multiples, et ne se limitent pas à la réduction du parenchyme pancréatique ou à l'obstruction canalaire. La chirurgie pancréatique, la pancréatite chronique et la mucoviscidose sont les principales pourvoyeuses d'IPE, mais celle-ci peut aussi être présente dans de nombreuses autres situations extra-pancréatiques. Malgré la disponibilité de tests simples et de traitements peu coûteux, l'IPE est encore fréquemment sous-diagnostiquée et sous traitée, y compris parmi les spécialistes (2). Son caractère longtemps asymptomatique, la paucité des symptômes et la survenue tardive des complications sont des facteurs pouvant expliquer ce défaut de prise en charge. Le diagnostic repose sur une corrélation entre contexte clinique, manifestations biologiques et résultats des tests fécaux, qui peuvent parfois être mis en défaut. La prise en charge médicamenteuse de l'IPE repose sur les extraits pancréatiques (EP), dont les recommandations d'usage divergent entre sociétés savantes. La prise en charge diététique

est également primordiale pour lutter contre la dénutrition et ses complications. Pour un bon usage des extraits pancréatiques et une efficacité thérapeutique optimale, il est important de comprendre les mécanismes physiologiques qui sous-tendent l'activité enzymatique du pancréas.

Physiologie de la sécrétion pancréatique exocrine

Les cellules pancréatiques à fonction exocrine représentent plus de 90 % du volume total de la glande et produisent environ 1,5 litre de liquide par jour. Le suc pancréatique est composé des sécrétions de 2 groupes cellulaires : les cellules acinaires qui produisent les enzymes pancréatiques (lipase, amylase et protéases, dont l'élastase) et les cellules ductales qui sécrètent l'eau et les électrolytes. Ces dernières possèdent de nombreux transporteurs ioniques (dont la protéine CFTR, responsable de l'excrétion de Chlore) (3).

La régulation de la sécrétion pancréatique est sous dépendance de 2 hormones principales :

- La plus puissante est la cholécystokinine (CCK), dont la synthèse par des cellules du duodénum et du jéjunum proximal est induite par l'arrivée d'acides gras et d'acides aminés dans la lumière intestinale. Elle circule *via* la microvascularisation locorégionale, jusqu'à ses récepteurs situés au niveau de la vésicule biliaire et du pancréas. Elle stimule les sécrétions pancréatiques et biliaires *via* une action sur les cellules nerveuses de ces organes, et elle favorise également la croissance pancréatique (4).

- La sécrétine est produite par les cellules S du duodénum à la suite de l'afflux de chyme acide provenant de l'estomac. Elle stimule la sécrétion de bicarbonates par les cellules ductales *via* notamment une augmentation de la concentration de l'AMP cyclique (AMPc) intracellulaire.

La lipase pancréatique (ou triglycéride ester hydrolase) est l'enzyme-clé de la dégradation lipidique. En présence de son co-facteur également excrété par le pancréas et activé par la trypsine, elle hydrolyse les triglycérides, libérant 2 acides gras libres et un monoglycéride. La lipase a un pH optimal d'activité compris entre 6 et 8, et est rapidement inactivée en milieu acide. Son action est facilitée par la solubilisation des triglycérides en micelles sous l'action des sels biliaires. Le pancréas produit également la phospholipase A2 et la carboxyester hydrolase qui sont responsables de l'hydrolyse des phospholipides (4,5).

Les protéases pancréatiques se classent en 2 catégories, les endopeptidases (trypsine, chymotrypsine et élastase), qui clivent les protéines en petits peptides qui seront à leur tour clivées par les exoprotéases. Elles sont produites sous forme de pro-protéases pour éviter l'autophagie pancréatique. L'activation du trypsinogène en trypsine par l'entérokinase située au pôle apical des entérocytes duodénaux entraîne une réaction en cascade qui conduit à l'hydrolyse des protéines en acides aminés et oligopeptides, qui seront absorbés en site jéjunale. Contrairement aux triglycérides, dont l'absorption dépend entièrement de la sécrétion pancréatique de lipase, les protéines peuvent soit être hydrolysées par d'autres protéases du tube digestif, soit traverser directement la bordure entérocytaire sous forme d'oligopeptides *via* des transporteurs spécifiques (6).

Le pancréas joue également un rôle important dans la digestion des hydrates de carbone, *via* l'alpha-amylase pancréatique. Avec l'amylase salivaire, elle contribue pour près de 50 % à la transformation de l'amidon en oligosaccharides.

La sécrétion hydro électrolytique du pancréas a pour fonction de neutraliser l'acidité du suc gastrique post-pylorique, et d'élever le pH de la lumière intestinale afin de favoriser une acti-

vité optimale des enzymes pancréatiques et des sels biliaires. Alors que les taux de sodium, potassium et calcium du suc pancréatique restent relativement stables, la concentration en bicarbonate augmente significativement jusqu'à atteindre 5 fois celle du plasma sanguin lorsque le débit sécrétoire s'élève en postprandial (4).

Présentation clinique

La prévalence globale de l'IPE en population générale n'est pas connue. Dans une étude allemande de 2005, elle a été estimée à 11,5 % chez 914 patients de plus de 50 ans asymptomatiques consultant chez un médecin généraliste (7). La plupart des données épidémiologiques proviennent de cohortes de patients suivis pour des pathologies à risque d'IPE (mucoviscidose, pancréatite chronique ou chirurgie pancréatique). Cependant, même dans ces populations sélectionnées, les données sont disparates avec des intervalles de prévalence allant de 30 à 90 % en fonction de la méthode diagnostique considérée (diarrhée, stéatorrhée, test fécal, consommation d'extraits pancréatiques, ...) (8).

L'une des difficultés dans le diagnostic d'insuffisance pancréatique exocrine pourrait être expliquée par la variabilité des symptômes et leur caractère aspécifique. La classique stéatorrhée, définie comme l'émission de selles huileuses, malodorantes, flottantes, ne survient que lorsque la sécrétion de lipase chute en dessous de 5 à 10 % de son taux habituel (9). Une diarrhée (avec ou sans stéatorrhée) n'est retrouvée que chez 38 % de patients atteints de pancréatite chronique avec IPE confirmée (10). Limiter la recherche d'une IPE aux patients présentant une diarrhée ou une stéatorrhée peut donc conduire à un sous-diagnostic fréquent. D'autres troubles digestifs, le plus souvent aspécifiques, peuvent être induits par une insuffisance pancréatique exocrine. On peut citer : les douleurs abdominales, le ballonnement, l'incontinence fécale. Une anomalie de la sécrétion pancréatique et/ou une élastase fécale basse a été mise en évidence chez 14 à 25% de patients consultant pour des symptômes dyspeptiques, dans des études de cohorte (11). Enfin, nombre de patients sont asymptomatiques et

le diagnostic d'IPE sera fait lors de l'exploration d'une perte de poids inexpliquée, d'une carence en micronutriments ou après la survenue d'une fracture ostéoporotique. Par conséquent, le dépistage d'une IPE doit être effectuée chez tous les patients présentant une pathologie pancréatique ou extra pancréatique à risque, et également lors de l'exploration de troubles fonctionnels digestifs inexpliqués.

Causes de l'insuffisance pancréatique exocrine

Plusieurs mécanismes peuvent contribuer à la survenue d'une IPE (8) :

- Une altération qualitative ou quantitative de la production pancréatique (mucoviscidose, chirurgie de réduction de la masse pancréatique) ;
- Un défaut de transport des enzymes pancréatiques jusqu'à la lumière duodénale (tumeur obstructive, dérivation wirsung-jéjunale) ;
- Une altération des signaux de stimulation de la sécrétion pancréatique (pathologies duodénales, vagotomie) ;
- Un mélange inadéquat entre les enzymes et le bol alimentaire issu de l'estomac (dyssynergie post-chirurgie oeso-gastrique).

Ces mécanismes peuvent être combinés, notamment en cas de pancréatite chronique où coexistent un défaut de production secondaire à la fibrose du parenchyme et la présence de calcifications obstruant le canal pancréatique principal.

Les causes pancréatiques

La pancréatite chronique est l'une des principales causes d'IPE chez l'adulte, avec une incidence estimée à 5-10 personnes pour 100 000 habitants. Elle se caractérise par des phénomènes fibro-inflammatoires conduisant à une destruction du parenchyme et à une atrophie pancréatique (9). Une IPE a été rapportée chez 60 % de patients atteints de pancréatite chronique après une dizaine d'années d'évolution. Elle est plus fréquente en cas d'étiologie alcoolique, de tabagisme et d'âge élevé au diagnostic (12,13).

Une insuffisance pancréatique exocrine peut également survenir dans les suites d'un épisode de pancréatite aiguë. Dans une méta-analyse récente du *Dutch Pancreatitis Group*, la prévalence globale de survenue d'une IPE après pancréatite aiguë était de 27 %. L'étiologie alcoolique, le caractère nécrosant ou récidivant de la pancréatite aiguë étaient associés à un risque accru d'IPE. Il est à noter que pour un certain nombre de patients, cette IPE était transitoire (14). Certaines sociétés savantes préconisent en cas de pancréatite aiguë sévère un *testing* de la fonction exocrine pancréatique (15), voire une supplémentation systématique (16).

Par un mécanisme aisément compréhensible de réduction de la masse cellulaire active, les résections pancréatiques sont souvent pourvoyeuses d'IPE. La duodénopancréatectomie céphalique (surtout si elle est réalisée sans conservation du pylore) a le taux le plus élevé d'IPE postopératoire, de 56 à 98 % selon les séries, vs. 12 à 80 % après spléno-pancréatectomie caudale. Une anastomose pancréatico-jéjunale est moins pourvoyeuse d'IPE par rapport à une anastomose pancréatico-gastrique, qui favorise l'inactivation enzymatique (17). En cas de chirurgie pour tumeur bénigne, une énucléation et l'absence de pancréatite chronique sous-jacente sont des facteurs limitant la survenue d'une IPE post-opératoire (18).

L'insuffisance pancréatique exocrine est un des facteurs contribuant à la dénutrition des patients atteints de cancer du pancréas. Sa sévérité a été décrite comme un facteur de risque de mortalité dans une étude observationnelle portant sur 194 patients atteints d'adénocarcinome du pancréas non résécable (19). Présente chez 32 à 53 % des patients au diagnostic, elle est plus fréquente lorsque la tumeur est localisée dans la tête du pancréas, et en cas d'ictère. Chez les patients ayant une tumeur non résécable, la fonction pancréatique décroît avec le temps, d'environ 10 % par mois (20). Sa prise en charge est associée à une amélioration de la qualité de vie, une diminution de la stéatorrhée et une augmentation de la survie globale (19).

Les atteintes auto-immunes du pancréas peuvent induire une IPE par défaut de production ou par obstruction canalaire, bien que les données de la littérature dans ces patholo-

gies soient plus disparates. Plus fréquente en cas de PAI de type 1, l'IPE a aussi été retrouvée dans les atteintes pancréatiques de maladies auto-immunes telles que les MICI ou le syndrome de Goujerot-Sjogren (8,21).

La mucoviscidose est la maladie génétique la plus fréquente en Europe. Elle se développe suite à une mutation sur le gène codant pour la protéine CFTR et se caractérise par une obstruction des canaux pancréatiques par des sécrétions hypervisqueuses, conduisant à une fibrose et une involution pancréatique progressive. L'altération de la fonction pancréatique est fréquente et sa sévérité dépend du génotype. La prévalence de l'IPE est plus élevée en cas de mutations entraînant une absence de protéine fonctionnelle, par rapport aux mutations entraînant une protéine partiellement fonctionnelle ou rapidement dégradée. La mutation *delta F 508* (la plus fréquente) entraîne une IPE sévère dans près de 100 % des cas lorsqu'elle est homozygote et dans 72 % des cas lorsqu'elle est hétérozygote. La prévalence de l'IPE chute à 30 % pour les autres mutations (22).

Les causes extrapancréatiques

De même que les patients atteints de pancréatite chronique peuvent développer un diabète dit de type III, les pathologies ciblant les cellules du pancréas endocrine sont susceptibles d'avoir un impact sur l'intégrité de la production acinaire. Dans l'atteinte auto-immune du diabète de type 1, les altérations morphologiques et histologiques du pancréas sont fréquentes, avec une inflammation et une destruction parenchymateuse pancréatique progressive (21,23). Une IPE sévère est retrouvée chez 11 à 30 % des patients diabétiques de type 1, surtout chez les patients devenus adultes (24). Les hypothèses physiopathologiques incluent une baisse de l'action trophique des hormones pancréatiques (insuline, somatostatine), une altération de la stimulation par neuropathie, une extension de la destruction auto-immune aux cellules exocrines. Chez le sujet diabétique de type 2, un mauvais contrôle glycémique, des doses élevées d'insuline et un diabète ancien sont des facteurs associés à la survenue d'une IPE. Cependant, la prévalence de l'IPE dans cette population a souvent été obtenue via la réalisation de tests indirects, dont plusieurs facteurs non

liés à l'IPE peuvent induire des faux positifs (24).

Par diminution de la production de facteurs hormono-stimulants, toute pathologie affectant la structure tissulaire duodéno-jéjunale peut conduire à une IPE. L'atrophie villositaire sévère de la maladie coeliaque induit une nette diminution de la production de cholécystokinine, d'où une réduction de la production pancréatique (25). Cette IPE est en partie responsable de la dénutrition associée à la maladie, et l'adjonction d'une enzymothérapie substitutive peut permettre d'améliorer l'état nutritionnel chez des patients coeliaques nouvellement diagnostiqués. L'insuffisance pancréatique associée à la maladie coeliaque est le plus souvent résolutive sous régime sans gluten, mais ce diagnostic doit toujours être évoqué en cas de persistance des symptômes malgré un régime sans gluten bien conduit, les patients coeliaques ayant un risque accru de pathologie pancréatique (15). Un mécanisme similaire peut être attribué aux atteintes duodénales de la maladie de Crohn, bien que les études de la fonction pancréatique dans cette pathologie soient plus rares et sujettes à de nombreux biais.

Hors pancréatectomie, toutes les interventions chirurgicales ayant un impact sur l'anatomie et/ ou la physiologie gastro-bilio-pancréatique peuvent être responsables d'une IPE (21). Les mécanismes sont souvent multiples : altération de l'innervation pancréatique après-vagotomie, désynchronisation entre arrivée du chyme et production bilio-pancréatique, inactivation enzymatique par modification du pH duodénal, accélération du transit conduisant à un moindre temps de contact entre enzymes et substrat, etc. Parmi elles, la gastrectomie (totale ou partielle) est la chirurgie entraînant une plus grande altération de la digestion pancréatique, de l'ordre de 50 à 92 % des patients selon les études (15). Dans une cohorte de 63 patients suivis après œsophagectomie, une IPE symptomatique a été mise en évidence chez 16 % des patients, dont 90 % d'entre eux ont répondu à une enzymothérapie substitutive (26). La stéatorrhée est un symptôme fréquent après chirurgie bariatrique, spécialement après *by-pass* (27), mais celle-ci faisant partie du mécanisme malabsorptif nécessaire à la perte pondérale, la nécessité d'un traitement de cette

Tableau 1: Causes pancréatiques et extra pancréatiques de l'insuffisance pancréatique exocrine adapté de(1,8,15)

Pathologie		Fréquence	Facteurs favorisant l'IPE
Causes pancréatiques			
Pancréatite chronique		Élevée	
Chirurgie pancréatique	Pancréatectomie totale Pancréatectomie cephalique	Elevée	Anastomose wirsungogastrique++ vs wirsungogastrique
	Pancréatectomie caudale	Modérée	
	Autres	Faible	
Pancréatite aiguë sévère		Elevée	Nécrose > 30 % de la glande
Cancer du pancréas (hors chirurgie)		Élevée	Atteinte de la tête du pancréas, ictère
Mucoviscidose		Élevée	Mutation delta F508
Affections auto-immunes du pancréas	PAI	Modérée	Surtout si forme pseudo-tumorale
	Associées à d'autres MAI	Faible	
Syndrome de Shwachman–Diamond		Elevée	
Causes extra-pancréatiques			
Diabète sucré	Type I	Modérée	
	Type II	Faible	
Maladie cœliaque		Modérée	
Chirurgie gastro-intestinale	Gastrectomie	Élevé	Vagotomie
	Œsophagectomie	Modérée	
	Chirurgie bariatrique	Elevée	By-pass gastrique
	Syndrôme de grêle court	Modéré-élevé	Selon anatomie
Maladie de Crohn		Faible	Atteinte proximale, maladie ancienne, résections chirurgicales itératives
Infection VIH		Modéré	
Analogues de la somatostatine		Modéré	
Âge		Faible	

dernière est discutable, et limité aux malabsorptions vitaminiques sévères. De même, en fonction des caractéristiques anatomiques postopératoires, une malabsorption par IPE peut être fréquemment observée chez des patients atteints du syndrome du grêle court.

Certains médicaments peuvent avoir une action sur la fonction et la trophicité pancréatique. L'utilisation prolongée d'analogues de la somatostatine pour le traitement de tumeurs neuroendocrines a été associée à la survenue d'une IPE chez 24 % dans une étude portant sur 50 patients, avec une majorité de tumeurs jéjunotermiales et non sécrétantes (28).

Une étude transversale suédoise a mis en évidence une IPE (diagnostiquée par test fécal) chez près de 30 % de patients suivis pour infection VIH sous antirétroviraux (29), sans altération des paramètres nutritionnels. Les ¾ des patients traités à la suite de ce diagnostic ont eu une amélioration des symptômes. Le mécanisme de l'IPE dans cette population n'est pas clair, sachant que la diarrhée est un symptôme fréquent en cas d'infection à HIV.

Comme tous les organes, le pancréas est également affecté par la sénescence. Des études morphologiques ont mis en évidence une réduction du volume et une altération de la struc-

ture pancréatique progressive avec l'âge. Une réduction de la sécrétion pancréatique de 30 % a été mise en évidence chez des individus sains de plus de 80 ans après stimulation à la sécrétine, et des taux d'élastase fécale abaissés ont été retrouvés dans des proportions similaires dans d'autres cohortes.

Enfin, certaines maladies génétiques comme le syndrome de Schwachman–Diamond ou le syndrome de Johanson–Blizzard, sont des étiologies plus rares d'IPE qui sont le plus souvent diagnostiquées dans l'enfance chez des patients ayant un contexte familial évocateur.

Méthodes diagnostiques

Depuis plusieurs années, la mesure du taux d'élastase fécale (EF) s'est imposée comme étant le test de première intention en cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine. En effet, sa réalisation est plus simple que celle de la mesure de la stéatorrhée sur 72 h, et moins invasive que les tests de provocation directe. L'élastase fécale est une protéase pancréatique très peu dégradée lors de son passage intestinal. Elle est retrouvée dans les selles à une concentration 5 fois supérieure à celle du suc pancréatique, stable pendant 1 semaine à température ambiante. Son dosage se fait par test ELISA avec un anticorps polyclonal capturant plusieurs isoformes de l'enzyme, à partir d'un échantillon de selles brutes, et n'est pas affecté par la prise d'extraits pancréatiques ou le type d'alimentation. Le résultat est exprimé en microgrammes/g de selles, et sa concentration peut être abaissée en cas de dilution de l'échantillon par de l'urine, ou lors d'une diarrhée sécrétoire. La sensibilité du test varie en fonction de la sévérité de l'IPE, de 47 % (IPE légère), 67 % (IPE modérée) et 97 % en cas d'IPE sévère (30). Un taux d'EF

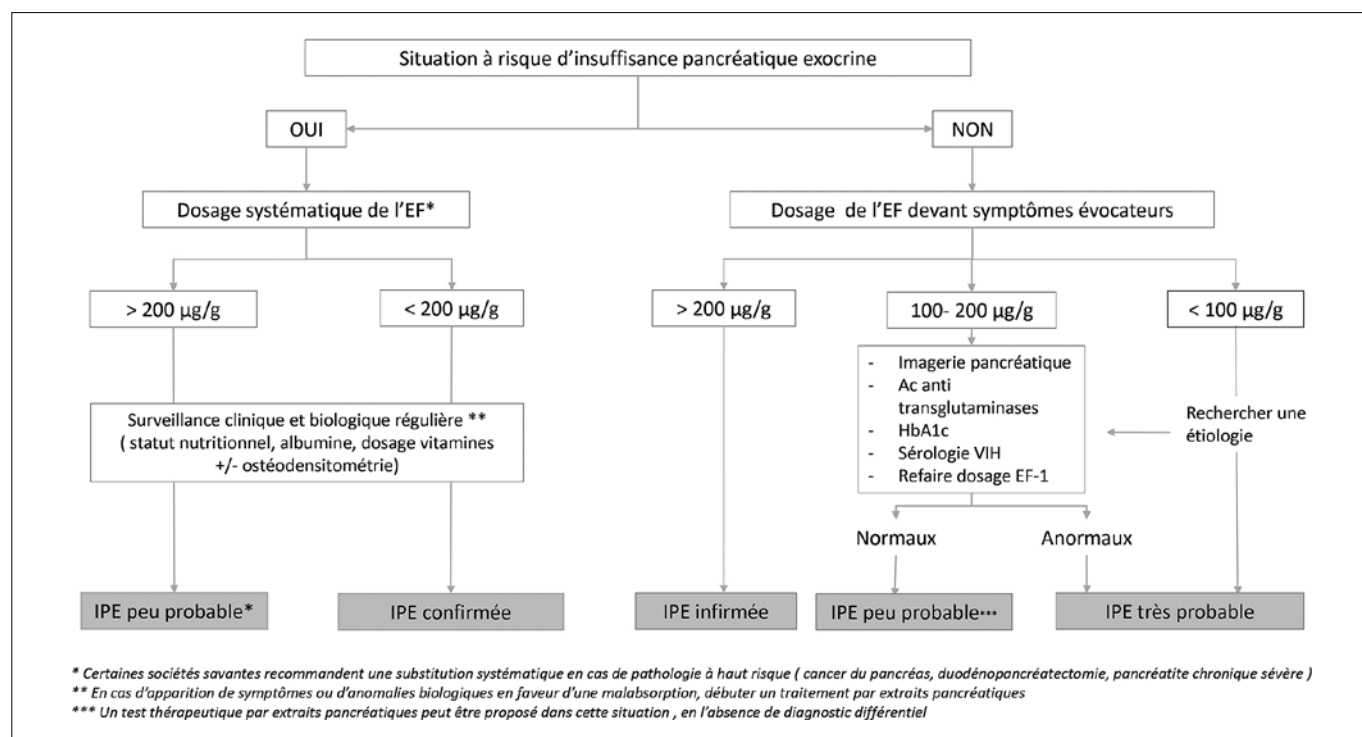
< 100 µg/g de selle est communément admis pour le diagnostic d'IPE sévère, et un taux > 200 µg/g de selles permet d'éliminer une IPE dans la plupart des situations. Du fait de sa sensibilité à la dilution fécale, l'élastase fécale est d'interprétation délicate en cas de pathologie entraînant une diarrhée d'une autre cause que l'IPE (diabète, maladies inflammatoires intestinales, syndrome de grêle court...). Il est donc important d'interpréter le résultat en fonction de la prévalence de l'IPE dans la situation clinique ayant conduit au dosage, car les études de validation de l'EF ont été conduites chez des patients présentant des IPE avérées. Par exemple, le risque de faux-négatif en cas de dosage > 200 µg/g est de 1 % chez un patient atteint de diarrhée chronique, contre 9 % en cas de pancréatite chronique (30). En l'absence de contexte étayant le diagnostic d'IPE, le dosage doit être répété et si le diagnostic reste incertain, un traitement d'épreuve par extraits pancréatiques peut être débuté (cf. figure 1).

Le dosage de la quantité de graisse fécale sur 72 heures est le test de référence pour la confirmation d'une stéatorrhée. Bien qu'il soit de moins en moins utilisé en pratique clinique, il reste le *gold standard* admis dans les essais thérapeutiques concer-

nant les extraits pancréatiques. Le recueil des selles doit avoir lieu sur 3 jours consécutifs afin de s'affranchir des variations liées au transit intestinal. Une réduction des ingesta lipidiques pouvant également fausser le résultat, le patient doit suivre un régime comprenant 100 g de graisses/jour les 3 jours précédant et durant le recueil, par exemple en ajoutant de 50 g de beurre/jour à son alimentation habituelle. L'absorption des graisses étant > 93 %, un résultat > 7 g de graisse/24 h dans les selles est considéré comme pathologique. Cependant, ce test n'est pas spécifique d'une IPE et sa sensibilité est faible en cas d'IPE légère (32). Certaines diarrhées motrices ou sécrétoires, ainsi que la prise de laxatifs peuvent être responsables d'une stéatorrhée, qui en général reste inférieure à 14 g/jour. La nécessité du recueil des selles pendant 3 jours, ainsi que la faible adhésion au régime enrichi en graisses constituent des freins importants à la réalisation de ce test en routine.

La chymotrypsine est une autre protéase pancréatique dont le dosage de l'activité enzymatique est possible dans les selles. L'activité chymotrypsique fécale se dose seule sur un échantillon de selles, ou de façon combinée avec le taux de graisses

Figure 1 : Algorithme diagnostique en cas de suspicion d'insuffisance pancréatique exocrine, adapté de (1,16,31)



sur 72 h. Le résultat est exprimé par gramme de selles et doit être supérieur à 6 UA/g à 25°C. Sa spécificité est moindre que celle de l'élastase pour le diagnostic d'IPE, surtout lorsqu'elle est modérée ce qui en fait un test médiocre pour le diagnostic. Cependant, elle se normalise sous extraits pancréatiques, et peut être utile en cas de persistance de symptômes de malabsorption malgré des doses adaptées (33). Comme pour les dosages fécaux précédents, des faux positifs peuvent être induits par une dilution de l'échantillon de selles en cas de diarrhée aqueuse (32).

Le test respiratoire aux triglycérides marqués ^{13}C est un test non invasif ne nécessitant pas de recueil de selles, et peu influencé par les limitations de ce dernier (34). Il consiste en l'ingestion d'un repas standardisé contenant une quantité connue de triglycérides marqués au Carbone 13. L'hydrolyse de ces triglycérides par la lipase, puis l'oxydation des acides gras en résultant, va entraîner la libération de $^{13}\text{CO}_2$ dans l'air expiré. Il a une excellente sensibilité et spécificité en cas d'IPE sévère (respectivement 90 et 80 %) mais peut être faussé par d'autres causes de malabsorption des graisses, ou en cas d'augmentation de la quantité de CO_2 expiré (pullulation bactérienne) (35). Il serait une alternative intéressante aux tests fécaux dans le suivi sous traitement, mais n'est actuellement pas disponible en routine en France.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) s'est imposée depuis une décennie comme un des examens-clé de l'exploration du parenchyme et des canaux pancréatiques. L'injection intraveineuse de sécrétine pour stimuler la production pancréatique associée à la réalisation de séquences T2 dynamiques est une technique prometteuse qui présente une bonne corrélation avec la fonction pancréatique exocrine. Cependant, les difficultés techniques d'approvisionnement, ainsi que l'allongement du temps de réalisation et d'interprétation ont limité sa diffusion en radiologie.

Gold standard diagnostique de l'IPE pendant de nombreuses années, les tests directs mesurant le taux d'enzymes pancréatiques (chymotrypsine, lipase, amylase) et de bicarbonates après stimulation par l'administration de sécrétine et/ou de cholé-

cystokinine nécessitent le recueil du contenu duodénal soit par tubage, soit par voie endoscopique. Ils ne sont plus réalisés en pratique clinique du fait de leur caractère invasif et de la difficulté à se procurer des sécrétagogues.

Conséquences métaboliques de l'insuffisance pancréatique exocrine

L'essentiel du déficit en macronutriments secondaire à l'IPE est consécutif à la malabsorption lipidique, les amylases et protéases produites par d'autres organes du tube digestif (glandes salivaires, entérocytes) pouvant longtemps suppléer la baisse de la production pancréatique. Les lipides représentent 30 à 40 % de l'apport énergétique total dans le cadre d'un régime occidental, majoritairement sous forme de triglycérides (120 à 150 g/j). Une IPE, même légère, conduira inévitablement vers un déficit énergétique global, donc vers une dénutrition à moyen ou à long terme.

De plus, selon l'étiologie sous-jacente, d'autres facteurs de dénutrition peuvent s'additionner à la malabsorption, comme la baisse des ingesta liés à la douleur ou à l'anorexie, ou l'augmentation de la dépense énergétique de repos en cas de pancréatite chronique (36), de cancer, ou de mucoviscidose. La majorité des études visant à évaluer l'état nutritionnel ont été réalisées chez des patients porteurs de pathologies à risque, et il existe peu de travaux spécifiquement centrés sur l'IPE. On retrouve une prévalence élevée de la dénutrition dans ces pathologies, de 28-32 % chez les patients atteints de pancréatite chronique à plus de 80 % en cas de cancer du pancréas (15). Il est primordial d'évaluer l'état nutritionnel des patients à risque, indépendamment de la présence ou non d'une IPE. Les outils de *screening* ambulatoires (MUST) ou hospitaliers (NRS-2002) sont nécessaires pour dépister les personnes à risque de dénutrition et comportent une évaluation systématique du poids, de sa cinétique et de celle des ingesta (36).

Au-delà de la baisse de l'IMC, la sarcopénie est un facteur de risque de mortalité et de morbidité reconnu dans la plupart des maladies chroniques. Elle est également associée à un sur risque de complications et de réhospitalisations après chirurgie digestive (37). Dans une cohorte récente de 182 patients atteints de pancréatite chronique, une sarcopénie évaluée par bioimpédancemétrie électrique était présente chez près de 20 % des patients et plus fréquemment chez ceux avec une IPE. Dans cette cohorte, la sarcopénie était associée à une augmentation significative de la mortalité et du nombre d'hospitalisations et à une diminution de la qualité de vie (38). Il est à noter que 74 % des patients sarcopéniques avaient un IMC normal ou élevé. La préservation de la fonction et de la masse musculaire doit être un objectif dans le suivi des patients insuffisants pancréatiques.

La malabsorption liée à l'IPE est également responsable d'une augmentation des carences en micronutriments (10). Elles touchent préférentiellement les vitamines liposolubles (A, D, E, K) et de nombreux case-reports ont été publiés avec des tableaux cliniques variés. La carence en vitamine A est l'une des mieux documentées dans la littérature, avec une prévalence allant de 15 à 35 % selon l'étiologie. Cependant, son impact clinique est souvent limité. La carence en vitamine D est plus fréquente, mais sa prévalence élevée en population générale biaise probablement les résultats. Elle doit toutefois faire l'objet d'une supplémentation systématique en cas de carence pour limiter l'évolution vers l'ostéoporose. La carence en vitamine E est rare, et celle en vitamine K est surtout rencontrée en cas d'obstruction biliaire conjointe. Les manifestations cliniques des carences vitaminiques étant souvent tardives, il est recommandé d'effectuer un monitoring biologique régulier. La supplémentation devra intervenir en cas de carence documentée, une supplémentation systématique à l'aveugle exposant à un risque de toxicité par surdosage (notamment pour la vitamine A) (39). Les carences en vitamines hydrosolubles, en minéraux et en éléments trace sont moins fréquentes, touchant préférentiellement le fer, l'acide folique, le calcium, le magnésium et le zinc. Elles sont surtout dépendantes de l'étiologie sous-

jacente. Cependant, certains auteurs recommandent une supplémentation systématique en Calcium et vitamine D, notamment pour limiter la survenue d'une ostéoporose et d'une oxalurie.

L'ostéoporose est une complication sévère qui concerne près d'un patient sur 4 (40). Les mécanismes physiopathologiques ne sont pas bien élucidés, mais l'altération du métabolisme phosphocalcique lié à la carence en vitamine D et en calcium et une inhibition de l'ostéogénèse par l'inflammation chronique doivent jouer un rôle dans la baisse de la densité minérale osseuse (41). Par une baisse de l'activité de l'ostéocalcine, la carence en vitamine K (cofacteur de la carboxylation de cette hormone) joue également un rôle dans la baisse de l'ostéosynthèse en cas de d'IPE. Une ostéodensitométrie doit être réalisée systématiquement au diagnostic d'insuffisance pancréatique et chez les patients à haut risque, et répétée au cours du suivi selon les constatations de l'examen initial.

Dans une cohorte de 430 patients atteints de pancréatite chronique et suivis pendant 8 ans, la présence d'une IPE était associée à un surrisque d'événements cardio-vasculaires (RR 3.67) par rapport à ceux indemnes d'IPE et ce de façon indépendante des autres facteurs de risque (diabète, tabagisme, hypertension artérielle) (42). Une attention particulière doit donc être portée aux antécédents cardiovasculaires des patients en cas d'IPE, les carences nutritionnelles et en micronutriments doivent être corrigées et le contrôle des facteurs de risque être un élément du suivi de ces patients.

Comme dans toutes les pathologies entraînant une malabsorption lipidique, les patients atteints d'IPE sont à risque d'hyperoxalurie entérique. Cette complication non rare de nombreuses pathologies digestives est responsable d'une augmentation des lithiases urinaires et de la survenue de néphropathies, voire d'insuffisance rénale et doit donc être dépistée au cours du suivi. La présence d'une hyperoxalurie a été significativement associée à une IPE sévère et à une altération de la fonction rénale au cours du temps (43), dans une étude de 2017 portant sur des patients atteints de pancréatite chronique et suivis prospectivement.

Prise en charge thérapeutique

En l'absence de malnutrition, les patients doivent avoir une alimentation équilibrée et variée, couvrant leurs besoins quotidiens en calories et en micronutriments. Un régime pauvre en graisses n'est pas recommandé, mais une alimentation riche en fibres est à éviter ($> 25\text{g/j}$) car ces dernières adsorbent les enzymes pancréatiques. En cas de dénutrition, les patients devront avoir un régime hypercalorique et hyperprotéiné, avec un apport journalier de 35 kcal/kg et de $1\text{ à }1.5\text{g/kg}$ de protéines, répartis en 5 à 6 repas. Les objectifs caloriques sont encore plus élevés chez les patients atteints de mucoviscidose qui doivent avoir un apport calorique augmenté de 20 à 50 % par rapport à un sujet sain d'âge et de sexe équivalent (39,44). Il est important que les patients aient des apports journaliers suffisants en calcium et en vitamine D afin de limiter les déficits. Les conseils diététiques devront également être adaptés en fonction de la pathologie sous-jacente, notamment en cas de troubles de la motilité gastro-intestinale après chirurgie digestive, ou de maladie coeliaque. En parallèle, l'arrêt de l'alcool et du tabac sera encouragé. En cas de malabsorption persistante, il peut être conseillé au patient l'utilisation préférentielles de matières grasses riches en triglycérides à chaîne moyenne (TCM), plus facilement hydrolysés par la lipase (16). Mais ces derniers ont un apport énergétique moindre, et souffrent d'une mauvaise palatabilité.

Chez les patients nécessitant une nutrition entérale, l'utilisation préférentielle de mélanges semi-élémentaires avec TCM n'est pas supportée par un niveau de preuve élevé malgré le rationnel physiopathologique. Les recommandations ESPEN concernant les pathologies pancréatiques les réservent aux situations d'intolérance et d'inefficacité des mélanges polymériques standard (39), tandis que dans les guidelines du Royaume-Uni, elles sont considérées comme à utiliser préférentiellement en cas d'IPE (16).

La prise d'extraits pancréatiques constitue l'élément clé de la prise en charge de l'IPE. Elle a une efficacité démontrée sur l'amélioration de la

stéatorrhée, des symptômes digestifs et de l'état nutritionnel des patients. La prise d'EP a également été associée à une amélioration de la qualité de vie et à une augmentation de la survie en cas de tumeur pancréatique (19) et de pancréatite chronique (16,45). Les EP doivent donc être prescrits chez tous les patients atteints d'IPE, qu'ils soient symptomatiques ou non.

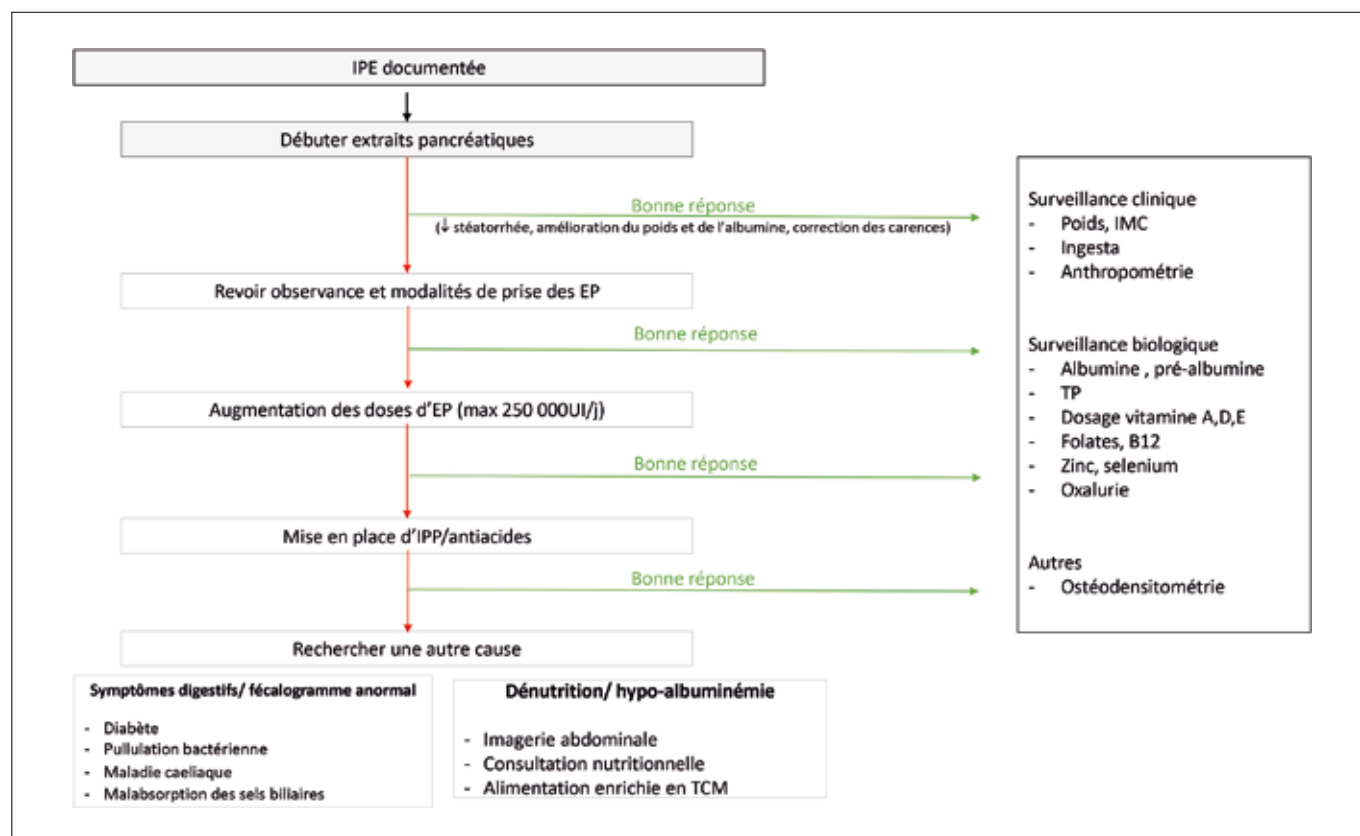
Les extraits pancréatiques commercialisés sont des microgranules gastro-résistants de pancréatine d'origine porcine, conditionnées sous forme libre ou en gélules. Elles contiennent de la lipase, de l'amylase et des protéases, mais la dose est exprimée en unités de lipase. L'enveloppe de la gélule se dissout en quelques minutes dans l'estomac, libérant les granules dont la taille variable entre 1 et 2 mm permet un mélange approprié avec le contenu du bol alimentaire et un passage optimisé au niveau du pyllore, entre 30 et 60 minutes après l'ingestion. L'enrobage des granules étant pH-dépendant, les enzymes sont protégées de la dégradation acide dans l'estomac et libérées au pH intraduodéal (> 5).

Les modalités de prise des EP doivent être correctement expliquées au patient pour optimiser leur action :

- À chaque prise alimentaire contenant des graisses ou des protéines (repas ou collation) ;
- Au milieu et/ou à la fin de la prise alimentaire plutôt qu'avant (46) ;
- Également en cas de prise de suppléments vitaminiques liposolubles ;
- En cas de prise directe de microgranules libres, ne pas les croquer ou les écraser, mais les mélanger à un liquide dont le pH est $< 5,5$ et se rincer la bouche après ingestion.

Il n'existe pas de corrélation linéaire entre sévérité de l'IPE et posologie des EP à administrer. Il est recommandé de débiter par une dose de 50 000 U par repas et 25 000 U par collation chez les adultes. Chez les enfants, la dose sera de 500 kg/repas chez les enfants de plus de 4 ans et 1 000 U/kg/repas chez les enfants de moins de 4 ans. Ces posologies doivent être augmentées en cas de mucoviscidose et de cancer du pancréas. Les patients peuvent être encouragés à augmenter spontanément leur dose en cas de persistance de la stéatorrhée. En théorie,

Figure 2 : Prise en charge thérapeutique d'une insuffisance pancréatique exocrine, adapté de (31)



il n'existe pas de limite supérieure, la sécrétion pancréatique physiologique chez le sujet sain étant de 360 000 à 900 000 U par repas. Cependant, des cas de fibrose colique ont été décrits chez des enfants atteints de mucoviscidose prenant des hautes doses d'EP (de l'ordre de 20 000 U/kg/jour). La dose quotidienne maximale est autorisée est de 250 000 U chez l'adulte ou 10 000 U/kg chez l'enfant.

En cas de nutrition entérale, les EP seront administrés sous forme de microgranules libres de façon fractionnée au cours de l'alimentation entérale, mélangés à un liquide acide, soit *via* la sonde de nutrition (diamètre de 20 CH minimum), soit avalées par le patient (16,39).

L'évaluation de l'efficacité se base sur la clinique et l'évolution des paramètres anthropométriques et biologiques. En cas de non-réponse, il faut d'abord vérifier le respect de la posologie et/ou des conditions de prise des EP avant d'effectuer une escalade de dose. En effet, le traitement par EP représente un nombre significatif de gélules, à prendre au long cours et une lassitude est inévitable au cours du temps. Dans une étude récente portant sur des patients atteints

de cancer du pancréas, seuls 43 % prenaient leurs EP à chaque repas et collation, y compris lorsqu'ils en ressentaient un bénéfice vis-à-vis de leurs symptômes (47). Une réévaluation de la fonction pancréatique par examen de selles peut être indiquée en cas de persistance des symptômes malgré une dose $\geq$ à 90 000 U /repas.

L'adjonction d'inhibiteurs de la pompe à protons et/ou d'antiacides en même temps que les EP permet d'améliorer l'efficacité en augmentant le pH duodénal, la diminution de la sécrétion enzymatique s'accompagnant souvent d'une diminution de la production en bicarbonates (48).

Après chirurgie gastro-intestinale, une accélération du transit ou un montage de type by-pass peut entraîner une libération des EP au niveau du jéjunum distal, limitant le temps d'action des enzymes et donc une moindre efficacité des microgranules. Il sera donc conseillé aux patients d'ouvrir les gélules et consommer les microgranules libres.

En cas de persistance de la diarrhée ou de la stéatorrhée, des diagnostics différentiels doivent être évoqués comme une pullulation bactérienne

du grêle, une malabsorption des sels biliaires ou une giardiase. De même, devant un amaigrissement inexplicable, une autre cause d'hypercatabolisme sera recherchée comme une néoplasie ou un diabète décompensé chez un patient atteint de pancréatite chronique ou une surinfection broncho-pulmonaire en cas de mucoviscidose (16). Si nécessaire, une enquête diététique poussée devra être réalisée.

Conclusion

Si l'insuffisance pancréatique exocrine est bien décrite et documentée dans les pathologies pancréatiques, l'importance de sa prise en charge correcte reste encore sous-estimée malgré son impact notable sur la morbidité et la mortalité des maladies qui lui sont associées. Elle peut accompagner de nombreuses conditions médicales en dehors de la pancréatite chronique et de la mucoviscidose, qu'il faut savoir identifier. Son diagnostic repose sur le taux d'élastase fécale, dont l'interprétation peut s'avérer délicate en l'absence de pathologie

pancréatique évidente. La prise en charge comprend un suivi clinique et biologique régulier, la prise d'extraits pancréatiques à doses adaptées et le dépistage des complications métaboliques. En cas d'inefficacité, il convient de rechercher une mauvaise compliance ou des modalités de prise inadaptées en première intention, puis un diagnostic différentiel en fonction du contexte clinique.

Bibliographie

- Dombre V, Schoepfer A, Marx M, Robert M, Godat S, David G (2020). 'Insuffisance pancréatique : insuffisance diagnostique ?', *Rev Med Suisse* 2020; volume 6. n° 704, 1564-8.
- Sikkens ECM, Cahen DL, van Eijck C, Kuipers EJ, Bruno MJ. Patients with exocrine insufficiency due to chronic pancreatitis are undertreated: a Dutch national survey. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* févr 2012;12(1):71-3.
- Steward MC, Ishiguro H. Molecular and cellular regulation of pancreatic duct cell function. *Curr Opin Gastroenterol.* 1 sept 2009;25(5):447-53.
- Dufresne M. physiologie du pancréas exocrine. *EMC - Hépatologie* 2012, Volume 27, Issue 3
- Pignol D, Ayvazian L, Kerfelec B, Timmins P, Crenon I, Hermoso J, et al. Critical role of micelles in pancreatic lipase activation revealed by small angle neutron scattering. *J Biol Chem.* 11 févr 2000;275(6):4220-4.
- Schmitz J. Digestion des nutriments. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte.* Paris: Springer; 2007 p. 29-38.
- Rothenbacher D, Löw M, Hardt PD, Klör H-U, Ziegler H, Brenner H. Prevalence and determinants of exocrine pancreatic insufficiency among older adults: results of a population-based study. *Scand J Gastroenterol.* juin 2005;40(6):697-704.
- Capurso G, Traini M, Piciucchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol.* 2019;12:129-39.
- Dominguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, Ewald N, Czakó L, Rosendahl J, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* déc 2018;18(8):847-54.
- Lindkvist B, Phillips ME, Domínguez-Muñoz JE. Clinical, anthropometric and laboratory nutritional markers of pancreatic exocrine insufficiency: Prevalence and diagnostic use. *Pancreatol.* 1 nov 2015;15(6):589-97.
- Lariño-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, Macías F, Nieto L, Bastón I, et al. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* avr 2018;18(3):280-5.
- Machicado JD, Chari ST, Timmons L, Tang G, Yadav D. A population-based evaluation of the natural history of chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* janv 2018;18(1):39-45.
- Agarwal S, Sharma S, Gunjan D, Singh N, Kaushal K, Poudel S, et al. Natural course of chronic pancreatitis and predictors of its progression. *Pancreatol.* 1 avr 2020;20(3):347-55.
- Hollemaans RA, Hallensleben NDL, Mager DJ, Kelder JC, Besselink MG, Bruno MJ, et al. Pancreatic exocrine insufficiency following acute pancreatitis: Systematic review and study level meta-analysis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* avr 2018;18(3):253-62.
- Raffaele Pezzilli AA, Group the EPI collaborative (EPIc). Exocrine pancreatic insufficiency in adults: A shared position statement of the Italian association for the study of the pancreas. *World J Gastroenterol.* 28 nov 2013;19(44):7930-46.
- Phillips ME, Hopper AD, Leeds JS, Roberts KJ, McGeeney L, Duggan SN, et al. Consensus for the management of pancreatic exocrine insufficiency: UK practical guidelines. *BMJ Open Gastroenterol.* juin 2021;8(1):e000643.
- Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al.* oct 2015;15(5):449-55.
- Neophytou H, Wangermez M, Gand E, Carreter M, Danion J, Richer J-P. Predictive factors of endocrine and exocrine insufficiency after resection of a benign tumour of the pancreas. *Ann Endocrinol.* avr 2018;79(2):53-61.
- Iglesia D de la, Avci B, Kiriukova M, Panic N, Bozhychko M, Sandru V, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and pancreatic enzyme replacement therapy in patients with advanced pancreatic cancer: A systematic review and meta-analysis. *United Eur Gastroenterol J.* nov 2020;8(9):1115-25.
- Sikkens ECM, Cahen DL, de Wit J, Looman CWN, van Eijck C, Bruno MJ. A prospective assessment of the natural course of the exocrine pancreatic function in patients with a pancreatic head tumor. *J Clin Gastroenterol.* juin 2014;48(5):e43-46.
- Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 21 oct 2017;23(39):7059-76.
- Gelfond D, Borowitz D. Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 avr 2013;11(4):333-42.
- Piciucchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol.* 2015;2015:595649.
- Hahn J-U, Kerner W, Maisonneuve P, Lowenfels AB, Lankisch PG. Low fecal elastase 1 levels do not indicate exocrine pancreatic insufficiency in type-1 diabetes mellitus. *Pancreas.* avr 2008;36(3):274-8.
- Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency - Breaking the myths. *BMC Med.* 10 févr 2017;15(1):29.
- Huddy JR, Macharg FMS, Lawn AM, Preston SR. Exocrine pancreatic insufficiency following esophagectomy. *Dis Esophagus Off J Int Soc Dis Esophagus.* août 2013;26(6):594-7.
- Borbély YM, Osterwalder A, Kröll D, Nett PC, Inglin RA. Diarrhea after bariatric procedures: Diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol.* 14 juill 2017;23(26):4689-700.
- Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 3 juill 2018;12(7):723-31.
- Yilmaz A, Hagberg L. Exocrine pancreatic insufficiency is common in people living with HIV on effective antiretroviral therapy. *Infect Dis.* 4 mars 2018;50(3):193-9.
- Vanga RR, Tansel A, Sidiq S, El-Serag HB, Othman MO. Diagnostic Performance of Measurement of Fecal Elastase-1 in Detection of Exocrine Pancreatic Insufficiency: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* août 2018;16(8):1220-1228. e4.
- Toouli J, Biankin AV, Oliver MR, Pearce CB, Wilson JS, Wray NH. Management of pancreatic exocrine insufficiency: Australasian Pancreatic Club recommendations. *Med J Aust.* 2010;193(8):461-7.
- Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* mars 2021;47(3 Pt A):539-44.
- Lam KW, Leeds J. How to manage: patient with a low faecal elastase. *Frontline Gastroenterol.* 15 nov 2019;12(1):67-73.
- Domínguez-Muñoz JE, Nieto L, Vilariño M, Lourido MV, Iglesias-García J. Development and Diagnostic Accuracy of a Breath Test for Pancreatic Exocrine Insufficiency in Chronic Pancreatitis. *Pancreas.* févr 2016;45(2):241-7.

35. Keller J, Hammer HF, Afolabi PR, Benninga M, Borrelli O, Dominguez-Munoz E, *et al.* European guideline on indications, performance and clinical impact of 13 C-breath tests in adult and pediatric patients: An EAGEN, ESNM, and ESPGHAN consensus, supported by EPC. *United Eur Gastroenterol J.* juin 2021;9(5):598-625.
36. Hébuterne X, Hastier P, Péroux JL, Zeboudj N, Delmont JP, Rampal P. Resting energy expenditure in patients with alcoholic chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci.* mars 1996;41(3):533-9.
37. Pipek LZ, Baptista CG, Nascimento RFV, Taba JV, Suzuki MO, do Nascimento FS, *et al.* The impact of properly diagnosed sarcopenia on postoperative outcomes after gastrointestinal surgery: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE.* 21 août 2020;15(8):e0237740.
38. Olesen SS, Büyüksulu A, Kähler M, Rasmussen HH, Drewes AM. Sarcopenia associates with increased hospitalization rates and reduced survival in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP AI.* mars 2019;19(2):245-51.
39. Arvanitakis M. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clin Nutr.* 2020;20.
40. Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJD, Conlon KC. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* févr 2014;12(2):219-28.
41. Paccou J, Zeboulon N, Combescure C, Gossec L, Cortet B. The prevalence of osteoporosis, osteopenia, and fractures among adults with cystic fibrosis: a systematic literature review with meta-analysis. *Calcif Tissue Int.* janv 2010;86(1):1-7.
42. de la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, Iglesias-García J, Lariño-Noia J, Nieto-García L, *et al.* Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol.* janv 2019;34(1):277-83.
43. Demoulin N, Issa Z, Crott R, Morelle J, Danse E, Wallemacq P, *et al.* Enteric hyperoxaluria in chronic pancreatitis. *Medicine (Baltimore).* 12 mai 2017;96(19):e6758.
44. Haute Autorité de Santé HAS. PNDS Mucoviscidose. Saint-Denis La Plaine; Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2792719/fr/mucoviscidose
45. D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, Layer P, Uhl W, Löhr M, *et al.* Pancreatic enzyme replacement therapy in patients with exocrine pancreatic insufficiency due to chronic pancreatitis: a 1-year disease management study on symptom control and quality of life. *Pancreas.* août 2014;43(6):834-41.
46. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilarinho-Insua M. Effect of the administration schedule on the therapeutic efficacy of oral pancreatic enzyme supplements in patients with exocrine pancreatic insufficiency: a randomized, three-way crossover study. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 avr 2005;21(8):993-1000.
47. Barkin JA, Westermann A, Hoos W, Moravek C, Matrisian L, Wang H, *et al.* Frequency of Appropriate Use of Pancreatic Enzyme Replacement Therapy and Symptomatic Response in Pancreatic Cancer Patients. *Pancreas.* juil 2019;48(6):780-6.
48. Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilarinho-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut.* juil 2006;55(7):1056-7.

5

Les cinq points forts

- L'insuffisance pancréatique exocrine est un facteur de risque indépendant de mortalité et de survenue de complications dans la plupart des pathologies auxquelles elle est associée.
- Son diagnostic repose sur le dosage de l'élastase fécale. Un traitement d'épreuve par extraits pancréatiques peut être initié en cas de doute diagnostique.
- Une surveillance régulière de l'état nutritionnel et un dépistage systématique des carences vitaminiques et des complications osseuses doivent être réalisés tout au long du suivi.
- Le traitement repose sur les extraits pancréatiques à chaque prise vitaminique ou alimentaire. Leur dose peut être augmentée jusqu'à 250 000 U/jour.
- En cas de persistance des symptômes malgré un traitement bien conduit, il faut réévaluer l'insuffisance pancréatique et rechercher des diagnostics associés.