

# Insuffisance pancréatique

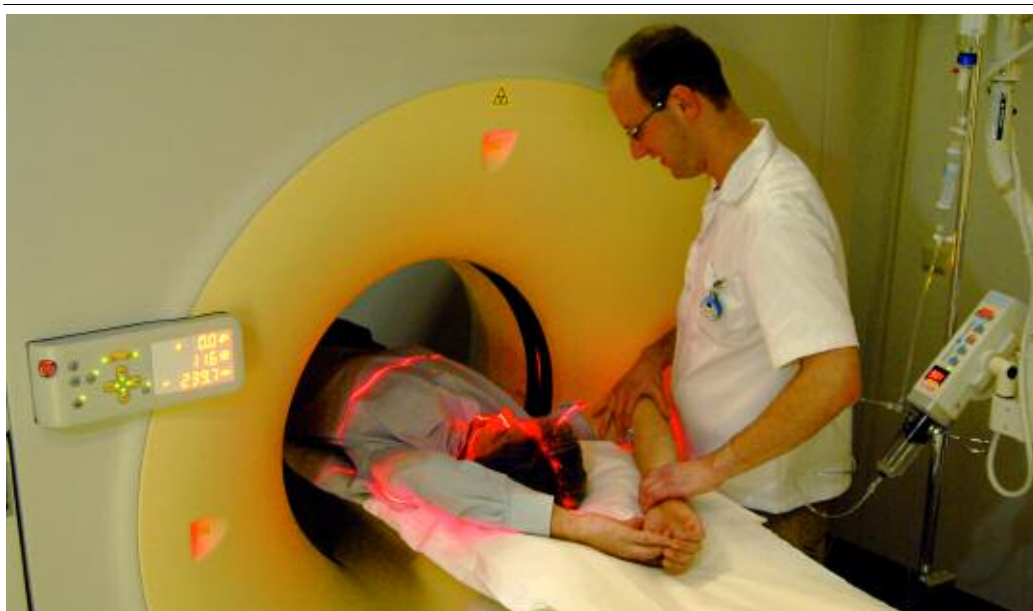
## Qu'est-ce que l'insuffisance pancréatique?

Il y a insuffisance pancréatique lorsque le pancréas ne synthétise pas suffisamment d'enzymes pour assurer une digestion correcte. Cet organe produit et sécrète des sucs digestifs renfermant des enzymes nécessaires pour la digestion des graisses, des glucides et des protéines. Les îlots de Langerhans du pancréas sécrètent dans la circulation générale des hormones, à savoir l'insuline et le glucagon. L'insuline transfère dans les cellules de l'organisme le glucose du sang et le glucagon entraîne la libération de glucose du foie vers le sang.

L'insuffisance pancréatique constitue en fait non pas une maladie mais un état pathologique. Elle est souvent associée à des maladies, comme la pancréatite ou la fibrose kystique (ou mucoviscidose) au cours desquelles les patients présentent un manque d'enzymes digestives nécessaires à la dégradation des aliments. Elle résulte habituellement d'une lésion de cet organe à type d'inflammation chronique ou survient après une intervention chirurgicale du pancréas. Sa principale cause est la dépendance à l'alcool. Certaines affections gastro-intestinales comme les ulcères gastriques et la maladie de Crohn ainsi que les maladies auto-immunes, comme le lupus érythémateux disséminé (LED), peuvent également conduire au développement d'une insuffisance pancréatique.

Il y a probablement malabsorption des graisses, si la personne ingérant 100 g de graisses par jour excrète plus de 7 g de graisses sur une période de 24 heures. Il y a malabsorption des protéines, si l'excrétion de l'azote est supérieure à 2,5 g par 24 heures. Pour qu'il y ait altération de la digestion des graisses, la sécrétion du pancréas doit être inférieure à 10 pour cent de sa production normale, signifiant ainsi que, dans l'insuffisance pancréatique sévère, 90 pour cent du tissu glandulaire est atteint.

L'insuffisance pancréatique aiguë diminue l'absorption des nutriments par les intestins et peut conduire à des syndromes de malabsorption, entraînant des déficits en nutriments essentiels. Une diminution de l'absorption des graisses entraîne une augmentation de la quantité de graisses dans les selles, encore appelée stéatorrhée. On observe classiquement des selles de couleur pâle, volumineuses et d'odeur fétide. Cet état peut entraîner douleurs, sensibilité abdominale, perte de l'appétit ou encore une



plénitude gastrique, de la diarrhée et une perte de poids. Les personnes atteintes d'insuffisance pancréatique peuvent avoir aussi des douleurs osseuses, des crampes musculaires et une tendance à avoir des ecchymoses.

### Qui est atteint d'insuffisance pancréatique?

D'après les données des sorties d'hospitalisation de plusieurs villes en Europe, la fréquence globale de l'insuffisance pancréatique – exprimée en nombre de cas pour 100 hospitalisations – serait comprise entre 3 et 4. Lorsqu'on compare les données de plusieurs centres au cours du temps, l'incidence de cet état pathologique entre 1945 et 1985 semble avoir augmenté. Il n'existe pas de données exactes quant à l'ampleur de l'invalidité due à l'insuffisance pancréatique.

Dans des études de population, les hommes sont deux fois plus touchés que les femmes. Chez les hommes atteints, un pic est observé entre 45 et 54 ans puis le taux diminue ensuite. Chez les femmes, on observe un plateau qui reste stable après l'âge de 35 ans. Il existe aussi des différences entre les sexes quant aux causes de cette affection. La prévalence de l'insuffisance pancréatique causée par la dépendance à l'alcool est plus élevée chez les hommes, alors qu'elle est plus élevée chez les femmes dont l'insuffisance pancréatique est idiopathique ou due à une hyperlipidémie. Une répartition égale entre les sexes est observée dans l'insuffisance chronique associée à des causes héréditaires, comme la fibrose kystique.

### Quels sont les traitements actuels?

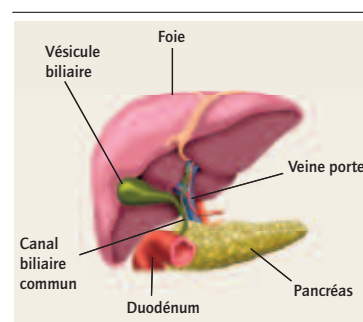
Tant qu'un traitement pour l'insuffisance pancréatique n'aura pas été découvert, les objectifs d'un traitement médical visent à modifier les comportements pouvant exacerber l'histoire naturelle de cet état, afin de permettre au pancréas de restaurer la digestion et l'absorption. Ils visent aussi à diagnostiquer et à traiter l'insuffisance endocrinienne. Chaque fois que possible, le traitement a pour cible la cause sous-jacente de l'atteinte pancréatique. Dans l'insuffisance pancréatique due à une dépendance à l'alcool à son stade précoce, le soulagement de la douleur peut survenir après une abstinence à l'alcool et au tabac, mais le seul fait de recommander l'abstinence à l'alcool et au tabac peut ne pas être suffisant.

En cas de perte de poids et de diarrhée ou d'excrétion quotidienne de graisses supérieures à 15 g, il est recommandé d'administrer un traitement substitutif reposant sur l'administration d'enzymes pancréatiques. Les enzymes pancréatiques comprennent trois classes: les enzymes protéolytiques nécessaires à la digestion des protéines, les lipases nécessaires à la digestion des graisses et les amylases nécessaires à celle des glucides. Pour corriger une malabsorption, au moins 30 000 unités (évaluées en termes d'activité lipase) doivent être absorbées au cours d'un repas. Plusieurs études ont montré un soulagement de la douleur avec de fortes doses d'enzymes pancréatiques ayant pu atteindre trois fois les doses du traitement substitutif.

Les enzymes contenues dans les comprimés classiques peuvent être inactivées à pH bas; aussi, l'adjonction d'un inhibiteur des récepteurs de l'histamine-2 (H2) ou d'un inhibiteur de la pompe à protons s'avère parfois nécessaire pour diminuer l'acidité gastrique. Des gélules contenant des microsphères spécifiques ont été développées; elles présentent l'avantage d'assurer un meilleur mélange.

Le traitement antalgique initial repose sur des médicaments soulageant la douleur ou des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Une séquence d'acides aminés contenant une fraction active de somatostatine est également utilisée pour apporter un effet antalgique. En cas de douleur sévère réfractaire, il est nécessaire d'avoir recours à des antalgiques opiacés. Une supplémentation en vitamines anti-oxydantes et en micro-nutriments peut également favoriser la cicatrisation des lésions pancréatiques au stade précoce de l'affection. Dans les cas sévères, il peut être recommandé de remplacer les vitamines A, D, E et K liposolubles non absorbées par des suppléments administrés par voie intraveineuse. Un régime pauvre en graisse aide au contrôle de la stéatorrhée.

**Il y a insuffisance pancréatique lorsque le pancréas ne sécrète plus assez de sucs digestifs pour décomposer les aliments. C'est une maladie grave, souvent causée par l'alcool. Les recherches ont permis aux patients de disposer de traitements à base d'enzymes qui ont rendu leur vie plus supportable.**



Foie et pancréas



La chirurgie est indiquée en cas de complication anatomique pouvant être corrigée par cette intervention. Selon les cas, une telle intervention peut comprendre des techniques endoscopiques, radiologiques ou chirurgicales. Chez certains patients, il serait possible de diminuer la morbidité à long terme due au diabète faisant suite à une ablation chirurgicale du pancréas, en recueillant les îlots de Langerhans du pancréas réséqué et en les injectant dans le système porte du patient, pour les loger au niveau hépatique.

### **Quels sont les traitements en développement?**

Deux groupes de recherche s'attachent en commun, à développer une nouvelle enzyme microbienne, d'origine biotechnologique, pour traiter l'insuffisance pancréatique. L'intention est de lancer une variété d'enzymes digestifs de nouvelle génération, d'origine microbiologique. La lipase, la protéase et l'amylase, en cours de développement, montreraient une efficacité comparable aux enzymes d'origine pancréatique. Ce développement est au stade précoce, avec des premières études de toxicologie, en préparation, pour être suivies par des études cliniques de phase I et II. Les premières données cliniques sont attendues en 2007.

Une préparation contenant les trois principes actifs, se trouve en phase III. Elle constitue une thérapeutique orale de substitution enzymatique, pour le traitement de la malabsorption résultant d'une insuffisance pancréatique. Ce médicament a obtenu le statut de médicament orphelin ainsi que la procédure accélérée d'examen par la Food and Drug Administration (FDA) des Etats-Unis.

Un autre produit, en développement, comporte une lipase gastrique, pour le traitement de l'insuffisance pancréatique, en particulier lors de la fibrose kystique et chez les patients atteints de pancréatite chronique. Il fait l'objet d'essais de phase I.

### **Quelles sont les perspectives à plus long terme?**

Des études fondamentales et cliniques doivent porter sur l'identification des facteurs génétiques prédisposant les individus à une insuffisance pancréatique. De telles recherches devraient comprendre: (i) des études de dépistage génétique afin d'identifier les mutations génétiques dans les gènes candidats ou leurs éléments de régulation associés à des anomalies de structure et de fonctionnement du pancréas et; (ii) l'identification des mécanismes biologiques et moléculaires des lésions pancréatiques; (iii) la création de nouveaux modèles animaux présentant des anomalies du fonctionnement du pancréas par l'expression de gènes mutants associés à l'affection pancréatique; et (iv) l'identification des facteurs environnementaux influençant le développement et l'évolution de l'insuffisance pancréatique chez des sujets sensibles.

Récemment, l'implication de chémokines dans le début et le maintien de l'inflammation chronique du pancréas a été démontrée. Contrairement aux tissus pancréatiques sains, dans la pancréatite légère à modérée, les lobules pancréatiques expriment l'acide ribonucléique messager (ARNm) de la protéine 1 (MCP-1) chimiotactique de monocyte dans les canaux pancréatiques, dans les cellules endothéliales, les fibroblastes, les macrophages et les lymphocytes T. Aux stades plus avancés de la maladie, de l'interleukine-8 est détectée dans les cellules pancréatiques. Des recherches plus approfondies sont nécessaires pour comprendre un domaine aussi complexe et nous espérons que ces recherches conduiront à de nouvelles approches thérapeutiques.

---

#### **MISE EN GARDE**

L'EFPIA a tenté tout ce qui peut être raisonnablement attendu afin d'assurer que l'information fournie dans ce PDF soit correcte et à jour. Cependant, l'EFPIA ne peut garantir que l'information est complète ou exacte à tout moment. Vous devez consulter votre médecin ou une personne qualifiée au sujet de tout problème spécifique touchant votre santé.

L'information contenue dans ce PDF, réunie sous le titre "Des médicaments au service de l'humanité" est mise à disposition pour autant qu'aucun élément (y compris les photos) n'en soit reproduit ou extrait sans l'autorisation de la Fédération européenne d'Associations et d'Industries pharmaceutiques (EFPIA). Ni les fiches ni les photos ne peuvent, en aucun cas, être utilisées dans le cadre de ou en relation avec des activités commerciales et/ou promotionnelles.

Comité de rédaction: Dr. Robert Geursen (Rédacteur en Chef), Peter Heer, Bill Kirkness, Philippe Loewenstein, Steve Mees, Dr. Jean-Marie Muschart, Marie-Claire Pickaert (Coordinatrice).

Credits photos: ABPI, Allergan, AstraZeneca, EFPIA/Lander Loeckx, Damian Foundation, Galderma, Hilaire Pletinckx, Roche, sanofi-aventis; Design & Production: Megaluna+Triumviraat