

Insuffisance pancréatique: insuffisance diagnostique?

Dr VINCENT DOMBRE^a, Pr ALAIN SCHOEPFER^a, Drs MARIOLA MARX^a, MAXIME ROBERT^a, SÉBASTIEN GODAT^a et GRÉGOIRE DAVID^a

Rev Med Suisse 2020; 16: 1564-8

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est caractérisée par une activité pancréatique enzymatique insuffisante pour maintenir une digestion adéquate des nutriments. Cette maldigestion peut mener à un état de malnutrition avec de nombreuses conséquences en termes de morbidité. L'IPE est également associée à une diminution de la qualité de vie et à une augmentation de la mortalité. Elle peut se retrouver dans de nombreuses circonstances et plusieurs études suggèrent que sa prise en charge est insuffisante. Son diagnostic, surtout précoce, peut s'avérer difficile car les symptômes classiques de stéatorrhée ne sont pas toujours présents et il n'existe actuellement pas de test diagnostique de certitude. Il est donc essentiel de savoir reconnaître les situations à risque. Dans cet article, nous passerons en revue les principales causes, méthodes diagnostiques et possibilités thérapeutiques de l'IPE.

Pancreatic insufficiency: diagnostic insufficiency?

Exocrine pancreatic insufficiency is characterized by insufficient secretion of pancreatic enzymes with subsequent inability to maintain adequate digestion of food. Maldigestion may lead to malnutrition with associated various morbidities. Exocrine pancreatic insufficiency is also associated with a reduced quality of life and, in some studies, increased mortality. Exocrine pancreatic insufficiency may develop due to numerous causes and is often underdiagnosed and not adequately treated. Particularly in the early stages, diagnosis of exocrine pancreatic insufficiency may be difficult, as steatorrhea may be absent and a specific diagnostic test currently does not exist. Hence, it is crucial to recall the situations at risk for exocrine pancreatic insufficiency in order not to miss its diagnosis. In this article, we will provide a summary of the main causes of exocrine pancreatic insufficiency as well as its diagnosis and management.

INTRODUCTION

L'insuffisance pancréatique exocrine (IPE) est caractérisée par une maldigestion et une malabsorption des nutriments. Elle peut être en lien avec une diminution des sécrétions enzymatiques pancréatiques et de bicarbonates au niveau duodénal, ou un mélange inadéquat entre le bol alimentaire et les sucs pancréatiques.¹ Cette digestion altérée entraîne un état de malnutrition avec de nombreuses conséquences en termes de morbidité. Une des difficultés de prise en charge réside dans le fait qu'une IPE peut être présente même chez un patient asymptomatique, rendant son diagnostic plus difficile, d'autant plus qu'il n'existe pas de test diagnostique de certitude.²

Certaines conditions à risque d'engendrer une IPE sont souvent sous-estimées par les professionnels de la santé. Une étude rétrospective sur des patients à très haut risque d'IPE (cancer pancréatique métastatique) a montré que seuls 21% d'entre eux bénéficiaient d'un traitement enzymatique substitutif (TES) alors même que plus de deux tiers manifestaient des symptômes.³ Une étude effectuée par une équipe néerlandaise auprès de patients avec une pancréatite chronique suggérait que jusqu'à 70% d'entre eux ne bénéficiaient pas d'un traitement optimal.⁴ Les guidelines internationales ne sont pas toutes homogènes et les recommandations varient en termes de posologie et d'indication de traitement.⁵⁻⁷ Cet article a ainsi pour but de faire un point sur les principales recommandations actuelles de diagnostic et de prise en charge de l'IPE.

PHYSIOPATHOLOGIE

Le pancréas produit environ 1,5 litre de sucs pancréatiques par jour, riches en enzymes (lipase, amylase et différentes protéases dont l'élastase) et en bicarbonates. La stimulation des sécrétions pancréatiques est sous double contrôle hormonal et neuronal.⁷ Premièrement, la sécrétine est synthétisée au niveau duodénal par les cellules S consécutivement à l'arrivée du bol alimentaire acide. Elle stimule la sécrétion de bicarbonates par les cellules canalaire pancréatiques. La cholécystokinine est également sécrétée par les cellules endocrines duodénales et jéjunales en réponse à l'arrivée du chyme et stimule les cellules pancréatiques acinaires à relâcher les différentes enzymes.

La diminution de la quantité de bicarbonates produits par le pancréas est un facteur important dans l'IPE car un pH intraduodénal de 5 à 6 est requis pour une activité enzymatique optimale et prévient la précipitation des acides biliaires en favorisant la formation des micelles de graisse.⁸

Plusieurs facteurs peuvent ainsi contribuer à une IPE:²

1. La diminution de synthèse enzymatique par les cellules pancréatiques acinaires lors de dommage ou la réduction du parenchyme pancréatique (ex: pancréatite chronique, chirurgie pancréatique).
2. La réduction du transport des enzymes à travers les conduits pancréatiques par obstruction (ex: tumeur pancréatique).
3. Une stimulation hormonale/neuronale pancréatique inadéquate (ex: postchirurgie gastro-intestinale, atteinte duodénale: maladie coeliaque, maladie de Crohn).
4. Un mélange inadéquat du bol alimentaire et des enzymes pancréatiques en phase postprandiale (ex: postchirurgie gastro-intestinale).

^aService de gastroentérologie et d'hépatologie, CHUV et Université de Lausanne, 1011 Lausanne
vincent.dombre@chuv.ch | gregoire.david@chuv.ch

ÉTIOLOGIES

Les étiologies de l'IPE sont nombreuses et peuvent être d'origine pancréatique ou extrapancréatique (**tableau 1**). L'une des plus fréquentes reste la pancréatite chronique liée à une consommation éthylique à risque et au tabagisme. En Europe, son incidence est estimée à 5-10 personnes pour 100 000 habitants.⁹ Jusqu'à 80% des patients avec pancréatite chronique développeront une IPE dans les 10 ans suivant le diagnostic.¹⁰ Chez ceux ayant présenté un épisode de pancréatite aiguë, on note jusqu'à 35% d'IPE consécutive.¹¹ Ce risque est d'autant plus important en cas de pancréatite sévère et/ou nécrosante, d'origine alcoolique et dans les suites d'une nécrosectomie.¹¹

Les interventions chirurgicales gastro-intestinales sont une cause d'IPE souvent méconnue et insuffisamment prise en charge.⁶ Les mécanismes physiopathologiques aboutissant à une IPE chez ces patients sont multiples (asynchronisme entre le bol alimentaire et les enzymes pancréatiques, diminution des réflexes neurohormonaux stimulant les sécrétions pancréatiques, inactivation des enzymes pancréatiques). Les chirurgies emportant le duodénum sont donc particulièrement à risque. La probabilité de développer une IPE après chirurgie pancréatique dépend de nombreux facteurs, comme de la quantité de tissu pancréatique réséqué, de la qualité du parenchyme restant, de la maladie sous-jacente et du type d'anastomose.⁶ L'incidence d'IPE après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est supérieure à 60%.¹² La chirurgie bariatrique telle que le bypass gastrique de Roux-en-Y (RYGB) est également pourvoyeuse d'IPE. Une étude suisse parue en 2016 a montré une prévalence d'IPE allant jusqu'à 48% pour le RYGB avec une anse biliopancréatique longue (distale) et 19% pour les RYGB avec une anse courte (proximale).¹³

MANIFESTATIONS CLINIQUES ET CONSÉQUENCES

Les symptômes de malabsorption peuvent se présenter sous la forme de douleurs abdominales, ballonnements, stéator-

rhée, typiquement après les repas riches en graisse, ou d'une perte de poids.² Néanmoins, une IPE, même sévère, peut demeurer asymptomatique et se manifester uniquement par des carences en micronutriments.^{14,15} En effet, la stéatorrhée pancréatique ne survient que tardivement, en général quand la quantité de lipase au niveau duodénal chute en dessous de 5 à 10% du taux enzymatique normal en phase postprandiale.¹⁰ L'absence de symptômes n'exclut donc pas le risque de développer des complications au long cours. À l'inverse, 4 à 10% des patients avec syndrome de l'intestin irritable de type diarrhéique et de 22 à 35% des dyspepsies étiquetées fonctionnelles seraient en réalité des IPE masquées.^{16,17} Dans la pancréatite chronique, près de 25% des patients développent une ostéoporose et 40% une ostéopénie.¹⁰

Une étude espagnole prospective chez des patients atteints de pancréatite chronique a montré qu'une IPE était un facteur indépendant d'augmentation du risque d'événements cardiovasculaires de 3,7 fois.¹⁸ La même équipe a également démontré sur cette cohorte qu'il existait une hausse indépendante du risque de mortalité de 2,6 fois en cas d'IPE.¹⁹

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

Le diagnostic de l'IPE peut être difficile, en particulier en l'absence de symptômes. Un régime d'éviction spontané des graisses est souvent conduit par le patient lui-même et contribue à un tableau clinique fruste.⁶ L'évaluation initiale doit donc comprendre la recherche de carences en micronutriments bien qu'elles ne soient pas spécifiques de l'IPE, car elles peuvent être les seuls indices de la présence d'une maldigestion.^{14,15,20,21} De même, il est possible de développer une IPE au cours de la pancréatite chronique en l'absence de signes morphologiques majeurs¹⁰ (**figure 1**).

Savoir repérer les situations cliniques à risque est donc essentiel. Dans ce sens, certaines recommandations stratifient les patients selon leur risque de développer une IPE (**tableau 1**).^{1,22} Les méthodes diagnostiques de l'IPE peuvent être classées en tests directs ou indirects.

Tests indirects

1. Le dosage de l'élastase fécale (EF) est le test diagnostique privilégié en pratique quotidienne au vu de sa facilité d'accès et de son caractère non invasif. Cette enzyme est

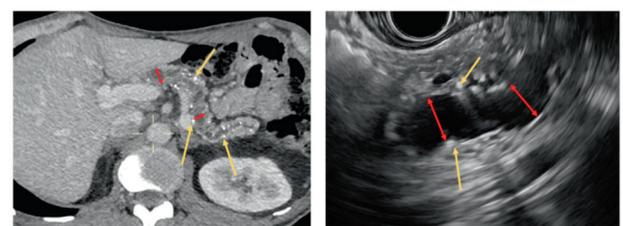
TABLEAU 1 Causes fréquentes d'insuffisance pancréatique exocrine

Pathologie	Risque de développer une IPE
Pancréatite chronique	Élevé
Pancréatite aiguë sévère	Élevé
Mucoviscidose	Élevé
Néoplasie pancréatique avancée	Élevé
Syndrome de Shwachman-Diamond	Élevé
Chirurgie gastro-intestinale	Modéré à élevé ^a
Pancréatite auto-immune	Modéré à élevé
Diabète	Faible à modéré
Maladie de Crohn ^b	Faible
Maladie coeliaque ^b	Faible

(Adapté des réf. 1,6,22).

FIG 1 Imagerie de la pancréatite chronique

Image scannographique (gauche) et endosonographique (droite) d'une pancréatite chronique calcifiante avec visualisation des calcifications (flèches jaunes) et de la dilatation du canal de Wirsung (flèches rouges).



très stable durant son parcours à travers le tube digestif et bien corrélée à la sécrétion pancréatique exocrine.²³ Avec un *cut-off* considéré comme normal au-dessus de 200 µg/g, ce test possède une bonne sensibilité uniquement en cas d'IPE modérée à sévère.^{23,24} Dans une méta-analyse récente, Vanga et coll. retrouvaient un taux de faux négatifs très bas (1,1%) en cas de probabilité prétest faible (< 5%), excluant une IPE dans ce contexte (avec un *cut-off* > 200 µg/g). En cas de probabilité prétest élevée (> 40%), un *cut-off* < 200 µg/g permettait de retenir le diagnostic d'IPE avec seulement 7,2% de faux positifs. En revanche, jusqu'à 10% de faux négatifs étaient retrouvés dans cette catégorie à haut risque, justifiant un TES empirique dans cette situation, selon les auteurs. Ce test devrait donc être interprété d'après le contexte clinique, car les *cut-offs* exacts par pathologie ne sont pas connus, mais plus la valeur d'élastase est basse, plus la probabilité d'IPE augmente.²⁴ Un risque de faux positifs est présent en cas d'analyse effectuée sur des selles trop liquides par effet de dilution.¹ Les performances de ce test dans un contexte de chirurgie pancréatique sont par ailleurs probablement limitées.^{6,25} Une étude de Benini et coll. retrouvait par exemple une EF dans la limite de la norme (207 µg/g) chez des patients souffrant pourtant d'une stéatorrhée après chirurgie pancréatique.²⁶

2. Le dosage de la quantité de graisse fécale sur 72 heures est considéré comme le test diagnostique de référence de la stéatorrhée. Cet examen n'est néanmoins pas spécifique d'une IPE et ne permet pas de détecter une IPE légère.²⁷ Ce test est considéré anormal au-delà de 7 g de graisse dans les selles/24 heures, ou à un coefficient d'absorption des graisses < 93% (équivalent à > 7 g de graisse/jour sous un régime comprenant 100 g de graisse/jour).¹

3. Le test respiratoire aux triglycérides¹³C est un test fonctionnel dont les substrats de graisses marqués au carbone 13 sont hydrolysés par l'activité de la lipase et mesurés dans l'air expiré. Comme pour le dosage de graisse fécale, ce test permet une mesure de la maldigestion des graisses et n'est pas spécifique de l'IPE. Néanmoins, sa corrélation avec le coefficient d'absorption des graisses est bonne et il permet également de suivre la réponse du TES.²⁸

Tests directs

Considérés comme le *gold standard* diagnostique de l'IPE, ces tests quantifient directement le taux d'enzymes et de bicarbonates sécrétés par le pancréas après sa stimulation par injection d'hormones intraveineuse. Le recueil s'effectue via un tube placé dans le duodénum (test de Lundh) ou directement par voie endoscopique. Ces tests ne sont pratiquement plus réalisés en pratique clinique en raison de leur caractère invasif.²

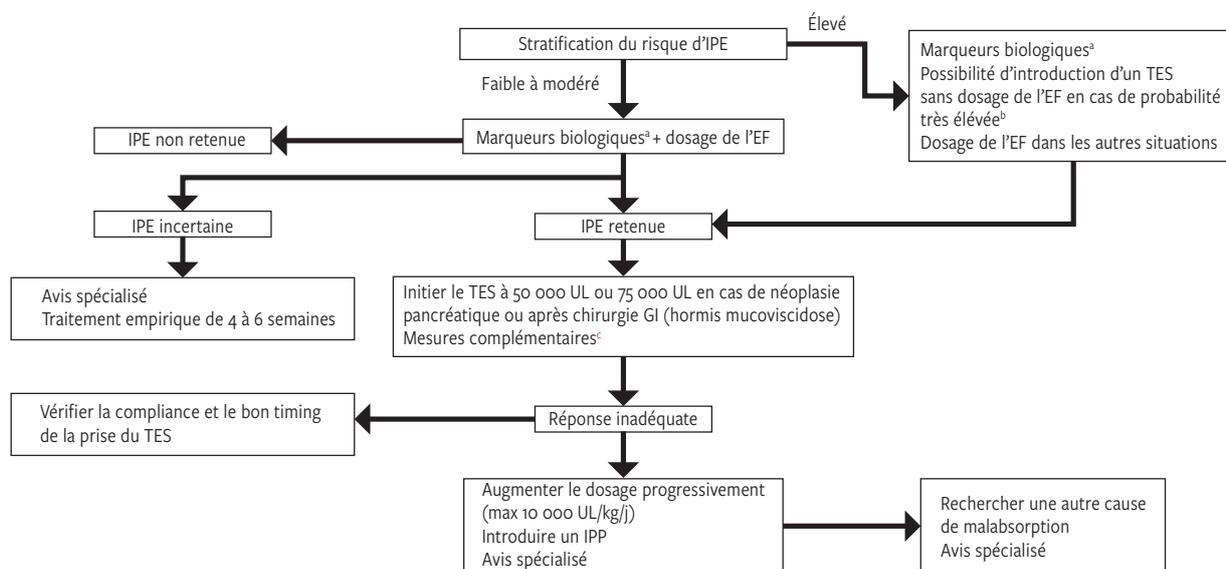
En pratique, il est proposé de doser les marqueurs nutritionnels et d'effectuer un dosage de l'EF selon la probabilité clinique prétest d'IPE (figure 2). En effet, certains auteurs proposent d'introduire un TES dans les situations à haut risque d'IPE, sans doser l'EF.^{22,29} À noter que ces recommandations se basent sur des avis d'experts et n'ont pas été validées.

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Le traitement de l'IPE est axé sur l'optimisation du statut nutritionnel. Celui-ci passe par un traitement enzymatique bien conduit, des conseils hygiéno-diététiques ainsi que la

FIG 2 Proposition d'algorithme de prise en charge

^a Vitamines liposolubles (ADEK) avec dosage de l'INR pour la vitamine K, albumine, préalbumine, magnésium, zinc, calcium, ferritine, acide folique, vitamine B12; ^b Cancer avancé de la tête du pancréas, pancréatite chronique calcifiante, après duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) pour néoplasie pancréatique ou pancréatite chronique; ^c Les mesures complémentaires devraient inclure un suivi nutritionnel spécialisé, un sevrage éthylobagique complet et l'évaluation du risque cardiovasculaire et d'ostéoporose; EF: élastase fécale; GI: gastro-intestinale; IPE: insuffisance pancréatique exocrine; IPP: inhibiteur de la pompe à protons; TES: traitement enzymatique substitutif; UL: unité de lipase.



(Adaptée des réf. 6,8,22,30).

prévention et le traitement des carences nutritionnelles et de leurs conséquences. Son but vise à améliorer la qualité de vie des patients en soulageant leurs symptômes et à diminuer la morbidité associée.

Les patients à risque de développer une IPE devraient bénéficier d'un suivi régulier de leur état nutritionnel, incluant un dosage des micronutriments. Un dépistage annuel de l'IPE est par exemple recommandé dans la pancréatite chronique.⁹ Il est évidemment indispensable d'insister sur l'arrêt de l'alcool et du tabac qui sont des facteurs indépendants de progression de la maladie.⁹ Une alimentation équilibrée est préconisée en veillant à un apport suffisant en protéine (1-1,5 g/kg/jour).² Des repas fractionnés peuvent aussi être associés afin d'améliorer la tolérance digestive. Contrairement aux idées reçues, un régime pauvre en graisse n'est pas recommandé.⁹ Une densitométrie osseuse devrait également être réalisée systématiquement chez les patients avec une IPE documentée.²⁰

Le TES devrait être proposé à tous les patients symptomatiques et asymptomatiques diagnostiqués d'IPE.² En cas de forte suspicion clinique d'IPE avec des examens non conclusifs, il est possible d'introduire un TES empirique de 4 à 6 semaines et d'évaluer son efficacité.³⁰

Traitement enzymatique substitutif

Les préparations de substitutions enzymatiques disponibles en Suisse existent sous forme de microgranules (Créon) ou de microcomprimés pelliculés gastrorésistants (Panzytrat) de pancréatine d'origine porcine. Elles varient en fonction de leur taille et de leur aptitude à se dissoudre selon le pH. La taille < 2 mm des particules est recommandée pour l'accompagnement optimal du chyme depuis l'estomac jusqu'au duodénum. Une fois dans le duodénum, les enzymes sont libérées lorsque le pH intraduodéal augmente au-delà de 5,5. Le TES devrait être pris au cours du repas pour se mélanger aux aliments.³¹

Les doses recommandées varient en fonction de la cause et de la sévérité de l'IPE (**tableau 2**) et devraient être adaptées selon l'évolution clinicobiologique.

Dans la pancréatite chronique, un dosage de 50 000 unités de lipase (UL) par repas est recommandé.⁹ Dans la mucoviscidose, la posologie est basée sur le poids du patient pour la population pédiatrique.³² Pour le cancer pancréatique avancé, il est recommandé de débiter à des doses de 50 000 à 75 000 UL par repas.²⁷ Après chirurgie gastro-intestinale, la présence d'une IPE devrait être considérée chez tous les patients.² Dans les situations à très haut risque d'IPE, comme les DPC pour néoplasie pancréatique, il est proposé d'instaurer un TES d'emblée⁶ avec une dose initiale plus élevée.

Le TES a démontré son efficacité sur la survie, la diminution des symptômes et la prise de poids dans le contexte de néoplasie pancréatique avancée ou métastatique.^{3,33,34} Dans une analyse rétrospective, le TES était associé de manière indépendante à une augmentation de la survie chez des patients opérés d'une DPC dans un contexte néoplasique.³⁵ Le TES a également prouvé son efficacité dans la diminution des

	TABLEAU 2	Doses recommandées du traitement enzymatique substitutif selon la cause d'IPE	
--	------------------	--	--

IPE: insuffisance pancréatique exocrine; UL: unité de lipase.

Pancréatite chronique	Mucoviscidose	Cancer pancréatique	Contexte chirurgical
50 000 UL par repas principal (25 000 UL pour les snacks)	Dès 4 ans: 500 à 2500 UL/kg/repas (maximum 2500 UL/kg/repas ou 10 000 UL/kg/jour)	50 000 à 75 000 UL par repas principal (25 000 à 50 000 UL pour les snacks)	75 000 UL par repas principal (25 000 à 50 000 UL pour les snacks)

(Adapté des réf. 6,9,27,25,32).

symptômes digestifs, l'amélioration de la qualité de vie, l'augmentation de l'absorption des graisses, des protéines et de la prise de poids dans le cadre de la pancréatite chronique et de la mucoviscidose.^{36,37}

L'évaluation de la réponse au TES devrait être basée sur des tests objectifs incluant des marqueurs nutritionnels.^{2,14,20} Le dosage de l'EF ne permet pas de suivre la réponse au traitement car seule l'enzyme humaine est détectée.⁸ Dans la pratique courante, un suivi clinique et biologique (au minimum annuellement) est suffisant, mais le recueil des selles sur 72 heures (ou le test respiratoire aux triglycérides¹³C) peut s'avérer utile en cas de symptômes persistants malgré un TES adéquat.⁶

QUE FAIRE EN CAS D'ÉCHEC DE TRAITEMENT?

Il convient de s'atteler dans un premier temps à vérifier la compliance au traitement et le bon timing de la prise des enzymes.⁸ La posologie devrait alors être progressivement augmentée jusqu'à la dose minimale efficace.²² La dose maximale autorisée est de 10 000 UL/kg/jour. Il y a peu d'effets indésirables liés au traitement. L'association d'une posologie élevée de TES à un risque de colopathie fibrosante a été décrite dans la mucoviscidose.²⁵ Néanmoins, le degré d'évidence de cette association est faible et ne devrait pas limiter l'augmentation de la posologie.^{6,25} L'introduction d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) peut majorer l'efficacité des enzymes pancréatiques en augmentant le pH duodéal.³⁸ Une perte de poids persistante malgré un TES bien conduit doit aussi faire rechercher l'apparition d'une néoplasie sous-jacente, notamment dans le cadre d'une pancréatite chronique où le risque de cancer pancréatique est augmenté.¹⁰ Finalement, en cas de diarrhées persistantes, il faudra rechercher une autre cause associée, comme une pullulation bactérienne du grêle ou une malabsorption des acides biliaires (surtout dans un contexte postchirurgical).⁸

CONCLUSION

Le diagnostic et la prise en charge d'une IPE revêtent une importance majeure car cette condition est grevée d'une importante morbidité et possiblement d'une augmentation de la mortalité. Il est donc fondamental de reconnaître les nombreuses situations à risque, notamment oncologique et

après chirurgie gastro-intestinale, pour pouvoir la dépister, la prendre en charge et la suivre de manière adéquate.

Conflit d'intérêts: Le Dr Vincent Dombre, le Pr Alain Schoepfer, les Drs Sébastien Godat et Maxime Robert n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Les Drs Grégoire David et Mariola Marx ont assisté à une formation avec participation financière de Mylan qui est l'une des firmes qui produit le Créon (traitement cité dans l'étude), en 2019 et 2018 respectivement.

IMPLICATIONS PRATIQUES

- Une insuffisance pancréatique exocrine (IPE) peut avoir des conséquences lourdes en termes de morbidité et de qualité de vie
- Une IPE peut être présente même en l'absence de symptômes gastro-intestinaux ou de stéatorrhée et devrait être recherchée de manière proactive dans les situations à risque
- Un régime pauvre en graisse peut contribuer à masquer les symptômes de l'IPE et n'est pas recommandé dans la prise en charge
- La chirurgie gastroduodénale/bariatrique et pancréatique est une cause fréquente d'IPE. Son traitement nécessite des doses habituellement plus élevées d'enzymes pancréatiques
- Les cancers avancés de la tête du pancréas sont des situations à haut risque d'IPE et l'introduction d'un traitement enzymatique substitutif devrait être discutée dans tous les cas
- L'évaluation de la réponse au traitement d'une IPE nécessite un monitoring biologique en plus du suivi clinique

1 *Capurso G, Traini M, Picciocchi M, Signoretti M, Arcidiacono PG. Exocrine pancreatic insufficiency: Prevalence, diagnosis, and management. *Clin Exp Gastroenterol* 2019;12:129-39.

2 *Smith RC, Smith SF, Wilson J, et al. Summary and recommendations from the Australasian guidelines for the management of pancreatic exocrine insufficiency. *Pancreatol* 2016;16:164-80.

3 Landers A, Muircroft W, Brown H. Pancreatic enzyme replacement therapy for malabsorption in patients with metastatic pancreatic cancer. *BMJ Support Palliat Care* 2016;6:75-9.

4 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* 2012;12:71-3.

5 Lühr JM, Oliver MR, Frulloni L. Synopsis of recent guidelines on pancreatic exocrine insufficiency. *United European Gastroenterol J* 2013;1:79-83.

6 **Chaudhary A, Domínguez-Muñoz JE, Loyer P, Lerch MM. Pancreatic exocrine insufficiency as a complication of gastrointestinal surgery and the impact of pancreatic enzyme replacement therapy. *Dig Dis* 2020;38:53-68.

7 *Manser CN, Frossard JL, Bauerfeind P. Pancréatite chronique et substitution enzymatique au cabinet médical. *Forum Med Suisse* 2014;14:570-7.

8 Struyvenberg MR, Martin CR, Freedman SD. Practical guide to exocrine pancreatic insufficiency – Breaking the myths. *BMC Med* 2017;15:1-8.

9 **Domínguez-Munoz JE, Drewes AM, Lindkvist B, et al. Recommendations from the United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2018;18:847-54.

10 *Lühr JM, Domínguez-Munoz E, Rosendahl J, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J* 2017;5:153-99.

11 Huang W, de la Iglesia-García D, Baston-Rey I, et al. Exocrine pancreatic insufficiency following acute pancreatitis: systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2019;64:1985-2005.

12 Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery.

Ann Surg 2016;264:949-58.

13 *Borbély Y, Plebani A, Kröll D, Ghisla S, Nett PC. Exocrine Pancreatic Insufficiency after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis* 2016;12:790-4.

14 Sikkens ECM, Cahen DL, Koch AD, et al. The prevalence of fat-soluble vitamin deficiencies and a decreased bone mass in patients with chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2013;13:238-42.

15 Duggan SN, Smyth ND, O'Sullivan M, et al. The prevalence of malnutrition and fat-soluble vitamin deficiencies in chronic pancreatitis. *Nutr Clin Pract* 2014;29:348-54.

16 Lariño-Noia J, de la Iglesia D, Iglesias-García J, et al. Morphological and functional changes of chronic pancreatitis in patients with dyspepsia: A prospective, observational, cross-sectional study. *Pancreatol* 2018;18:280-5.

17 Tahtaci M, Koseoglu H, Alisik M, et al. Association of low fecal elastase-1 and non-ulcer dyspepsia. *J Clin Med* 2018;7:155.

18 De la Iglesia D, Vallejo-Senra N, López-López A, et al. Pancreatic exocrine insufficiency and cardiovascular risk in patients with chronic pancreatitis: A prospective, longitudinal cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2019;34:277-83.

19 *De la Iglesia-García D, Vallejo-Senra N, Iglesias-García J, et al. Increased risk of mortality associated with pancreatic exocrine insufficiency in patients with chronic pancreatitis. *J Clin Gastroenterol* 2018;52:e63-72.

20 *Perbtani Y, Forsmark CE. Update on the diagnosis and management of exocrine pancreatic insufficiency. *F1000Research* 2019;8:1-9.

21 Lindkvist B, Domínguez-Munoz JE, Luaces-Regueira M, et al. Serum nutritional markers for prediction of pancreatic exocrine insufficiency in chronic pancreatitis. *Pancreatol* 2012;12:305-10.

22 Nikfarjam M, Wilson JS, Smith RC. Diagnosis and management of pancreatic exocrine insufficiency. *Med J Aust* 2017;207:161-5.

23 Löser C, Möllgaard A, Fölsch UR. Faecal elastase 1: A novel, highly sensitive, and specific tubeless pancreatic function test. *Gut* 1996;39:580-6.

24 Domínguez-Muñoz JE, Hardt PD, Lerch MM, Lühr MJ. Potential for screening for pancreatic exocrine insufficiency using the fecal elastase-1 Test. *Dig Dis Sci* 2017;62:1119-30.

25 *Phillips ME. Pancreatic exocrine insufficiency following pancreatic resection. *Pancreatol* 2015;15:449-55.

26 Benini L, Amodio A, Campagnola P, et al. Fecal elastase-1 is useful in the detection of steatorrhea in patients with pancreatic diseases but not after pancreatic resection. *Pancreatol* 2013;13:38-42.

27 *Powell-Brett S, de Liguori Carino N, Roberts K. Understanding pancreatic exocrine insufficiency and

replacement therapy in pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol* 2020;50748-7983(20)30153-0.

28 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* 2016;45:241-7.

29 Pezzilli R, Caccialanza R, Capurso G, et al. Pancreatic enzyme replacement therapy in pancreatic cancer. *Cancers* 2020;12:275.

30 **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* 2018;16:1220-8.

31 Domínguez-Muñoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Figueiras A, Vilariño-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* 2005;21:993-1000.

32 Brownell JN, Bashaw H, Stallings VA. Growth and nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2019;40:775-91.

33 Bruno MJ, Haverkort EB, Tijssen GP, Tytgat GNJ, Van Leeuwen DJ. Placebo controlled trial of enteric coated pancreatin microsphere treatment in patients with unresectable cancer of the pancreatic head region. *Gut* 1998;42:92-6.

34 *Domínguez-Muñoz JE, Nieto-García L, López-Díaz J, et al. Impact of the treatment of pancreatic exocrine insufficiency on survival of patients with unresectable pancreatic cancer: A retrospective analysis. *BMC Cancer* 2018;18:1-8.

35 Roberts KJ, Schrem H, Hodson J, et al. Pancreas exocrine replacement therapy is associated with increased survival following pancreatoduodenectomy for periampullary malignancy. *HPB* 2017;19:859-67.

36 De la Iglesia-García D, Huang W, Szatmary P, et al. Efficacy of pancreatic enzyme replacement therapy in chronic pancreatitis: Systematic review and meta-Analysis. *Gut* 2017;66:1474-86.

37 D'Haese JG, Ceyhan GO, Demir IE, 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* 2014;43:834-41.

38 Domínguez-Munoz JE, Iglesias-García J, Iglesias-Rey M, Vilariño-Insua M. Optimising the therapy of exocrine pancreatic insufficiency by the association of a proton pump inhibitor to enteric coated pancreatic extracts. *Gut* 2006;55:1056-7.

* à lire

** à lire absolument