

# EUROPAC-2

Prise en charge des douleurs  
pancréatiques chroniques ou récidivantes  
au cours des pancréatites génétiques ou  
sans cause connue

Dr Vinciane Rebours, Pr Philippe Ruszniewski  
Hôpital BEAUJON  
Service de Pancréatologie  
Clichy

Pourquoi a t-on proposé un protocole?

# Histoire naturelle de la pancréatite héréditaire

---

	N=200
Age des 1 <sup>ers</sup> symptômes de PCH <sup>a</sup>	10 [1-73]
Age au diagnostic de PCH <sup>a</sup>	19 [1-80]
<b>Douleurs pancréatiques -%</b>	<b>83</b>
<b>Pancréatite aiguë -%</b>	<b>69</b>

---

# Traitements de la douleur

- Médicaments classiques: ANTALGIQUES
  - OMS 1 : doliprane, efferalgan....
  - OMS 2 : efferalgan codéiné, topalgic, tramadol, ixprim...
  - OMS 3: morphine et dérivés
- Possible effets secondaires à court terme et/ou long terme
- Calme les douleurs mais pas d'action sur le pancréas (pas de diminution de l'inflammation du pancréas):
  - ▶ SIMPLE effet suspensif

# Rôle des anti oxydants et du magnésium

- Les facteurs environnementaux sont connus pour influencer la sévérité de la pancréatite chronique
- Sévérité des pancréatites peut être influencée par le stress oxydatif
- Les cellules pancréatiques peuvent être lésées au cours d'un stress oxydatif induit par les radicaux libres
- Ces radicaux libres sont normalement détruits par des systèmes protecteurs (enzymes) qui utilisent des micronutriments:
  - Sélénium, vitamine C, vitamine E, méthionine

# En pratique

- Quelques essais ont déjà prouvé une possible efficacité des anti oxydants pour
  - Diminuer la sévérité des douleurs
  - Diminuer le nombre des crises
  - Diminuer la sévérité des pancréatites
- Mais
  - Etudes de petite taille, pas beaucoup de patients inclus
  - Effets des anti oxydants et du magnésium prouvé « partiellement »

En 2013, une étude a « poolé » l'ensemble des données existantes sur les traitements à base d'anti-oxydants au cours de la pancréatite chronique

Pain Physician 2013; 16:521-532 • ISSN 1533-3159

**Systematic Review**

**Antioxidant Therapy for Pain Relief in Patients with Chronic Pancreatitis: Systematic Review and Meta-analysis**

# 9 études, 390 patients

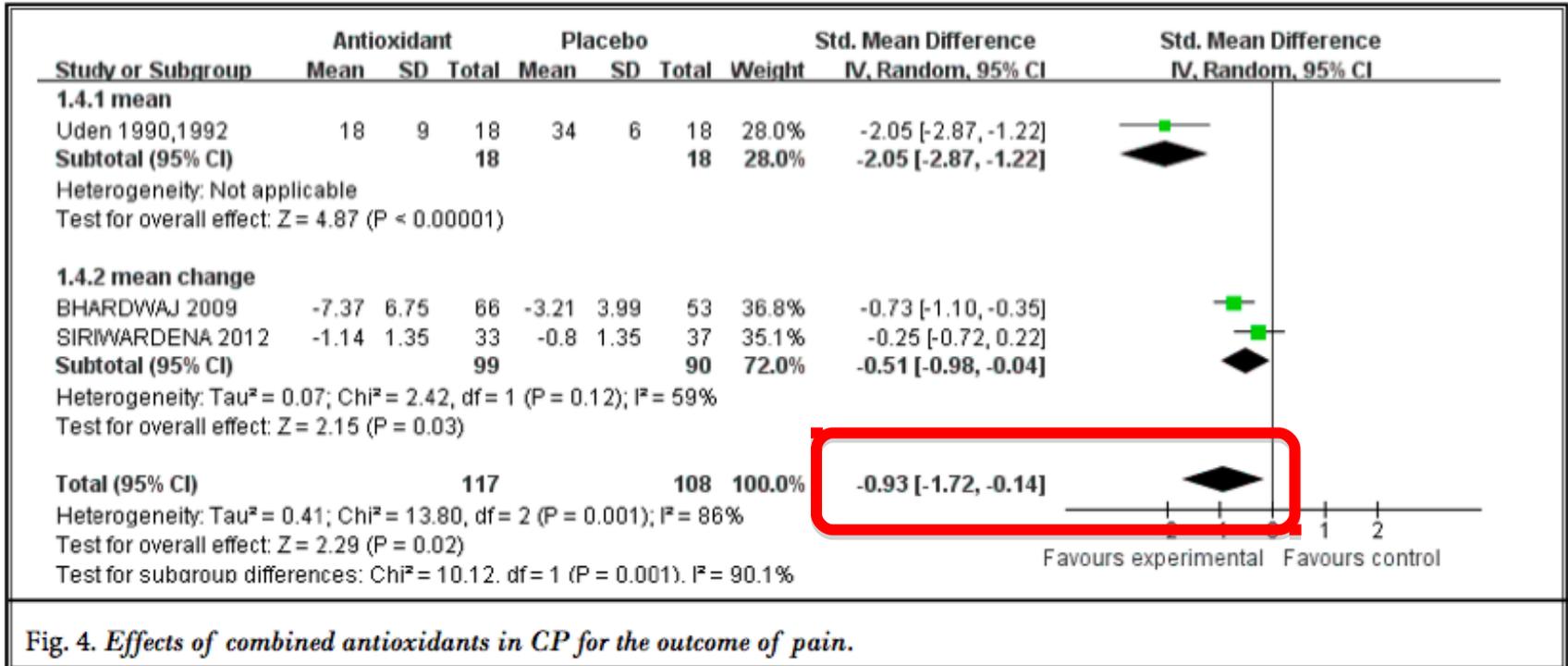


Fig. 4. *Effects of combined antioxidants in CP for the outcome of pain.*

- Diminution du nombre des crises douloureuses et de l'intensité des crises
- Effet constaté en cas d'association de plusieurs anti-oxydants: selenium,  $\beta$ -carotène, vitamine C, vitamine E, méthionine
- Effet non constaté en cas de prise d'un seul anti-oxydant

En 2015,  
8 études  
573 patients



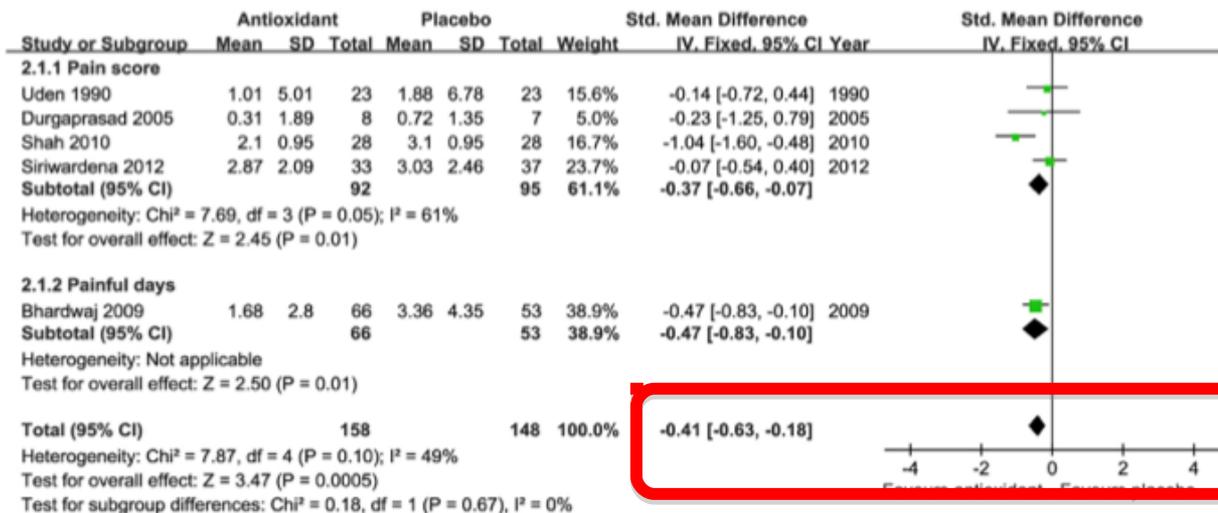
Meta-analyses

Antioxidant therapy for patients with chronic pancreatitis: A systematic review and meta-analysis



- Diminution de la consommation d'analgésiques

Fig. 4. Forest plots of patients taking analgesics in antioxidant group versus placebo group.



- Meilleure tolérance de la douleur

En 2015,  
8 études  
446 patients

# Antioxidant Therapy for Pain Reduction in Patients With Chronic Pancreatitis

*A Systematic Review and Meta-analysis*

*Tarun Rustagi, MD\* and Basile Njei, MD†*

Pancreas 2015;44: 812–818

## **Diminution de la douleur ressentie**

- Peu importe la cause de la pancréatite chronique  
Effet bénéfique mis en évidence chez les alcooliques chroniques
  
- Peu importe l'âge des patients  
Effet bénéfique plus important chez les patients > 40 ans

# Qui a initié et s'occupe de ce protocole?

- **EUROPAC: Groupe européen pour l'étude des pancréatites héréditaires**
  - Liverpool (Angleterre)
  - Greifswald (Allemagne)
  - Clichy (France)

# Quels sont les objectifs de cette étude?

- ▶ **EFFET** recherché par des traitements anti oxydants ou du magnésium
  - ▶ **30% DE DOULEUR EN MOINS** (en jours et en intensité)

## **Données analysées**

- Le nombre de jours de douleurs au cours de l'étude
- Sévérité des douleurs
- Médicaments contre la douleur pris
- Evaluation de la qualité de vie: retentissement sur l'activité quotidienne
- Evaluation des marqueurs de l'inflammation du pancréas au cours des 12 mois (prélèvement d'urines et de sang)

# Quelques règles à connaître pour tout protocole

- Ce n'est jamais obligatoire
- Cela ne change pas l'intérêt et la prise en charge du médecin pour son patient
- Le patient doit signer un consentement « éclairé »
  - compréhension de tous les points du protocole
  - le médecin doit répondre à toutes les questions du malade, le plus clairement
- Arrêt possible à **TOUT moment** sans avoir à se justifier et sans conditions

# Qui peut participer?

- Pancréatite héréditaire ou pancréatite sans cause connue
- Diagnostic de pancréatite connu depuis > 1 an
- Âge : 18 à 65 ans
- 2 (ou plus) épisodes de douleurs pancréatiques sur les 12 derniers mois

# Europac-2: Critères d'exclusion

- Patients déjà sous traitement par antioxydants ou magnésium
- Grossesse ou allaitement

# Modalités de l'étude

- Tirage au sort lors de la première consultation: Trois groupes
  - Anti oxydants
  - Magnésium
  - Placebo
- Double aveugle: le patient et le médecin ne connaissent pas le type de traitement pris. Les gélules sont toutes similaires.
- Nombre total de patients: 240, soit 80 patients par bras

# Les 3 groupes de traitement

1. Anti oxydants: ANTOX®
  - Vitamine C: *kiwi, orange*
  - Vitamine E: *huile de tournesol, huile d'olive, huile d'arachide, germe de blé*
  - Béta carotène: *carotte, persil, épinard, abricot sec, cresson cru, brocoli, melon, laitue, tomate*
  - Sélénium: *thon, foie de veau, rognons, maquereau, escalope de dinde, huître, porc cuit, oeuf entier, haricot blanc*
  - Méthionine: *Thon, morue, anchois, lait, volaille, viande blanche*
2. Magnésium: *cacao, légumes secs, céréales complètes*
3. Placebo: pas de substance active

# Modalités du traitement

- Durée: 12 mois
- Posologie: 2 gélules, matin, midi et soir
- Consultation tous les 3 mois = 5 consultations sur 1 an
  - Rapporter les médicaments non consommés
  - Deux questionnaires de qualité de vie
  - Un prélèvement d'urines et de sang
  - Remise du traitement pour les mois suivants
  - Recueil du carnet de bord rempli par le patient une fois par semaine à domicile

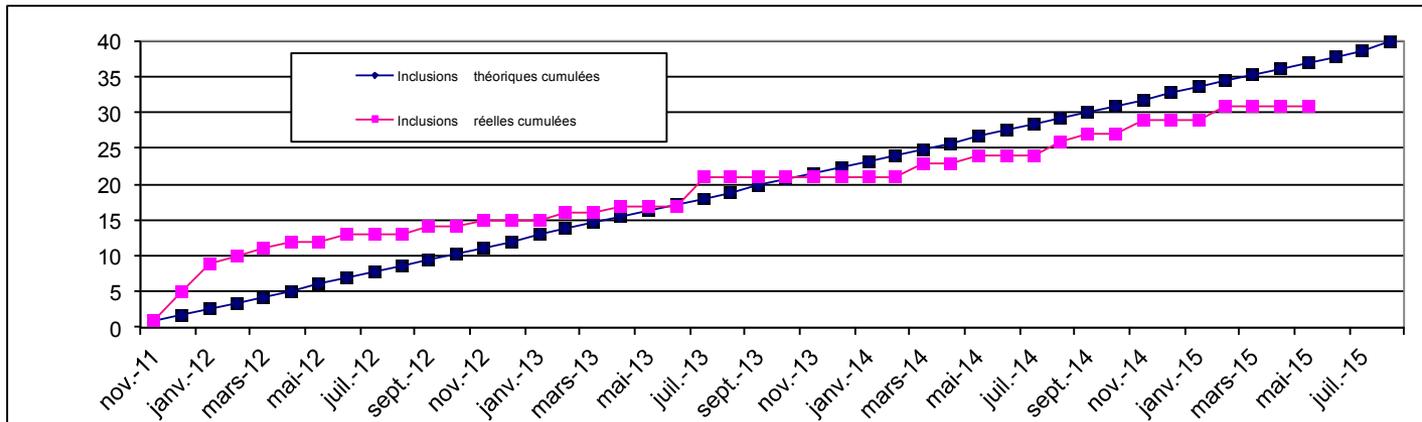
# Y a-t-il des risques?

## Quels sont les effets secondaires possibles?

- Aucun effet secondaire décrit
- Pas de risque de surdosage
- Molécules (médicaments) en vente libre en pharmacie

# A ce jour...

- Nombre de participants en France: 31 patients depuis déc 2011



- Nombre de participants sur les 3 pays: 238 (!) enfin
- Nombre de patients attendus : 240 (80 par groupe de traitement)

► Bientôt les résultats, MERCI à vous