



HAL
open science

Insuffisance pancréatique exocrine familiale

Amélie Benard

► **To cite this version:**

Amélie Benard. Insuffisance pancréatique exocrine familiale. Sciences pharmaceutiques. 2014. <dumas-01110983>

HAL Id: dumas-01110983

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01110983v1>

Submitted on 29 Jan 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



HAL Authorization

UNIVERSITE DE ROUEN
UFR DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
2014

THESE

pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 24 Octobre 2014

Par

Amélie BENARD

Née le 03/09/1986 à Evreux

Insuffisance pancréatique exocrine familiale

Président du jury : VANNIER Jean-Pierre, HCN, Pédiatrie génétique

Membres du jury : DUBUS Isabelle, Biochimie

ROULLEAU Juliette, Docteur en Pharmacie

Table des matières

INTRODUCTION.....	1
Partie I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LE PANCRÉAS	2
I Anatomie	2
II Histologie.....	3
1 Pancréas endocrine	3
2 Pancréas exocrine	3
III Composition et rôle du suc pancréatique	4
IV Régulation de la sécrétion pancréatique.....	6
Partie II : INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE	7
I Définition	7
II Etiologies	7
1 Le syndrome de Shwachman Diamond.....	7
2 La mucoviscidose.....	8
3 La pancréatite chronique	9
4 La pancréatite aigüe	9
5 Les tumeurs.....	10
III Diagnostic	10
1 Analyses biologiques.....	10
2 Imagerie.....	15
3 Autres tests.....	15
IV Prise en charge et traitement.....	15
1 Supplémentation enzymatique.....	15
2 Apport vitaminique.....	16
Partie III : CAS CLINIQUES	18
I ANTECEDENTS.....	18
II ANAMNESE.....	18
III ARBRE GENEALOGIQUE.....	23
Partie IV : LES DIFFERENTES MUTATIONS.....	28
I La mutation PRSS1 : gène du trypsinogène cationique	28

II La mutation SPINK1 : Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor	29
III Les mutations CFTR	30
CONCLUSION	33

INTRODUCTION

L'insuffisance pancréatique exocrine résulte de l'incapacité du pancréas exocrine à sécréter les enzymes digestives telles que l'amylase, la lipase ou encore la trypsine, entraînant ainsi des difficultés à digérer.

L'insuffisance pancréatique exocrine entraîne un syndrome de mal digestion-malabsorption, caractérisé par des troubles digestifs et nutritionnels responsables de carences alimentaires.

Les principales causes sont la pancréatite chronique survenant à la suite d'une consommation excessive d'alcool, la mucoviscidose chez des patients d'une trentaine d'années ou encore une insuffisance pancréatique exocrine congénitale telle que le syndrome de Shwachman Diamond.

Le diagnostic est parfois difficile à établir. L'examen de référence est l'étude de la sécrétion pancréatique par tubage duodénal après avoir stimulé deux enzymes pancréatiques qui sont la sécrétine et la cholécystokinine. Cet examen est assez invasif, de plus il est coûteux. Il existe une technique moins invasive qui consiste à doser l'élastase dans les selles.

Cette insuffisance est également une maladie fréquente de l'espèce canine, avec une prédisposition chez le Berger Allemand, le Colley et le Cavalier King Charles. Le diagnostic est réalisé par dosage de TLI sériques (Trypsin Like Immunoreactivity). Cette insuffisance dans l'espèce canine a aussi un caractère héréditaire.

Cette étude s'appuie sur une famille d'enfants qui a une insuffisance pancréatique externe marquée. Celle-ci touche trois garçons et une fille sur une fratrie de sept. L'objectif de ce travail est d'évaluer l'importance des marqueurs génétiques dans l'évolution de la maladie.

Partie I : RAPPELS PHYSIOLOGIQUES SUR LE PANCRÉAS

I Anatomie

Le pancréas est un organe à double sécrétion : endocrine d'une part, et exocrine d'autre part.

Il est situé derrière l'estomac, au contact de l'anse du duodénum.

Son poids chez l'adulte est d'environ 80 grammes et sa longueur est de 18 centimètres en moyenne.

Il se compose de 3 parties :

- La tête : partie large dans l'anse duodénale, traversée par le canal cholédoque.
- Le corps
- La queue : partie effilée.

Il reçoit le sang artériel du tronc coeliaque. [1]

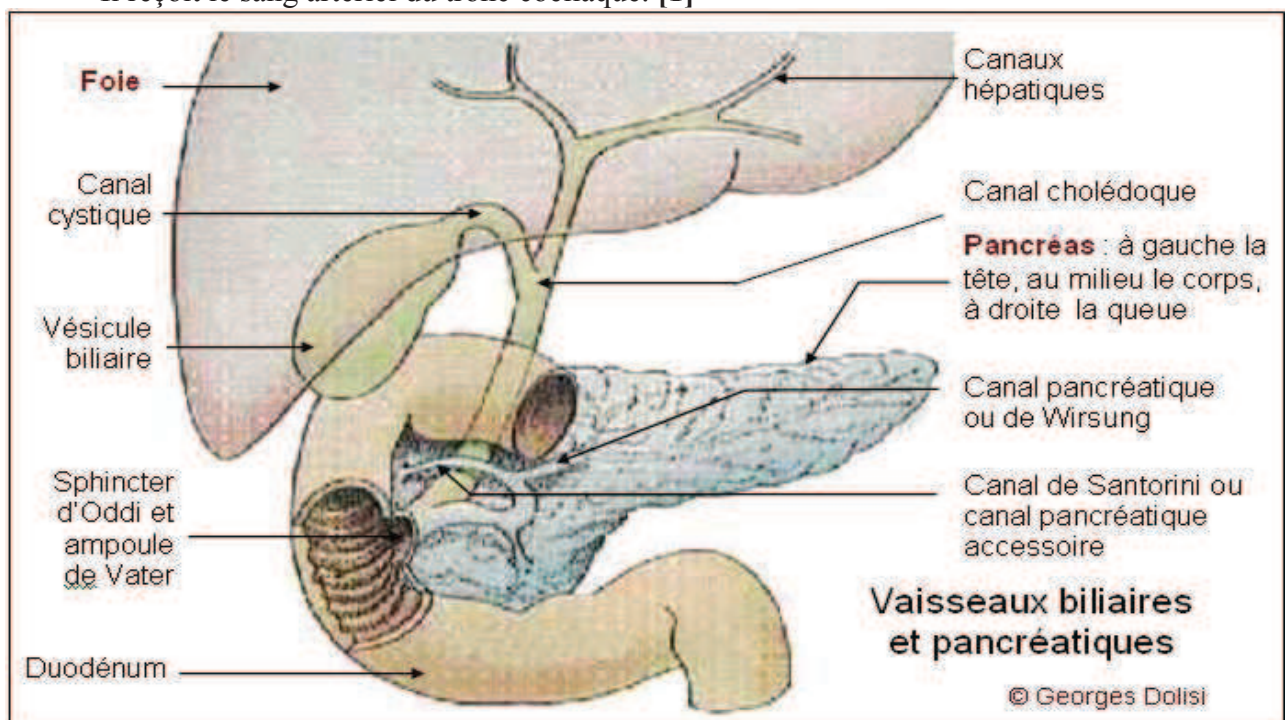


Figure 1 : Anatomie du pancréas
Schéma modifié d'après www.georgesdolisi.free.fr

II Histologie

1 Pancréas endocrine

La glande endocrine est constituée des îlots de Langerhans qui libèrent des hormones dans les capillaires sanguins du pancréas. Ces îlots sont très fréquents dans la queue du pancréas. [1]

Les hormones sécrétées sont :

- L'insuline, action hypoglycémiante
- Le glucagon, action hyperglycémiante
- La somatostatine, action dans l'acidité de l'estomac
- Le polypeptide pancréatique, action inhibitrice de la sécrétion exocrine pancréatique

2 Pancréas exocrine

La glande exocrine est composée d'acini qui déversent leurs sécrétions dans les canaux excréteurs. Les cellules acineuses sont responsables de la sécrétion d'enzymes digestives.

Les sécrétions pancréatiques se retrouvent dans les canaux de Santorini et Wirsung.

La glande exocrine est aussi composée de cellules canalaire responsables de la sécrétion hydro électrolytique.

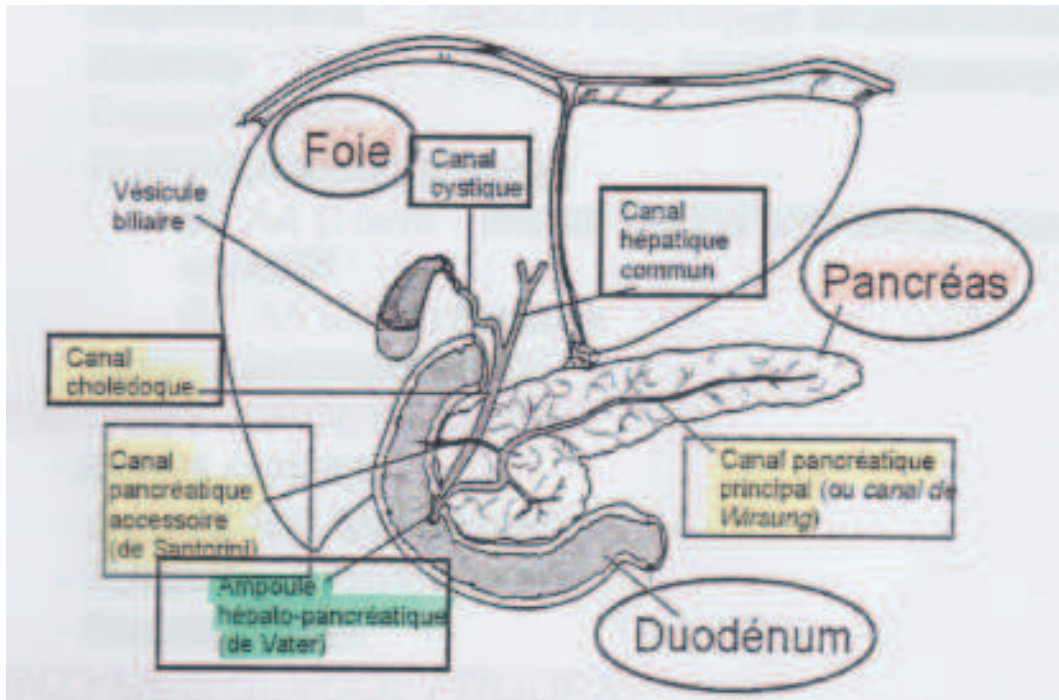


Figure 2 : Arrivée des sécrétions biliaire et pancréatique dans le duodénum

III Composition et rôle du suc pancréatique

Le pancréas sécrète environ 1,5 litre de suc pancréatique par 24 heures. Ce suc a un pH alcalin variant entre 8 et 8,5. [1]

Il est composé principalement d'eau, d'électrolytes et d'enzymes.

Les enzymes sécrétées par les cellules acineuses ont un rôle capital dans la digestion, elles hydrolysent les protéines, les glucides, les lipides, les acides nucléiques, etc. pour les dégrader en nutriments. Ce sont des pro-enzymes, appelées zymogènes, qui seront activées en enzymes.

Les principales enzymes qui composent le suc pancréatique sont :

- Les enzymes protéolytiques :
 1. Les endopeptidases permettent de cliver les protéines au cœur de la chaîne peptidique.
 - La trypsine : fabriquée par le pancréas sous forme de trypsinogène.

Elle permet son autoproduction quand elle est en quantité suffisante.

➤ La chymotrypsine

➤ L'élastase

2. Les exopeptidases permettent de cliver les protéines au niveau terminal de la chaîne peptidique.

➤ Les carboxypeptidase A et B

➤ Les aminopeptidases

• Les enzymes lipolytiques permettent d'hydrolyser les lipides :

1. La lipase pancréatique est activée par le sodium, les sels biliaires et le calcium. Elle hydrolyse les triglycérides s'ils sont sous forme d'émulsion, obtenant ainsi du glycérol et des acides gras.

2. La cholestérol estérase

3. La phospholipase hydrolyse les fonctions esters des phosphoglycérides.

• Les enzymes glycolytiques :

L'alpha amylase hydrolyse l'amidon en coupant une liaison des polymères de glucose.

• Les enzymes nucléolytiques :

1. La ribonucléase hydrolyse l'ARN.

2. La désoxyribonucléase hydrolyse l'ADN.

• Les inhibiteurs pancréatiques évitent l'autodigestion du système pancréatique. Ils inhibent la trypsine et la chymotrypsine.

La trypsine est l'enzyme la plus importante du suc pancréatique, elle est à l'origine de l'activation des autres zymogènes. [1-3]

IV Régulation de la sécrétion pancréatique

La régulation de la sécrétion pancréatique se fait par la libération de plusieurs peptides dans le tractus gastro-intestinal. Parmi ces peptides, la sécrétine et la cholecystokinine pancréozinine (CCKPZ) stimulent la sécrétion, alors que la somatostatine et le polypeptide pancréatique l'inhibent. [3]

La stimulation du vague stimule la sécrétion pancréatique exocrine riche en enzymes. Les réflexes sont générés par la vue, l'odeur...

La stimulation peut aussi se faire par la voie hormonale :

- La sécrétine est libérée par la muqueuse de l'intestin grêle, elle stimule la sécrétion des bicarbonates. [3]
- La CCKPZ est également libérée par la muqueuse de l'intestin grêle. Elle stimule la sécrétion des enzymes pancréatiques. Elle stimule la libération de la bile ainsi que la sécrétion de sécrétine.
- La gastrine est sécrétée au niveau de l'antre.

L'arrivée du contenu gastrique dans le duodénum entraîne la chute du pH duodéal à 4,5, augmentant ainsi la sécrétion de sécrétine et donc la sécrétion hydro bicarbonatée. Cela entraîne également la libération d'acides gras, d'oligopeptides et d'acides aminés, stimulant ainsi la CCKPZ. Cette dernière stimule la sécrétion d'autres enzymes, potentialise la sécrétion de la sécrétine et entraîne la contraction de la vésicule biliaire.

Partie II : INSUFFISANCE PANCREATIQUE EXOCRINE

I Définition

L'insuffisance pancréatique exocrine est caractérisée par un déficit de production d'enzymes par le pancréas, entraînant ainsi une mal digestion des aliments et conduisant à une stéatorrhée.

Elle est souvent la cause d'une pancréatite chronique. [4]

II Etiologies

Les étiologies le plus souvent responsables de l'insuffisance pancréatique exocrine sont, chez l'enfant le syndrome de Shwachman Diamond, la mucoviscidose et, chez l'adulte la pancréatite chronique.

1 Le syndrome de Shwachman Diamond

Il s'agit d'une maladie de transmission autosomale récessive. L'anomalie concerne le gène SBDS. C'est un syndrome associant une atteinte hématologique et un syndrome malformatif dont l'élément le plus constant est une lipomatose du pancréas à l'origine d'une IPE. Il s'agit d'une maladie très rare. [5]

En clinique, on constate une atteinte cutanée avec une ichtyose, des atteintes osseuses avec une dysostose métaphysaire, un retard psychomoteur et un thorax en carène. Les analyses sanguines montrent une neutropénie avec une baisse du chimiotactisme, une thrombopénie peu sévère et une anémie modérée, avec une élévation de l'hémoglobine fœtale.

L'atteinte hématologique s'aggrave souvent avec le temps et à tendance à évoluer parfois vers une aplasie.

La prise en charge est nutritionnelle si la neutropénie est peu sévère.

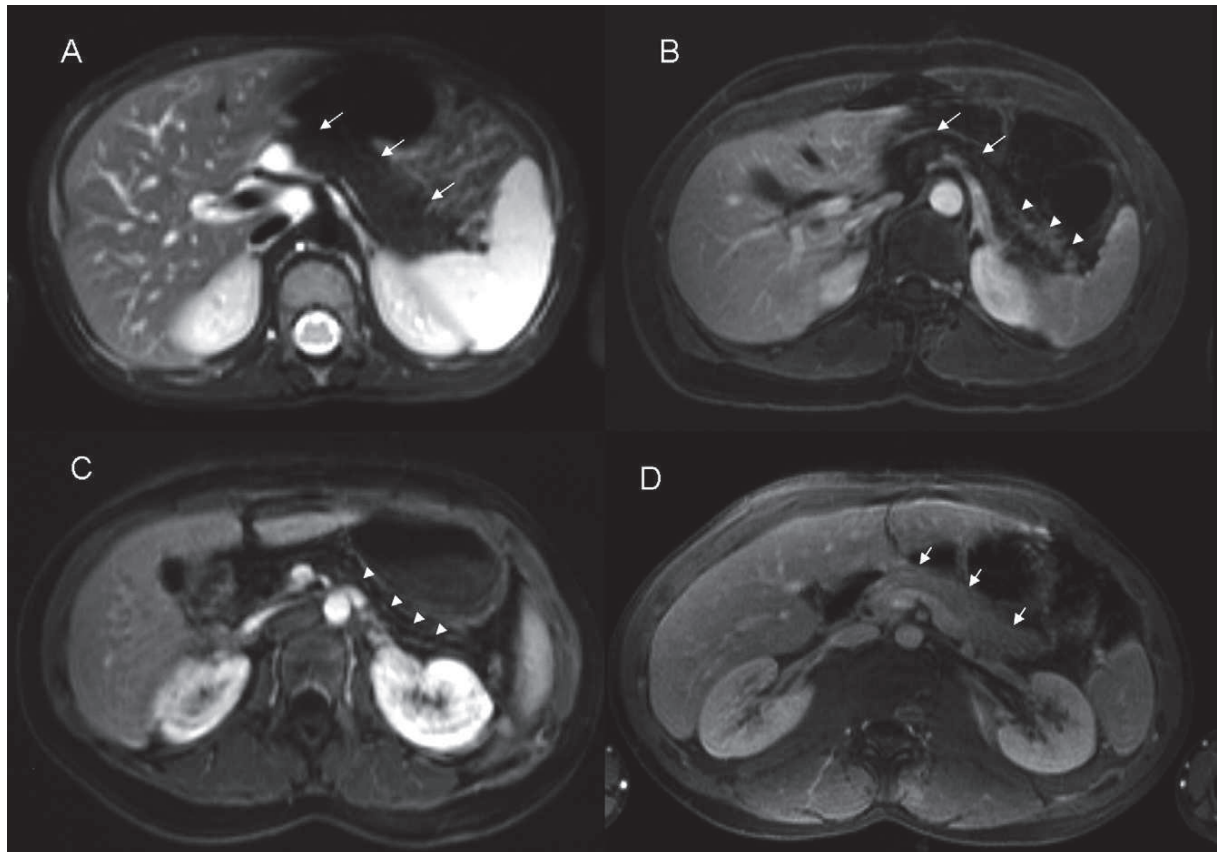


Figure 3 : IRM pancréatique chez des patients atteints du syndrome de Shwachman Diamond.
D'après www.jpeds.com

- A : Pancréas remplacé par de la graisse chez un patient présentant une mutation du gène SBDS.
- B : Accumulation de graisse dans la queue du pancréas chez un patient avec une mutation du gène SBDS.
- C : Cellules lipomateuses au niveau du canal pancréatique.
- D : Pancréas d'un patient sain.

2 La mucoviscidose

Elle est la première cause d'insuffisance pancréatique exocrine avant l'âge de 30 ans. [6] Il s'agit d'une maladie multi viscérale liée à une mutation du gène produisant la protéine CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane Regulator. [7,8]

L'insuffisance pancréatique exocrine se manifeste chez les patients atteints de mucoviscidose lorsque moins de 1 % de ces protéines fonctionnent normalement.

La déficience de la protéine CFTR perturbe les échanges transmembranaires de liquide et d'électrolytes. Ceci entraîne des sécrétions pancréatiques beaucoup plus

épaisses, dilatant et bouchant alors les canaux pancréatiques. Les enzymes pancréatiques ne peuvent donc plus être déversées dans le duodénum.

Le pancréas est alors auto digéré, le tissu pancréatique est détruit et remplacé par de la fibrose, d'où le second nom de cette maladie : fibrose kystique du pancréas.

3 La pancréatite chronique

Le parenchyme pancréatique est détruit progressivement et de façon irréversible, entraînant ainsi l'apparition de fibrose. [6]

Les causes sont diverses mais principalement d'origine alcoolique, avec une prévalence masculine (9 hommes pour 1 femme). [9]

Les autres causes sont soit génétiques soit auto immunes. L'hypercalcémie peut également en être la cause. [9]

L'alcool entraîne des effets délétères :

- ◆ Une toxicité directe sur les acini, provoquant une nécrose et une autodigestion.
- ◆ Une formation de fibrose

4 La pancréatite aigüe

Il s'agit d'une inflammation aigüe du pancréas, à cause d'une auto digestion de la glande.

Les étiologies les plus courantes sont l'alcoolisme et la lithiase biliaire. De façon beaucoup moins fréquente, elle peut être due à une tumeur, à une hypercalcémie, à une anomalie congénitale, à des médicaments ou encore à une hypertriglycéridémie. [10]

Le patient se plaint d'une douleur épigastrique violente irradiant vers le dos, accompagnée de nausées et de vomissements.

En clinique, on observe un œdème entraînant rapidement une nécrose et une hémorragie grave.

La trypsine et la chymotrypsine déclenchent la libération et l'activation des autres zymogènes. La trypsine lèse les cellules endothéliales et mastocytes, d'où la libération d'histamine entraînant alors l'inflammation. Les enzymes digestives sont libérées en grande quantité, ce qui cause davantage de lésions. [10]

5 Les tumeurs

Lorsque un patient est atteint d'un adénocarcinome du pancréas, une malabsorption est observée. En règle générale le canal de Wirsung est obstrué. Il faut plus de la moitié de la longueur du canal obstruée, pour que la capacité sécrétoire du pancréas soit diminuée

III Diagnostic

Le diagnostic prénatal est possible par une analyse ADN de biopsie des villosités chorales à partir de la dixième semaine d'aménorrhée ou par une amniocentèse, par le dosage des iso enzymes de la phosphatase alcaline du liquide amniotique dès la quinzième semaine d'aménorrhée. Un taux bas est évocateur et suscite alors, la recherche de mutations du gène CFTR.

1 Analyses biologiques

❖ L'élastase :

Il s'agit d'une enzyme très abondante dans le suc pancréatique. Elle digère de nombreuses protéines composées de glycine, proline et autres résidus hydrophobes. La digestion se fait au niveau des résidus glycine, alanine et sérine.

L'élastase humaine existe sous différentes formes.

La concentration de cette enzyme est beaucoup plus importante dans les selles que dans le suc duodéal, révélant ainsi la capacité sécrétoire du pancréas.

Le dosage de l'élastase fécale est réalisé sur un échantillon de selles par la technique ELISA, utilisant 2 anticorps monoclonaux dirigés contre 2 épitopes spécifiques de l'élastase-1 pancréatique.

Un seuil inférieur à 200 microgrammes/gramme de selles définit l'IPE. Cependant, il est préférable de reconstrôler ce dosage à distance de l'épisode infectieux. [11]

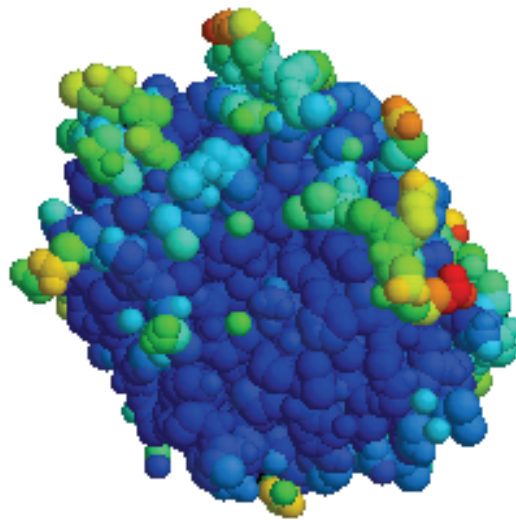


Figure 3 : élastase
Schéma d'après Elastase.png

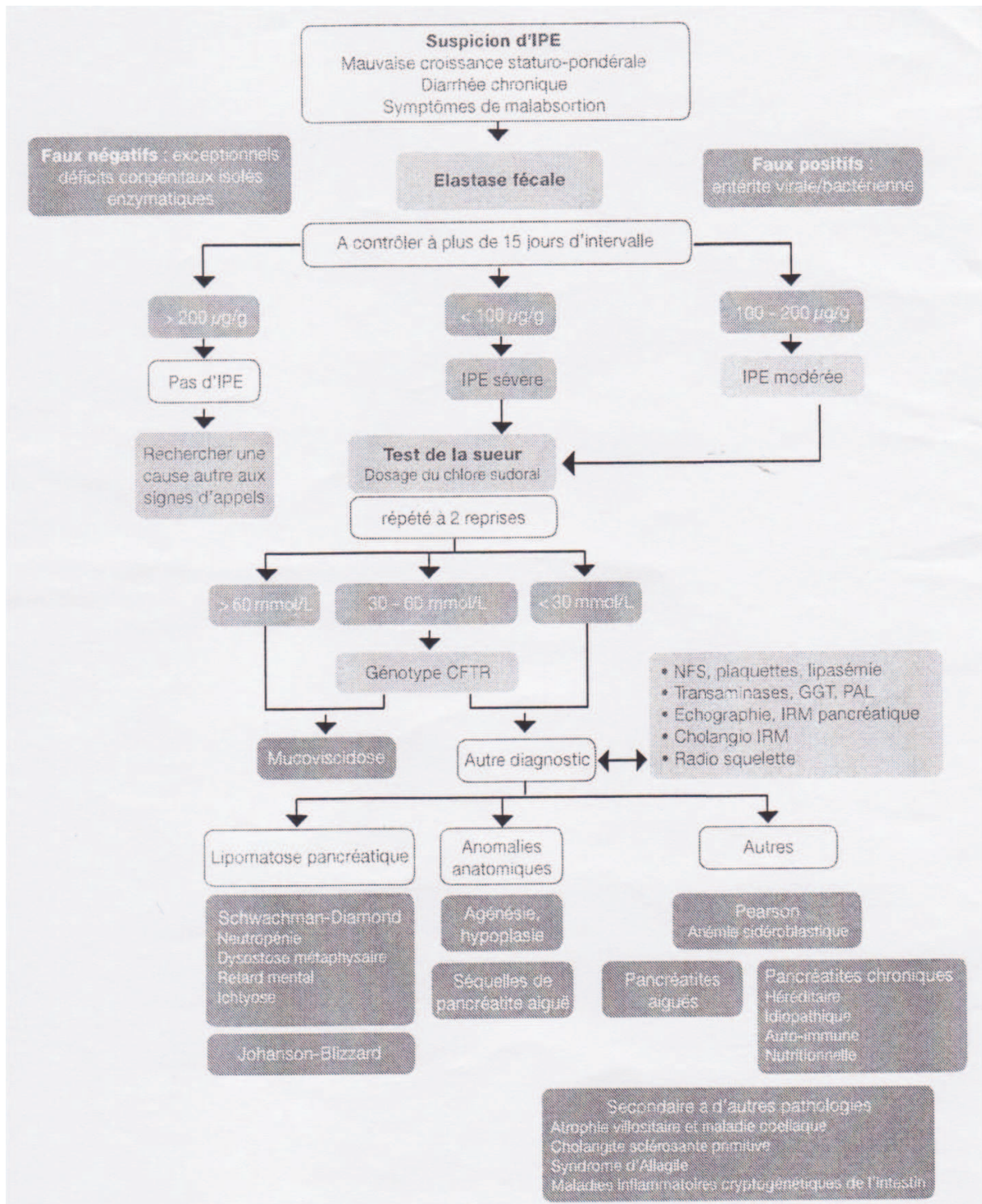


Figure 4 : diagnostic positif et étiologique de l'insuffisance pancréatique exocrine chez l'enfant
Schéma d'après www.sfepd.org

❖ La stéatorrhée :

Par définition, il s'agit d'une excrétion anormale de graisse dans les selles, principal signe clinique de l'IPE. Elle est le résultat d'un syndrome de malabsorption.

Il faut alors mesurer le débit de graisses fécales. Le recueil a lieu pendant 72 heures afin de tenir compte de la variabilité du transit et de la composition des selles.

Il est conseillé que le patient suive un régime pour être dans des conditions optimales, il suffit d'absorber 100 grammes de lipides par jour.

Les selles sont recueillies toutes les 24 heures. Elles sont pesées. Les pourcentages d'eau et de graisses sont mesurés afin d'en déduire la valeur de graisse excrétée en une journée.

$$\text{Débit liquide fécal (g/24h)} = \text{Poids total des selles de 24h (g)} \times \text{Taux de graisse (\%)}$$

Chez un individu en bonne santé l'excrétion fécale quotidienne est inférieure à 7% de la quantité totale de graisses ingérées. Chez un individu atteint d'IPE, l'excrétion fécale est supérieure à 20%.

❖ La chymotrypsine :

Il s'agit de la deuxième enzyme la plus abondante du suc pancréatique. C'est une endopeptidase qui hydrolyse spécifiquement la chaîne peptidique au niveau des acides aminés aromatiques (phénylalanine, tryptophane, tyrosine). La chymotrypsine est très stable lors du transit intestinal, elle résiste à la chaleur et à l'acidité.

C'est une enzyme très employée pour ses propriétés anti-inflammatoires.

Le dosage de cette enzyme sur un échantillon de selles révèle la capacité sécrétoire du pancréas. Chez un patient atteint d'IPE, sa concentration est proportionnelle au degré d'excrétion lipidique fécale. Ce test est moins coûteux que celui de l'élastase, et il permet parfaitement de suivre un traitement avec des enzymes de substitution.



Figure 5 : Chymotrypsine
Schéma d'après en.wikipedia.org

❖ Les dosages enzymatiques sanguins :

La trypsine est une endopeptidase qui est en très grande quantité dans le suc pancréatique. [12]

Cette enzyme est dosée dans le sang et non dans les selles car elle est très rapidement dégradée lors du transit intestinal. Elle est dosée par immunochimie, sous le nom de Trypsine immunoréactive (TIR). Les réactifs mesurent la trypsine et le trypsinogène. La mesure est réalisée sur du sang séché par marquage radio-immunologique ou fluorimétrique. [13]

Chez les patients atteints d'IPE, la concentration de trypsine dans le sérum est anormalement faible. Ce dosage a donc peu d'intérêt pour le diagnostic du fait du manque de sensibilité pour mesurer de très faibles quantités dans le sérum.

D'autres enzymes peuvent être dosées dans le sang. Il s'agit de la lipase et de l'amylase. Cependant ces dosages ne sont pas d'une très grande précision. A choisir, on préférera le dosage de la lipase car l'amylase est une enzyme qui est sécrétée par plusieurs tissus. En cas d'IPE, leurs taux sont très bas.

2 Imagerie

Les lésions anatomiques du pancréas peuvent être mises en évidence par des examens d'imagerie comme l'échographie de l'abdomen, la radiographie ou encore le scanner et l'IRM.

3 Autres tests

La stimulation par la sécrétine seule ou en association avec la CCK est le test le plus sensible pour diagnostiquer une IPE. Cela permet d'évaluer la sécrétion de bicarbonate avec la sécrétine et la sécrétion enzymatique.

IV Prise en charge et traitement

1 Supplémentation enzymatique

Le traitement de substitution enzymatique est permanent et définitif. Il consiste en l'administration d'extraits du pancréas d'origine porcine, apportant les enzymes pancréatiques nécessaires à la digestion (lipases, protéases et amylases). Les spécialités en gélules contenant des micro granules ou micro comprimés avec enrobage gastro-résistant protègent les enzymes pancréatiques d'une dégradation par l'acidité gastrique.

Ces enzymes sont commercialisées sous le nom d'Eurobiol[®] et de Créon[®]. [14]

La posologie est ajustée au cours du temps en fonction du régime alimentaire et du patient. On s'intéresse à son statut digestif c'est à dire à son nombre de selles et à la stéatorrhée. La tolérance est plutôt bonne dans la mesure où la posologie est adaptée.

Dans l'IPE avec malabsorption et stéatorrhée, un apport quotidien minimum d'environ 30000 U de lipase chez l'adulte est nécessaire.

L'efficacité du traitement enzymatique sur la malabsorption n'est optimale qu'après 2 à 3 mois d'utilisation quotidienne. Une stéatorrhée persistante après ce délai témoigne d'une acidité gastrique normale ou élevée favorisant la dégradation des extraits pancréatiques et nécessite alors un traitement complémentaire par des antiacides ou des anti sécrétoires gastriques.

Les effets indésirables sont essentiellement la constipation et des troubles digestifs. Pour une meilleure tolérance, il est recommandé d'augmenter les doses de façon progressive.

2 Apport vitaminique

Les faibles taux de trypsine et de lipase sécrétés sont responsables d'une mal digestion des protéines et des graisses à l'origine d'une diarrhée grasseuse et d'une carence en vitamines liposolubles A, D, E, K et en acides gras essentiels, qui peuvent contribuer à une malnutrition avec retard staturo pondéral ainsi qu'à détériorer la fonction pulmonaire.

La vitamine D est une vitamine liposoluble qui exerce un rôle indispensable sur l'intestin, en effet, elle augmente la capacité à absorber le calcium et les phosphates, et elle favorise la minéralisation du squelette.

La vitamine A est une vitamine liposoluble qui joue un rôle important dans la formation du pourpre rétinien, dans la multiplication cellulaire et la trophicité épithéliale et tissulaire.

La vitamine E est également une vitamine liposoluble, agissant comme antioxydant et au niveau de la synthèse de l'hème, très répandue dans tous les aliments.

La vitamine C est une vitamine hydrosoluble, très répandue dans le monde vivant, apportée surtout par les végétaux nécessaires à l'homme pour les réactions d'oxydoréduction.

L' IPE nécessite systématiquement une supplémentation en vitamines A, D et E par un médicament appelé Uvestérol[®] ADEC. La vitamine A est dosée à 3000UI/ml, la E à 5mg/ml et la C à 50mg/ml.

La supplémentation en vitamine K est conseillée. Ce sont des ampoules buvables ou injectables. Il s'agit d'un facteur vitaminique intervenant comme coenzyme dans l'activation au niveau hépatique des précurseurs inactifs des facteurs du complexe prothrombique (facteurs II, VII, IX et X).

Des carences en vitamine E peuvent survenir au cours des malabsorptions digestives. Le médicament est commercialisé sous le nom de Toco[®] dosé à 500mg. Il s'agit d'une

vitamine liposoluble agissant comme agent antioxydant et au niveau de la synthèse de l'hème, très fréquente dans les aliments. L'alimentation seule couvre les besoins quotidiens sauf dans certaines pathologies comme l'IPE. Les besoins quotidiens sont de 12 à 15 mg chez l'adulte et l'enfant et de 3 à 7 mg chez le nourrisson.

Partie III : CAS CLINIQUES

I ANTECEDENTS

Familiaux :

Les parents ne sont pas consanguins.

Le père est diabétique.

Le grand père et l'arrière grand père paternels sont décédés d'un cancer du pancréas.

Les oncles paternels sont diabétiques insulino-dépendants.

II ANAMNESE

Il s'agit d'une famille de sept enfants dont six garçons et une fille.

Quatre d'entre eux se sont présentés avec une insuffisance pancréatique externe majeure, nécessitant un traitement par des compléments enzymatiques.

L'un d'entre eux est décédé d'une dénutrition sévère secondaire à cette maladie.

La transmission semble être dominante.

- **GOU Ale : 1^{er} enfant de la fratrie, né le 25 juin 1991**
 - Enfant vu en consultation en mars 2000, pour stéatorrhée majeure. Le diagnostic a été établi en lien avec les antécédents de son frère Mathias. Un traitement substitutif par EUROBIOL, UVESTEROL, TOCO 500 et Vitamine K1 lui a été prescrit.
 - Cet enfant a été vu tous les 6mois et le traitement a été adapté lors de chaque consultation. La dernière consultation a eu lieu en octobre 2011,

les analyses sanguines étaient bonnes. Depuis ce jour, le patient refuse toute consultation ainsi que tout traitement.

- D'après la famille, leur enfant mange énormément et ne grossit pas. Les parents semblent inquiets de la situation mais le patient étant majeur, personne ne peut l'obliger à se soigner.

- **GOU Mat : 4^{ème} enfant de la fratrie, né le 5 juin 1999**

- Enfant né à 40 SA, pesant 4kg440
- Dépistage néonatal : dosage de Trypsine immunoréactive : 215µg/L, la normale étant de 900µg/L
- Consultation début septembre 1999 pour une éruption cutanée du siège, diagnostic de mycose traitée par PEVARYL et CYTELIUM.
- Début octobre, extension de l'éruption associée à une grande pâleur, des selles liquides verdâtres, une hyperthermie à 38° et surtout une absence de prise de poids (5kg030) d'où une hospitalisation. Diagnostic de dermatite, NFS : hyperleucocytose et anémie.
- Fin octobre, ré hospitalisation pour éruption cutanée généralisée, stagnation pondérale, vomissements itératifs et régurgitations. NFS : anémie normocytaire, thrombopénie. Hypoprotidémie et hyponatrémie. Diagnostic : syndrome d'activation macrophagique transitoire, étiologie virale (Cytomégalovirus). Sortie le 10 novembre après transfusion de culot globulaire et d'albumine. Prise de poids de 110g.
- Le 17 novembre consultation de contrôle : RAS.
- Le 10 janvier 2000, coma profond, hypothermie sévère à 34°, oedème sous cutané des membres inférieurs diffus et prenant le godet. Peau érythémateuse avec des exulcérations au niveau de la région occipitale dorsale cervicale. Dermatose érythémateuse squameuse au niveau des plis de flexion.
- A l'autopsie : le foie pèse 315,5g (Nale=160g). On constate une stéatose hépatique. Le pancréas est extrêmement remanié avec une fibrose importante mutilant le parenchyme et se mêlant à d'importantes plages de tissu adipeux. Les acini sont le siège d'une dédifférenciation canalaire et le pancréas exocrine est presque entièrement détruit. Seuls

persistent les îlots de Langerhans qui apparaissent hypertrophiques par rapport au pancréas exocrine.

En conclusion, le diagnostic de syndrome de Dorfman Chanarin a été posé par association d'une ichtyose, d'une myopathie à surcharge lipidique multisystémique et d'une stéatose. Ce diagnostic n'a finalement pas été retenu.

- **GOU Eti : 5ème enfant de la fratrie, né le 1er mars 2001**

- Enfant allaité de 4kg600
- Examen clinique normal, prescription NFS de contrôle, ionogramme et stéatorrhée.
- A 1mois, prise de poids de 500g, examen normal, selles jaunâtres, enfant sous EUROBIOL.
- A 2mois prise de poids de 500g, examen normal, siège abîmé par les selles.
- A 3mois et demi, bébé de 7kg400 en bon état général, début de la diversification, 5repas par jour.
- A 7mois, bébé de 9kg ; bon état général.
- A 13mois, stéatorrhée, traitement : 2gélules EUROBIOL/jour, une dose d'UVESTEROL ADEC/jour, Vitamine K1 1mg/semaine, arrêt du ZYMA D.
- A 15mois, bébé de 10kg400, examen normal. Augmentation à 3gélules d'EUROBIOL/jour et 2mg/semaine de Vitamine K1.
- A 20mois, prise de poids de 1kg400, examen normal. TOCO 500 : 1gélule/semaine. Reste du traitement inchangé
- L'augmentation de Vitamine K1 se fait progressivement, tout comme celle d'EUROBIOL, l'enfant va bien en général. La prise de poids est constante.
- A 4ans, l'enfant a un prolapsus de la muqueuse rectale, pas de constipation mais selles toujours liquides. Prise de poids.
- Puis consultation tous les 6mois avec adaptation du traitement, l'enfant va bien.

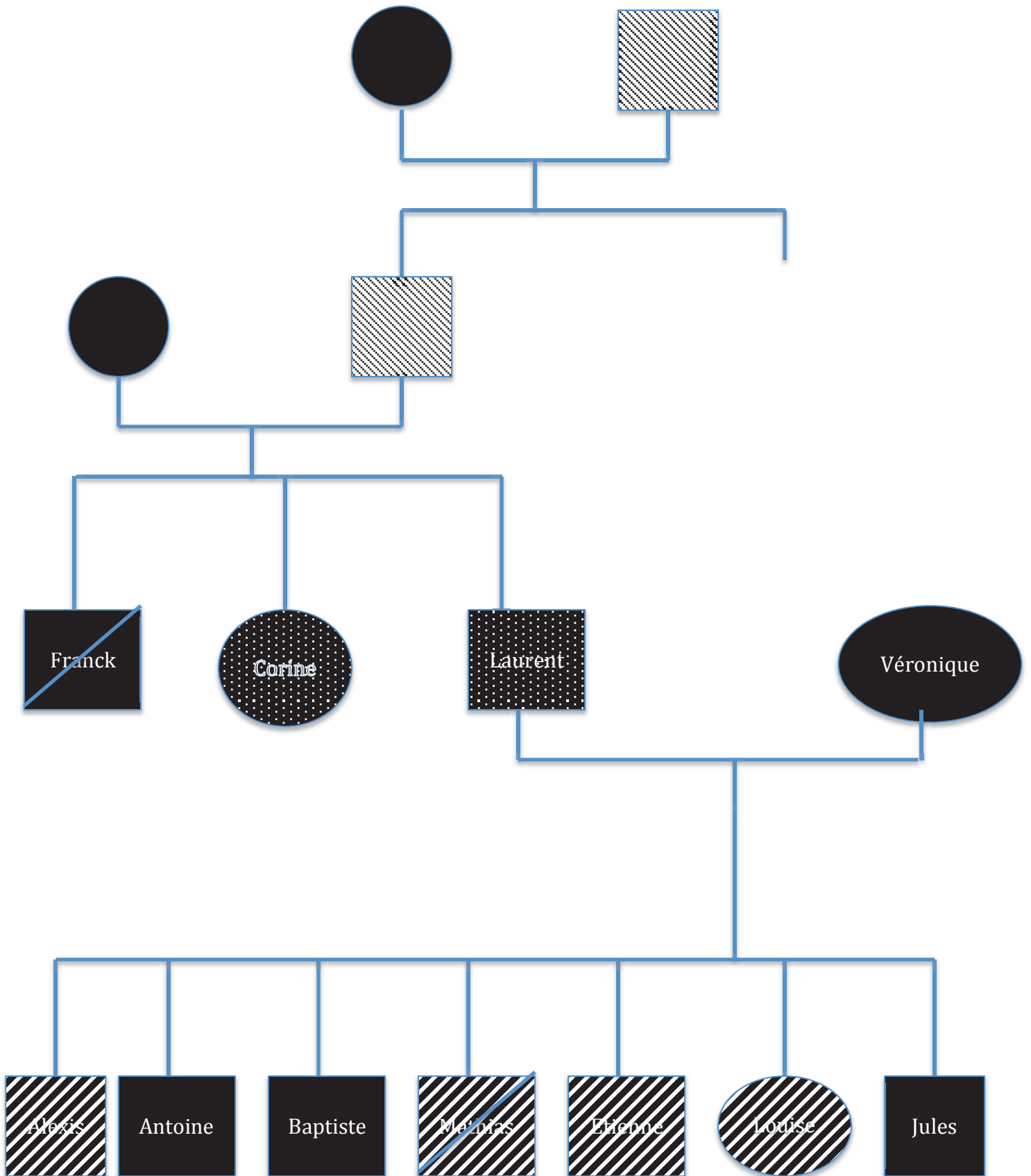
- A 8ans et demi, enfant va bien mais carence en fer, traitement : FERROSTRANE, EUROBIOL : 5gélules 4x/jour, Vitamine K1 : 10mg /semaine, UVESTEROL : 1dose N° 2/jour, TOCO 500 : 3gélules/semaine.
- Tous les 6mois, l'enfant vient en consultation, le traitement est bien suivi, la prise de poids est croissante et on observe un bon état général.
- A 13ans et demi, lors de la dernière consultation l'enfant va bien, il passe en 4^{ème}. L'examen est normal. Il pèse 43kg et mesure 1m56. Son traitement : EUROBIOL : 6gélules 4x/jour, Vitamine K1 : 10mg 2x/semaine, TOCO : 4gélules/semaine et UVESTEROL ADEC : 1dose N° 2/jour. Une stéatorrhée a été demandée par le médecin.

- **GOU Lou : 6^{ème} enfant de la fratrie, née le 22 janvier 2003**

- 1ère consultation à 11jours, bébé de 5kg et de 55,5cm. Examen normal, présence d'un ictère, prescription NFS, ionogramme, bilirubine et stéatorrhée. Les résultats sont en faveur d'un déficit pancréatique. Traitement : EUROBIOL : 2gélules/jour, UVESTEROL ADEC : 1dose/jour et Vitamine K1 : 1mg/semaine.
- A 2 mois, examen normal, siège irrité par les selles. Traitement : EUROBIOL : 3gélules/jour, Vitamine K1 : 2mg/semaine et UVESTEROL ADEC : 1dose/jour.
- A 7mois, bébé de 8kg500 qui va bien. Diversification en cours. On ajoute TOCO 500 : 1gélule/semaine, le reste du traitement est inchangé.
- A 1an, bébé de 10kg600, croissance staturo-pondérale satisfaisante. EUROBIOL : 5gélule/jour.
- A 16mois, elle pèse 12kg et mesure 80cm. Examen normal. EUROBIOL : 6gélules/jour.
- A 19mois, prise de poids de 1kg. Les selles sont liquides et grasses. EUROBIOL : 8gélules/jour.
- A 2ans, examen normal, beaucoup d'urticaires. EUROBIOL : 9gélules/jour, Vitamine K1 : 5mg/semaine, UVESTEROL ADEC : 1dose N°2/jour et TOCO 500 : 1gélule/semaine.

- A 3ans et demi, enfant de 17kg et 102cm. Examen normal.
EUROBIOL : 10 gélules/jour.
- A 4ans et demi, examen normal. TOCO 500 : 2gélules/semaine, reste du traitement inchangé.
- A 6ans et demi, enfant de 20kg pour 1m13. A l'examen, on observe un débord hépatique, prescription d'une échographie, 2mois plus tard tout est redevenu normal.
- A 7ans, examen normal, TOCO 500 : 3gélules/semaine, EUROBIOL : 12 gélules/jour, Vitamine K1 : 10mg/semaine, UVESTEROL ADEC : 1dose N°2/jour.
- A 8ans, examen normal. Stéatorrhée : 17,3g de graisses totales/jour, la normale chez un adulte est inférieure à 5g/jour. EUROBIOL : 16gélules/jour, reste du traitement identique.
- A 9ans, le bilan indique une bilirubine élevée et des ALAT élevées : 98UI/L. A l'examen, l'enfant est amaigri et présente un subictère. Une échographie hépatique est prescrite. Traitement : EUROBIOL : 4gélules 4x/jour , TOCO 500 : 4gélules/semaine, Vitamine K1 : 10mgx2/semaine ET UVESTEROL ADEC : 1dose N°2/jour.
- Péritonite 3mois plus tard, normalisation de la bilirubine, mais les transaminases restent toujours élevées.
- A 10ans et demi, elle pèse 29kg et mesure 1m37. Examen normal, les ALAT ont diminué : 55UI/L.
- A 11ans et demi, lors de la dernière consultation, elle pèse 29kg500 et mesure 1m41. L'examen est normal, le bilan lipidique semble être légèrement perturbé, les transaminases ont tendance à augmenter, il faut surveiller. Le traitement est inchangé.

III ARBRE GENEALOGIQUE



Légende :



diabète



Cancer pancréas



Insuffisance pancréatique



Aucune atteinte pancréatique

L'histoire semble curieuse car la transmission se fait sur quatre générations des altérations du pancréas , toutes avec des atteintes extrêmement variées.

Quelle peut-être l'origine de cette transmission dominante ?

Hereditary pancreatitis in children : surgical implications with special regard to genetic background.

Journal of pediatric surgery (15 mai 2004)

L'hérédité est la première cause de pancréatite chronique chez l'enfant, celle-ci pouvant évoluer vers une insuffisance pancréatique exocrine. Des mutations du gène PRSS1 et/ou du gène SPINK1 pourraient en être responsables.

Le but de cette étude a été de définir le diagnostic et les stratégies thérapeutiques pour les patients atteints de pancréatite héréditaire, par l'analyse d'un groupe d'étude et d'une revue de la littérature.

- Etude réalisée de 1995 à 2007
- 10 enfants de 18 mois à 10 ans

- 6 patients présentent un contexte familial de pancréatite héréditaire, dont 2 pour lesquels a été observée une mutation R122H du gène PRSS1. [15]
- 2 patients ne présentent pas de contexte familial de pancréatite héréditaire mais possèdent une mutation R122H du gène PRSS1. Cependant chez l'un d'entre eux la grand mère paternelle a eu un cancer du pancréas. Les parents des 2 enfants ont été examinés, dans les 2 cas, un des parents totalement asymptomatique présente la même mutation.
- 2 patients présentent une mutation du gène SPINK1. Cette mutation N34S est retrouvée à l'état hétérozygote chez le garçon (même mutation chez sa mère) et à l'état homozygote chez la fille.

Les symptômes cliniques de la crise sont caractérisés par de violentes douleurs épigastriques associées à des nausées et des vomissements. Très souvent ils ont été observés à la suite de repas riches en graisses.

Les analyses biologiques lors de ces crises révèlent de taux d'amylase et de lipase jusqu'à 3 à 20 fois supérieurs à la normale.

Des malformations congénitales du canal pancréatique ont été observées :

- Le canal pancréatique est dilaté pour 4 d'entre eux.
- Chez 2 patients il y a des calcifications intracanalaires.
- Pour 2 autres patients, une ascite pancréatique et un pseudokyste ont été découverts.

Pendant les 12 ans de l'étude, l'état général de chaque patient était plutôt bon, et une bonne croissance staturo-pondérale a été observée.

Toutefois, 3 patients ont subi une intervention chirurgicale.

Lors d'une crise aiguë de pancréatite avec fièvre et anémie, une jeune fille de 8 ans a développé un pseudokyste hémorragique sur la queue du pancréas. Le kyste a été drainé par cystogastrostomie, puis par cystojejunostomie suite à une infection tardive.

Une fillette de 13 ans a été opérée par la procédure de Puestow (anastomose du canal pancréatique et du jéjunum) à la suite d'une ascite pancréatique avec une fuite au niveau du canal pancréatique.

Un garçon de 14ans, se plaignant depuis 12ans de douleurs abdominales (mises sur le compte de la constipation), a été opéré par la procédure de Puestow. A l'IRM, le canal pancréatique était dilaté de 20mm avec des calcifications intracanalaires.

Discussion :

La pancréatite chronique est une inflammation du pancréas. En clinique, on observe des douleurs abdominales associées à des taux élevés d'enzymes pancréatiques, pouvant entraîner la perte des fonctions endocrines et exocrines du pancréas.

En 1996, la pancréatite héréditaire a été corrélée à une mutation dans le gène du trypsinogène cationique PRSS1 locus7q35, empêchant l'autolyse de la trypsine. [15,16]

Cette maladie autosomique dominante affecte surtout la population blanche.

Par cette étude, on peut affirmer que la pancréatite héréditaire est une cause majeure de pancréatite chronique. Les adolescents ont été informés des risques qu'entraînaient la consommation d'alcool sur les fonctions pancréatiques, ainsi que les risques liés au tabac pouvant entraîner un adénocarcinome.

La supplémentation enzymatique a amélioré la qualité de vie des patients et a diminué l'intensité de douleurs. Toutefois, elle n'a pas diminué la fréquence des crises.

Dans certains cas, la chirurgie a été proposée, la méthode de Puestow, en décompressant le canal obstrué par les calcifications, a permis une diminution du traitement médicamenteux.

D'après J. Rosendahl [17], il est nécessaire de rechercher une mutation dans les cas suivants :

- Pancréatite aiguë avec de nombreuses crises, ou pancréatite chronique inexplicée avec une histoire familiale
- Pancréatite chronique inexplicée sans histoire familiale
- Episodes de pancréatite chez l'enfant

Il est important d'effectuer des recherches génétiques, (en particulier les mutations), dès le premier épisode de crise aiguë inexplicée, compte tenu de la maladie et de l'absence de traitement curatif.

Le fait de connaître son patrimoine génétique permettrait d'avertir les jeunes patients de l'importance des mesures prophylactiques.

En effet, il faut éviter la consommation de tabac et d'alcool et limiter à tout prix la « malbouffe ».

Bien qu'il n'existe pas d'âge seuil pour proposer des tests génétiques, la probabilité de mettre en évidence une cause génétique est beaucoup plus importante si les premières manifestations cliniques surviennent avant 20ans.

Le test anténatal quant à lui semble contre-indiqué. En effet chez des patients asymptomatiques, la mutation seule du gène n'entraîne pas forcément d'insuffisance pancréatique. Ce diagnostic serait alors plus préjudiciable aux patients.

Partie IV : LES DIFFERENTES MUTATIONS

I La mutation PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

Il s'agit d'une mutation avec une transmission autosomique dominante, au niveau du chromosome 7 en 7q35 qui entraîne la pancréatite héréditaire. Le trypsinogène inactif ne permet pas d'activer la trypsine, ce qui inhibe la cascade enzymatique et empêche l'autodigestion pancréatique d'avoir lieu. Cette mutation a été identifiée en 1996. Cette mutation représente 5% des cas. [18]

Le risque d'adénocarcinome pancréatique est alors multiplié par 50. [19]

Les deux facteurs de risque à prendre en compte sont le tabac et la mutation sur l'allèle paternel.

La recherche de mutations PRSS1 ne doit pas être systématique. D'après les recommandations du 3^{ème} Symposium International des Maladies Génétiques du Pancréas, le dépistage se fait chez un sujet symptomatique ayant :

- Plus de 2 épisodes de pancréatite aiguë
- Une pancréatite chronique idiopathique
- Une histoire familiale de pancréatite chez un apparenté au 1^{er} ou au 2^{ème} degré
- Un protocole de recherche [20]



Figure 6 : Protease, serine, 1 (trypsin 1)
Schéma d'après en.wikipedia.org

II La mutation SPINK1 : Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor

Le gène SPINK1 situé sur le chromosome 5q est composé de 56 acides aminés, il inhibe l'activation du trypsinogène en bloquant son site actif. Le mode de transmission semble être récessif. Cette mutation représente 10 à 15 % des cas. [21]

L'altération de ce gène n'est pas la seule cause de pancréatite, mais en présence de facteurs environnementaux et/ou génétiques, elle peut devenir un facteur favorisant. Il est indispensable de prendre en compte l'âge du début de la maladie et la sévérité de la pancréatite. Cette mutation n'augmente pas le risque de développer à l'avenir un cancer du pancréas.

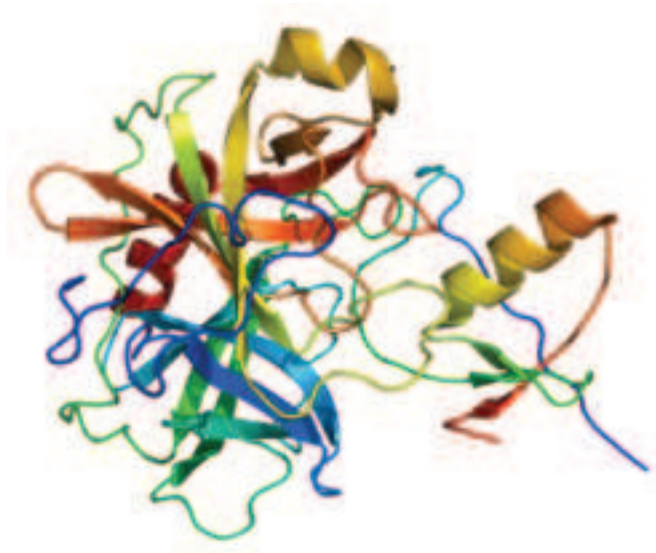


Figure 7 : serine protease inhibitor Kazal-type 1 (SPINK1)

Schéma d'après Wikimedia Commons

III Les mutations CFTR

CFTR correspond au gène de la mucoviscidose. Il s'agit d'une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés, exprimée sur les épithéliums pulmonaire, pancréatique et sur les canaux déférents. Il existe plus de 1000 mutations de ce gène. [22]

Le taux de protéine CFTR fonctionnelle est caractéristique du phénotype de l'individu. Pour un taux de 50 % de protéine fonctionnelle on observe des formes mono- ou paucisymptomatiques avec polypose nasale, broncheectasies, agénésie des canaux déférents et pancréatite. Un taux de 5 % correspond au phénotype d'une mucoviscidose avec suffisance pancréatique. Lorsque le taux est inférieur à 1 %, on observe une mucoviscidose typique avec une insuffisance pancréatique. [23]

La recherche des mutations pour les gènes CFTR et SPINK1 n'est pas recommandée chez des sujets asymptomatiques, du fait de la prévalence de ces gènes dans la population générale (5 % pour CFTR et 1-4 % pour SPINK1). Chez des patients atteints d'une pancréatite la recherche n'est pas obligatoire, elle peut être vivement conseillée dans certains cas :

- Antécédents de mucoviscidose dans la famille
- Symptômes évocateurs d'une mucoviscidose : affection pulmonaire, asthme ...
- Age inférieur à 35 ans

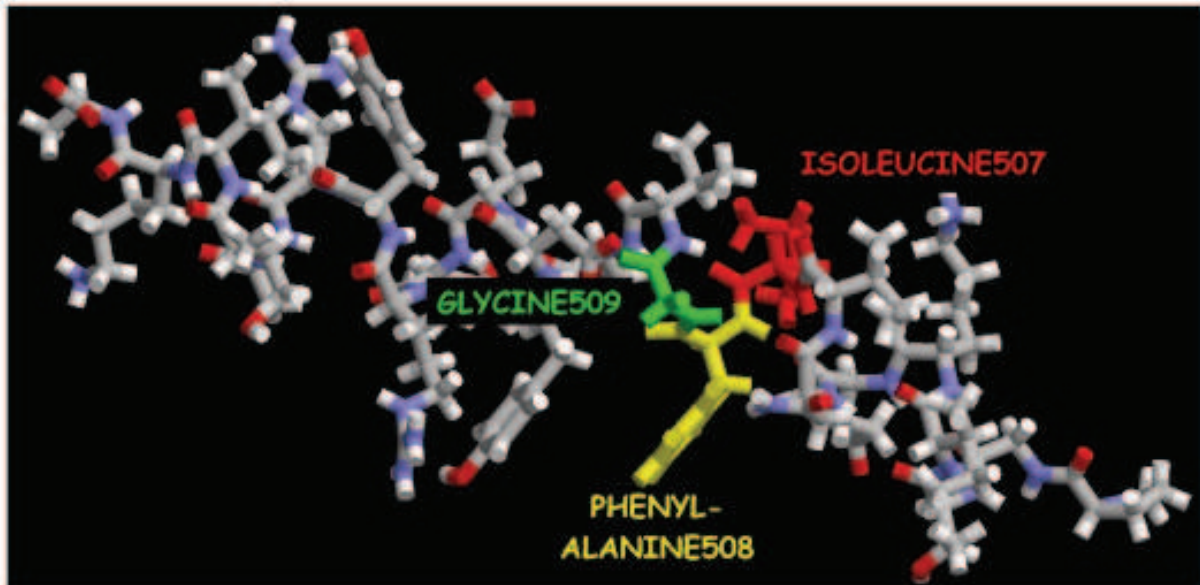
Attention tout de même, un résultat négatif d'une de ces 3 mutations, n'exclut pas pour autant une pancréatite d'origine génétique.

Les mutations sont recherchées par chromatographie haute performance et/ou par séquençage.

Les conséquences de la découverte d'une cause génétique sont limitées en l'absence de traitement curatif de la pancréatite héréditaire, absence de traitement préventif des poussées et aucune méthode préventive contre le cancer. Les recommandations les plus simples à apporter aux patients sont l'arrêt de la consommation du tabac et de l'alcool.

DOC2: Structures des protéines CFTR normale et modifiée
limitées au canal à ions chlorures
(mutation $\Delta F508$)

Protéine normale:



Protéine modifiée:

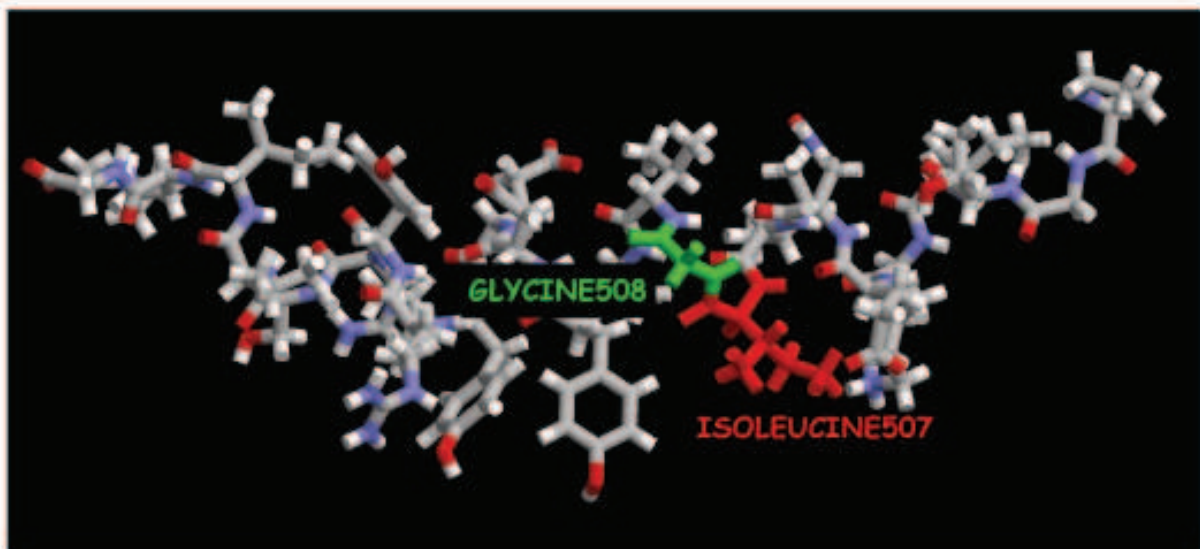


Figure 8 : exemple de mutation des protéines CFTR

Schéma d'après [www .svtmarcq.fr](http://www.svtmarcq.fr)

CONCLUSION

L'insuffisance pancréatique exocrine chez l'enfant résulte d'une hérédité certaine. La transmission est autosomique dominante.

La recherche anténatale de mutations n'a aucun intérêt, car la présence ou l'absence de mutation seule ne représente pas un caractère de diagnostic définitif de la maladie. Toutefois, les tests de dépistage sont préconisés à la naissance dans le cas où plusieurs membres de la famille seraient atteints de cette pathologie. Ce sont d'ailleurs, dans notre étude, des tests qui ont été réalisés à la naissance du dernier enfant de la fratrie. Ces tests se sont révélés négatifs.

Plus le dépistage et donc par conséquent la prise en charge sont précoces, plus la supplémentation enzymatique peut s'avérer efficace.

Le traitement est contraignant car il impose aux enfants de prendre une grande quantité de gélules au quotidien, ce qui peut au moment de l'adolescence pousser le patient à stopper son traitement. Le déni de la maladie est fréquent à cet âge.

Les patients doivent à tout pris avoir une éducation hygiéno-diététique du fait de la mauvaise absorption des lipides. Il semble également indispensable de les informer de l'effet néfaste que pourraient avoir les consommations de tabac et d'alcool sur l'évolution de leur maladie.

La pancréatite héréditaire entraîne un risque de 40% de développer un adénocarcinome pancréatique vers l'âge de 70ans, contre 1% pour la population normale.

A ce jour, des examens génétiques complémentaires vont être prescrits aux patients de cette étude, afin de pouvoir les traiter le mieux possible.

BIBLIOGRAPHIE

[1] ROZE C. LEVY P.

Traité de pancréatologie clinique 2005 ; 3-36
Médecine Science Flammarion Paris.

[2] PARE P. SHAFFER EA. THOMSON ABR

Principes fondamentaux de gastro-entérologie : états pathologiques et démarches thérapeutiques. 2005
Janssen ortho Toronto

[3] HABAL F. GAISANO H. ROSSOS P

Le pancréas 2005 ; 469-514
Janssen ortho Toronto

[4] FROOSARD JL. NICOLET T.

Pancréatite chronique et insuffisance pancréatique, de l'origine à son traitement.
Forum Med Suisse 2007 ; 7 : 75-80

[5] SANNA TOIVIAINEN-SALO. PETER R. DURJ. KIRSTI NUMMINEN Et al

The natural history of Shwachman-Diamond Syndrome-associated liver disease from childhood to adulthood 22juin 2009
www.jpeds.com

[6] LEVY P.

Histoire naturelle de l'insuffisance pancréatique exocrine
Hépatogastro 2002 ; 9(2) : 115-22

[7] KEREM B. ROMMENS JM. BUCHANAN JA. Et al

Identification of the cystic fibrosis gene : genetic analysis
Science 1989 ; 245 : 1073-80

[8]HUBERT D.

Mucoviscidose

Encycl. Méd. Chir (Elsevier Paris)

AKOS *Encyclopédie pratique de médecine* 2005 ; 6-0945 : 6p

[9]PARIENTE A.

Pancréatite chronique

Encycl. Méd. Chir (Elsevier Paris)

AKOS *Encyclopédie pratique de médecine* 1999 ; 4-0435 : 2p

[10] PARIENTE A.

Pancréatites aiguës

Encycl. Méd. Chir (Elsevier Paris)

AKOS *Encyclopédie pratique de médecine* 1998 ; 4-0430 : 3p

[11] Comité éducationnel et de pratique clinique de la SFNEP

www.sfnep.org

[12] WITHCOMB D. LOWE M.

Human pancreatic digestive enzymes

Dig dis Sci 2007 ; 52(1) : 1-17

[13] FERARD G.

De la biologie à la clinique

Biologie pathologique, aspects moléculaires et cellulaires 2003 ; 271-86

Médecine Science Flammarion Paris.

[14] VIDAL

[15] LE BODIC L, BOGNON JD, RAGUENES O, Et al.

The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7

Hum Mol Genet 1996 ; 5 :549-54

- [16] WITHCOMB DC, GORRY MC, PRESTON RA, Et al
Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene
Nat Genet 1996 ; 14 :141-5
- [17] ROSENDAHL J, BODEKER H, MOSSNER J, Et al.
Review : hereditary chronic pancreatitis
Orphanet J Rare Dis 2007 ; 2 :1
- [18] FEREC C, RAGUENES O, SALOMON R, Et al
Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis,
J. Med. Genet., vol. 36, no. 3, pp. 228–232, Mar. 1999
- [19] REBOURS V, BOUTRON-RUAULT M-C, SCHNEE M, Et al
Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series
Am. J. Gastroenterol., vol. 103, no. 1, pp. 111–119, Jan. 2008.
- [20] Ellis pancreatology 2001
- [21] KIRALY O, BOULLING A, WITT H, Et al
Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (SPINK1) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis,
Hum. Mutat., vol. 28, no. 5, pp. 469–476, May 2007.
- [22] STEINER B, ROSENDAHL J, WITT H, Et al
Common CFTR haplotypes and susceptibility to chronic pancreatitis and congenital bilateral absence of the vas deferens,
Human Mutation, vol. 32, no. 8, pp. 912– 920, 2011.
- [23] Pr RUSZNIEWSKI P
Fédération médico-chirurgicale d'hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

SERMENT DE GALIEN

Je jure d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer dans l'intérêt de la Santé publique ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur mais aussi les règles de l'Honneur, de la Probité et du Désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma Profession.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois méprisé de mes Confrères si je manque à mes engagements.



BENARD Amélie

Insuffisance pancréatique exocrine familiale

Th. D. Pharm., Rouen, 2014, 37 p.

RESUME : L'insuffisance pancréatique exocrine est une maladie répandue dans la population.

Elle peut toucher également les enfants, voire les bébés.

Dans la population infantile, l'IPE a le plus souvent un caractère héréditaire. Cette maladie n'est pas toujours facile à diagnostiquer du fait de son association à différentes pathologies.

Le dépistage se fait sur un dosage de stéatorrhée et celui de l'élastase fécale essentiellement. Le traitement est basé sur l'administration d'enzymes pancréatiques et de vitamines mais aussi des règles hygiéno-diététiques.

Le traitement est à réadapter de façon très régulière afin de permettre aux patients d'avoir un meilleur confort de vie. Ce traitement, au quotidien, comporte un nombre de gélules très important d'où parfois la difficulté lors de l'adolescence que le patient continue son traitement. Le caractère héréditaire semble être une des causes majeures de cette maladie. Des recherches de mutations sont à l'étude depuis quelques années. Trois mutations seraient vraiment à l'origine de cette IPE. La recherche de ces dernières se fait en cas de dépistage de pancréatite.

MOTS CLES : Insuffisance pancréatique exocrine- Hérédité-Mutations- Extraits pancréatiques

JURY

Président : M. VANNIER Jean-Pierre, Professeur

Membres : Mme DUBUS Isabelle, Professeur

Mme ROULLEAU Juliette, Docteur en Pharmacie

DATE DE SOUTENANCE : 24 octobre 2014