



Les affections pancréatiques de l'enfant

Prof. Isabelle Scheers

Service de Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition Pédiatrique, Cliniques Universitaires St-Luc

Introduction

Les pathologies pancréatiques sont des affections rares chez l'enfant. Néanmoins, le diagnostic de ces affections devrait être évoqué et recherché systématiquement chez tout enfant présentant des douleurs abdominales aiguës importantes ou chroniques, un trouble de la croissance, une stéatorrhée ou un traumatisme abdominal. La prise en charge de ces pathologies est complexe et nécessite chez une grande majorité de patients un suivi gastroentérologique voir multidisciplinaire au long cours.

Bref rappel de la fonction du pancréas

Le pancréas a 2 grandes fonctions : permettre de maintenir dans le sang un taux de sucre adéqua (= fonction endocrine) et aider à la digestion des aliments (= fonction exocrine).

Le pancréas sécrète dans le duodénum, principalement au cours des repas, du suc pancréatique composé d'eau, de sels et d'enzymes. Ces enzymes permettent la digestion des sucres, graisses et protéines présentes dans notre alimentation. Plusieurs mécanismes protecteurs empêchent l'activation intrapancréatique de ces enzymes et donc l'autodigestion du pancréas.

Première partie

L'insuffisance pancréatique exocrine

Définition

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est une affection rare chez l'enfant. Une perte d'environ 97% de la fonction pancréatique exocrine est nécessaire pour développer des symptômes significatifs comme la diarrhée chronique, un stéatorrhée (=selles graisseuses) et un retard de croissance. Le ballonnement et les douleurs abdominales sont fréquents.

Etiologies

Le diagnostic différentiel de l'IPE comprend de nombreuses pathologies. Néanmoins, pour le pédiatre, la présence d'une IPE doit faire évoquer deux diagnostics principaux, d'une part –et en premier lieu- la mucoviscidose (>95% des IPE) et d'autre part le syndrome de Schwachman Bodian Diamond (3% des IPE). Exceptionnellement d'autres étiologies seront évoquées (<1% des IPE), tels que les syndromes de Johanson-Blizzard, Pearson, Shteyer, Wolcott-Rallison, MODY5, une agénésie partielle ou total du pancréas, un déficit isolé en enzyme pancréatique, etc.

La **mucoviscidose** est une affection héréditaire à transmission autosomique récessive. Sa prévalence est estimée à 1/2500 en Belgique. Cette pathologie est liée à une mutation dans le gène CFTR situé au niveau du chromosome 7 qui code pour une protéine (CFTR) jouant un rôle dans le transport transmembranaire du chlore. La mutation la plus fréquente est la $\Delta F508$. Près de 85% des patients atteints de mucoviscidose présentent une IPE dès la naissance.

L'atteinte pancréatique résulte d'une déshydratation et d'un appauvrissement en bicarbonate des sécrétions pancréatiques. Ces sécrétions trop épaisses obstruent la lumière canalaire et entraînent progressivement, depuis la période foetale, une fibrose cicatricielle de la glande.

Le diagnostic de mucoviscidose repose sur un test à la sueur pathologique (taux de chlore >60mmol/L dans la sueur). Une analyse génétique du gène CFTR confirmera le diagnostic.

Le **syndrome de Shwachman-Bodian-Diamond** (SBDS) est une maladie génétique autosomique récessive rare (prévalence: 1/76.000) liée à une mutation du gène SBDS situé sur le chromosome 7.

Les trois manifestations prédominantes du SBDS sont les troubles hématologiques, l'insuffisance pancréatique exocrine et les anomalies du squelette. Toutefois, d'autres organes tels que le foie, les reins, les dents, le cerveau et le système immunitaire peuvent également être atteints.

L'atteinte hématologique est constante mais son degré de gravité varie considérablement d'un individu à l'autre. Elle se caractérise par une neutropénie tantôt profonde, tantôt fugace et cyclique ce qui rend ces patients particulièrement sensibles aux infections sévères. Une anémie normo- ou macrocytaire modérée avec élévation de l'hémoglobine foetale est

souvent retrouvée tout comme une thrombopénie peu sévère. Un pourcentage significatif de patients développeront un syndrome lymphoprolifératif ou myéloprolifératif.

Au niveau digestif on note de façon quasi constante une insuffisance pancréatique exocrine. Celle-ci peut toutefois être plus ou moins marquée. A la naissance, la majorité des patients présentent une insuffisance pancréatique néanmoins, celle-ci peut dans 50% des cas s'améliorer avec l'âge. En conséquence, ces patients peuvent devenir suffisants avec le temps. Une perturbation des enzymes hépatiques est notée chez une proportion significative de patients. D'autres peuvent présenter une hépatomégalie. L'atteinte du système digestif a tendance à s'atténuer avec le temps.

L'atteinte osseuse est également fréquemment retrouvée et d'intensité très variable. Une dysostose métaphysaire des os longs, et une ostéopénie sont le plus fréquemment retrouvés. Certains nouveaux-nés peuvent présenter une anomalie des côtes pouvant mener à une hypotrophie thoracique. Ces anomalies peuvent n'être détectables qu'après l'âge de un an.

Le diagnostic repose sur une clinique suggestive, des anomalies hématologiques et la présence d'anomalies osseuses mise en évidence par un cliché radiologique centré sur les os longs, le calcanéum et les côtes. Le diagnostic est confirmé par la recherche d'une mutation génétique dans le gène SBDS.

Le **syndrome de Johanson-Blizzard** est une pathologie extrêmement rare (prévalence estimée à $<1/1.000.000$) associant une insuffisance pancréatique exocrine (lipomatose pancréatique) à un syndrome polymalformatif comprenant une dysmorphie faciale (aplasie des ailes du nez, anomalies du scalp), une malformation anorectale et une surdité. Il est lié à une mutation du gène UBR1 situé sur le chromosome 15. Le diagnostic repose sur la présence d'un phénotype suggestif et la recherche d'une mutation dans le gène causal.

Le **syndrome de Pearson** est une pathologie exceptionnelle (prévalence inconnue, une centaine de cas sont décrits dans la littérature) liée à une mutation dans l'ADN mitochondrial entraînant un déficit de la chaîne respiratoire. La maladie est classiquement sporadique bien que certains cas de transmission maternelle ont été rapportés. La maladie est caractérisée par l'association d'une atteinte hématologique (anémie macrocytaire sidéroblastique réfractaire, vacuolisation des précurseurs médullaires), une insuffisance pancréatique exocrine (associée à une fibrose de la glande), une atteinte tubulaire rénale, une atteinte hépatique et musculaire. Le diagnostic présomptif se base sur la recherche de vacuoles dans les précurseurs érythroblastiques, la présence de sidéroblastes et sur l'augmentation du rapport lactate/pyruvate sanguin. Le diagnostic de certitude est génétique (recherche de délétions dans l'ADN mitochondrial).

Le pronostic de cette affection est sombre. De rares patients atteignent toutefois l'âge adulte, leur symptomatologie évoluera alors vers le syndrome de Kerns-Sayre.

Le **syndrome de Shteyer** est lié à une mutation dans le gène COX4/2. Il associe une IPE à une anémie dysérythropiétique et une hyperostose calvariale. Le diagnostic repose sur la recherche d'une mutation génétique dans le gène causal.

La littérature rapporte différents cas de **déficits isolés en enzymes pancréatiques**: lipase, colipase, lipase et colipase, trypsinogène, entérokinase. Le déficit isolé en amylase est physiologique durant la très jeune enfance et ne semble pas être associé à une IPE persistante au cours de la vie. La mise en évidence de ces déficits est complexe et requiert un dosage des taux de ces différentes enzymes sur le suc pancréatique collecté sur une aspiration de suc par voie endoscopique après un test de stimulation à la sécrétine.

Enfin, la **pancréatite chronique** peut rarement mener à une insuffisance pancréatique dès l'enfance.

Mise au point diagnostique de l'IPE

Le diagnostic de chacune des pathologies citées ci-dessus requiert une mise au point spécifique. Ce chapitre a pour objectif de guider le pédiatre dans le choix des examens à réaliser en première ligne pour dépister une IPE. Les tests spécifiquement nécessaires au diagnostic de chaque pathologie sont brièvement abordés dans le descriptif de chaque affection.

Evaluation de la fonction pancréatique exocrine

L'évaluation de la fonction pancréatique exocrine peut se faire par une méthode directe ou indirecte.

Méthodes directes

Les méthodes directes ont la meilleure sensibilité et spécificité mais leur usage en pratique de routine est difficile.

L'examen «gold standard» pour étudier la fonction pancréatique exocrine est la récolte de suc pancréatique après stimulation intraveineuse par la sécrétine ou la cholécystokinine. Les enzymes pancréatiques sont dosées sur les sécrétions pancréatiques récoltées par voie endoscopique. Ce test est peu réalisé en pratique courante vu sa mise en oeuvre difficile et le caractère très invasif de la procédure.

Méthodes indirectes

Il existe trois types de méthodes indirectes. La première est basée sur l'administration de marqueurs qui sont hydrolysés par les enzymes pancréatiques et dont on dose ensuite leur concentration dans le sang ou les urines (ex. test au Bentriomide (NPB-PABA) ou au pancréolauryl). La seconde est basée sur l'analyse/le dosage d'aliments non digérés dans

les selles (dosage des graisses de 72h, stéatocrite, stéatocrite acide, etc.) ou sur des breath tests (triglycérides ou cholesteryl octanoate). Enfin la dernière consiste en un dosage des enzymes pancréatiques dans le sérum (amylase, isoamylase, élastase-1, lipase, trypsinogène,) ou les selles (lipase, chymotrypsine, élastase-1). Ces méthodes ont une spécificité et une sensibilité moindre que les tests directs en particulier en présence d'une insuffisance pancréatique légère à modérée.

Les tests les plus couramment utilisés sont le stéatocrite acide, le dosage de l'élastase fécale et le dosage des graisses sur une collecte de selles de 72h.

L'existence d'une stéatorrhée peut être documentée par un **dosage des graisses sur une collecte de selles de 72h**. La collecte doit se faire chez un enfant recevant au moins 3g/kg/j de lipides (100g/j chez l'adulte) dans son régime alimentaire et ce depuis au moins 48h précédent et durant toute la durée du test. Chez un enfant de moins de 6 mois, moins de 15% des graisses ingérées ne sont pas absorbées, chez l'enfant jusque 10 ans il est de moins de 5% et chez l'enfant de plus de 10 ans il est de moins de 7%. Il est important de noter que ce test peut être faussement négatif si la quantité de graisses ingérées est trop faible ou si la collecte est inadéquate (perte de graisses dans les langes absorbants, acceptation difficile par les parents et non compliance).

Le dosage du **stéatocrite acide** sur une collecte de selles de 24h est un test ayant une sensibilité correcte. Sa valeur normale est de moins de 10%.

Le **dosage de l'élastase fécale** sur un échantillon de selles est un test simple pour évaluer la fonction pancréatique exocrine. Il n'est pas influencé par une supplémentation enzymatique. Une élastase fécale est considérée comme pathologique si elle est inférieure à 200µg/g. La sensibilité de ce test est excellente, toutefois il manque de spécificité. Le test peut être faussement positif en cas de coeliaquie, de gastro-entérite infectieuse ou de grêle court.

Prise en charge thérapeutique de l'IPE

Une fois le diagnostic établi, la prise en charge de l'IPE chez l'enfant repose sur des conseils diététiques, la prise d'enzymes pancréatiques et de suppléments en vitamines liposolubles.

Le diététicien conseillera une alimentation équilibrée, hypercalorique, non restreinte en graisses. L'apport nutritionnel conseillé est variable d'un patient à l'autre en fonction des pertes et de ses besoins métaboliques de base.

Chaque prise alimentaire sera accompagnée d'une prise orale d'enzymes pancréatiques. La dose est à adapter individuellement en fonction des besoins de l'individu. La dose initiale devrait être de 2000 U lipases/kg/jour, la dose maximale est de 10.000 U lipase/kg/jour. Cette quantité est à répartir en fonction du nombre et de la taille des repas. Chez les enfants présentant une malabsorption persistante malgré une prise d'enzyme adéquate, un traitement par inhibiteur de la pompe à protons peut améliorer la situation. Des besoins anormalement élevés d'enzymes doivent faire évoquer une entéropathie sous jacente.

Un apport en vitamines liposolubles est indiqué et doit être adapté individuellement en fonction des taux sériques de vitamines.