

Etiopathogénie des pancréatites chroniques nutritionnelles

H. SARLES

Pathologie digestive, INSERM U 31
46, boulevard de la Gaye, 13009 Marseille, France.

Summary. *Etiopathogeny of nutritional chronic pancreatitis.*

The most current form of chronic pancreatitis, i.e. chronic calcifying pancreatitis, is often related to nutritional causes. This disease is characterized by formation within the pancreatic ducts and the lumina of accini of precipitates and calculi composed of calcium carbonate and of a newly discovered protein, the pancreatic stone protein (PSP).

The formation of precipitates depends on two mechanisms : (1) a non etiological disorder reducing the secretion of PSP. This small phospho-glyco-protein is a calcium stabilizer which prevents the crytallization of calcium carbonate in a super saturated solution such as pancreatic juice, (2) modifications of the pancreatic juice related to the cause of the disease.

In Occidental countries the main etiological factor is alcohol consumption associated with protein-and-fat-rich or fat-poor diets. Like hypercalcaemia, another cause of the disease, a chronic consumption of alcohol increases the pancreatic secretion of secretory proteins (enzymes) via its action on the cholinergic nerves.

In some tropical countries, chronic pancreatitis is observed in children and associated to malnutrition. However, according to recent studies neither kwashiorkor nor manioc consumption seem to be responsible for the occurrence of this disease.

Introduction. Relations entre pancréatite et nutrition : la pancréatite chronique calcifiante (PCC).

Un grand nombre d'auteurs admet la distinction entre pancréatite aiguë et pancréatite chronique telle qu'elle avait été précisée par le Premier Symposium de Marseille (Sarles, 1965). La définition des pancréatites chroniques est basée sur la persistance des lésions, opposées à la *restitutio ad integrum* habituelle du pancréas après une pancréatite aiguë.

Lors du deuxième symposium de Marseille tenu en 1984 (Gyr, Singer et Sarles, 1984), les conclusions du premier symposium ont été conservées, mais les pancréatites chroniques ont pu être divisées en deux groupes : pancréatites obstructives, et pancréatites chroniques à l'exclusion des pancréatites obstructives, ce dernier groupe correspondant à ce que nous appelons les pancréatites chroniques calcifiantes (PCC). C'est dans l'étiologie des pancréatites chroniques calcifiantes, largement les plus fréquentes, que les facteurs nutritionnels paraissent jouer un rôle important.

La PCC peut être rencontrée dans des conditions différentes. Deux formes sont observées chez l'enfant : la forme tropicale statistiquement associée à la malnutrition et la forme héréditaire de transmission dominante. Une forme est secondaire à l'hypercalcémie et une autre en relation avec la consommation d'alcool, ces deux formes étant observées surtout chez des adultes. Ces causes différentes conduisent pourtant à des lésions semblables, ce qui suggère un mécanisme commun. Une étude ultrastructurale morphométrique des lésions initiales de la PCC a été réalisée dans notre service (Tasso *et al.*, 1973), en comparant des cellules acinaires et canalaire de sujets normaux aux mêmes cellules provenant de malades atteints de PCC. Les lobules pathologiques étaient dans ce dernier cas prélevés à partir de ces territoires qui apparaissent normaux au microscope optique, ce qui est aisé du fait de la distribution lobulaire des lésions. La première lésion ultrastructurale visible est la formation de précipités protéiques dans les canaux. Toutes les transitions existent entre précipités protéiques initiaux et calculs calcifiés. Ainsi, *la PCC semble être une lithiase avant d'être une pancréatite*. Ce travail a orienté les recherches de notre groupe vers une étude biochimique du suc pancréatique, de manière à expliquer la précipitation, plutôt que vers une étude du métabolisme de l'alcool. L'étude de la pathogénie des pancréatites nutritionnelles comporte donc deux étapes : l'étude de la lithogénèse pancréatique, c'est-à-dire des facteurs communs à toutes les étiologies — l'étude du rôle de chacun des facteurs étiologiques pris séparément.

I) Lithogénèse pancréatique. Facteurs communs à toutes les formes de PCC.

1. — *Composition biochimique des calculs pancréatiques et des précipités intracanaux.* — En général, les calculs pancréatiques sont constitués de sels insolubles de calcium, surtout carbonate de calcium sous forme de calcite à laquelle s'ajoute une moyenne de 0,5 % de protéines (en poids) et une petite quantité d'un polysaccharide (De Caro, Lohse et Sarles, 1979). Mais, dans certains cas, la quantité de protéine est plus grande : elle peut former le centre transparent de calculs calcifiés en périphérie (Multigner *et al.*, 1986). Dans des cas exceptionnels, de gros calculs (de 1 cm de diamètre) peuvent être transparents aux rayons X et seulement composés de protéines comme dans un de nos cas non publié. A l'opposé, nous avons publié le cas d'une femme qui présentait des calculs pancréatiques exceptionnellement grands (3 cm de diamètre) seulement composés de calcite sans protéine (Sarles *et al.*, 1982).

Les précipités protéiques sont la forme initiale des calculs pancréatiques (Tasso *et al.*, 1973 ; Payan *et al.*, 1972 ; Harada *et al.*, 1982). Harada et collaborateurs ont été les premiers auteurs à étudier les précipités protéiques au microscope électronique. Ceux-ci sont constitués d'un réseau de fibrilles infarcies d'un matériel amorphe. La formation des précipités commence sous forme d'une précipitation au hasard du réseau de fibrilles. Les précipités augmentent par adhérence d'agrégats plus petits et dépôt périphérique en strates de matériel réticulaire et amorphe (Harada *et al.*, 1982). Kern, Warshaw et Scheele (1984) ont confirmé cette étude et trouvé que les précipités intra canaux étaient formés par un

réseau serré de fibres d'un diamètre variant de 10 à 30 nm. Ces fibres ne montrent pas de sous structure telle qu'un espacement régulier ou une striation. Dans de nombreux cas, dans la partie centrale d'un précipité existe un matériel dense, homogène, qui pourrait représenter des points de cristallisation de carbonate de calcium dans la matrice protéique.

C'est Dong, Bellanger et Léger (1972) qui ont fait la première étude ultrastructurale des calculs pancréatiques et montré que ceux-ci étaient formés de cristaux de calcite déposés en concrétions successives recouvertes par un matériel organique détruit par H_2O_2 pendant 3 h à 80 °C. Pour Harada *et al.* (1983), le centre des calculs est composé d'une substance amorphe riche en calcium et de fibrilles entrelacées de nature protéique. Il existe des images de croissance épitaxiale en spirale des cristaux de calcite, ainsi que des aspects de dissolution. La comparaison avec les précipités protéiques suggère que ceux-ci sont à l'origine des calculs.

La composition biochimique des calculs et des précipités a été récemment déterminée. Elle consiste exclusivement ou surtout en une phosphoglycoprotéine de poids moléculaire 13500, la protéine des calculs ou protéine stabilisatrice du pancréas (PSP) (De Caro, Lohse et Sarles, 1979). D'autres constituants minoritaires comme la trypsine (Aho *et al.*, 1983) sont également trouvés. Les précipités protéiques contiennent eux aussi surtout la protéine des calculs (Guy *et al.*, 1983). Une protéine similaire a été découverte chez les bovins et précipite sous forme de fibrilles (Gross *et al.*, 1985). Ceci pourrait expliquer l'aspect ultrastructural des précipités et des calculs.

2. — *Précipitation des sels de calcium. Rôle de la PSP.* — Le suc pancréatique est sursaturé en carbonate de calcium, c'est-à-dire que le produit de la concentration molaire de calcium par la concentration molaire de carbonate est supérieur au produit de solubilité du carbonate de calcium : $KSP = 4,01 \times 10^{-9}$ (mole/litre)² à 25 °C. Le problème n'est donc pas de savoir pourquoi certains sujets font des calculs mais pourquoi tous n'en développent pas. Ceci suggère la sécrétion dans le suc pancréatique d'une ou plusieurs molécules prévenant la précipitation de calcium. Une de ces molécules est précisément la PSP isolée à partir de calculs pancréatiques humains (De Caro, Lohse et Sarles, 1979 ; Lohse, Vérine et Sarles, 1981). Celle-ci est riche en aspartate et glutamate. Elle est phosphorylée avec deux phosphosérines et une phosphothréonine. Dans les calculs pancréatiques, la PSP est fréquemment le seul constituant protéique et représente une moyenne de 0,5 % seulement du poids du calcul. Grâce à des anticorps monoclonaux préparés à partir de PSP extraite de calculs pancréatiques humains, on a pu montrer que cette protéine était en réalité une famille de plusieurs molécules (Provansal-Cheylan *et al.*, 1986 ; Montalto *et al.*, 1985). A côté de la forme initiale extraite des calculs (PSP), 5 formes immunoréactives (PSP-S) ont été isolées du suc pancréatique et la forme au poids moléculaire le plus bas (PSP-S₁) séparée des 4 autres formes (PSP-S₂₋₅) (18). PSP-S₂₋₅ est plus glycosylée que PSP-S₁ qui contient seulement deux molécules de sucre neutre. A la différence de PSP, PSP-S₁ n'est pas phosphorylée. La composition en aminoacides a été précisée : les principaux aminoacides sont l'acide aspartique-asparagine, l'acide glutamique-glutamine et la sérine. Il y a six tryptophanes et seulement une méthionine. Le

pois moléculaire calculé d'après la composition en aminoacides est de 16112. La séquence N-terminale des 65 premiers aminoacides a été déterminée. Il n'existe aucune homologie significative entre la PSP-S₁ et les séquences connues obtenues du National Biomedical Research Foundation et du GEMPRO (Montalto *et al.*, 1986).

Gross *et al.* (1985) ont publié la séquence partielle d'une protéine bovine pancréatique constituée de deux chaînes polypeptidiques reliées par deux ponts disulfides. La chaîne A élucidée jusqu'au 48^e résidu montre une homologie des 52 % avec la PSP-S₁. Ces deux protéines ont une même insolubilité au pH neutre.

La PSP a été traduite *in vitro* grâce à un ARN messager purifié à partir de pancréas humain et à un lysat acellulaire de réticulocyte de lapin. La PSP peut être ainsi immunoprécipitée à partir des produits de traduction grâce à un anticorps polyclonal monospécifique et caractérisé comme une protéine unique différente du trypsinogène 1 (Giorgi *et al.*, 1985). Il est donc probable que les 5 formes moléculaires différentes trouvées dans le suc correspondent à un même squelette d'acides aminés différemment phosphorylé et glycosylé.

Par des techniques immunohistochimiques, la PSP a pu être localisée dans le réticulum endoplasmique des grains de zymogène de toutes les cellules acineuses du pancréas humain normal. Dans le pancréas de malades présentant une CCP, la PSP est apparemment beaucoup moins abondante. La PSP n'a pas été trouvée dans d'autres cellules à l'exception des glandes de Bruner (Lechêne de la Porte *et al.*, 1986). Cette localisation diffère de celle de la lactoferrine qui est trouvée seulement dans quelques acini (Lechêne de la Porte *et al.*, 1981).

La présence de PSP dans les grains de zymogène explique que celle-ci soit sécrétée parallèlement aux autres protéines sécrétoires, dont elle représente une médiane de 14,5 % (Multigner *et al.*, 1985).

On a pu démontrer *in vitro* que la PSP extraite des calculs pancréatiques à la dose de 5 µg/ml empêchait la formation de cristaux de carbonate de calcium dans un suc pancréatique reconstitué de concentration ionique identique à celle d'un suc normal (Multigner *et al.*, 1983). Ainsi la PSP est un inhibiteur de la formation des cristaux de carbonate de calcium. Ce type de molécules agit en se liant spécifiquement aux sites de croissance des cristaux, ce qui explique qu'elles sont trouvées dans les calculs.

Des molécules voisines ont été décrites dans la salive (Hay, Moreno et Schlesinger, 1979) et dans l'urine (Nakagawa *et al.*, 1983).

La concentration relative de PSP par rapport aux protéines sécrétoires totales est constamment diminuée chez des malades présentant une CCP, comparés à des sujets normaux ou à des malades atteints d'autres maladies pancréatiques, comme la pancréatite aiguë ou le cancer du pancréas ou à des alcooliques normaux (Multigner *et al.*, 1985). Dans ces expériences, la PSP était mesurée par immunodiffusion radiale avec le même anticorps polyclonal dirigé contre la PSP obtenue à partir des calculs que dans l'expérience de Lechêne de la Porte *et al.* (1986). Ceci suggère que la PSP joue un rôle dans la pathogénie de la CCP. Ce rôle est confirmé par la découverte d'une absence complète de PSP chez une malade ayant des calculs géants composés uniquement de carbonate de calcium (Sarles *et al.*, 1982).

Quand le dosage de PSP dans le suc pancréatique est fait par radioimmunoessai avec des anticorps monoclonaux, les différences significatives trouvées avec nos anticorps polyclonaux entre malades atteints de PCC et le reste de la population ne sont plus retrouvées (Provansal-Cheylan, Sahel et Sarles, 1986). Ceci suggère qu'une ou plusieurs formes de moléculaires de PSP, mais pas toutes, sont des stabilisateurs de la précipitation du carbonate de calcium et sont spécifiquement reconnues par notre anticorps polyclonal, les anticorps monoclonaux reconnaissant la totalité des fractions. Ceci est en accord avec le fait que la PSP extraite des calculs est phosphorylée alors que PSP-S₁ n'est ni active ni phosphorylée.

3. — *Précipitation du carbonate de calcium. Modifications biochimiques tardives du suc pancréatique communes à toutes les formes de la maladie et probablement dues aux lésions canalaies.* — Dans la PCC, l'épithélium des canaux en contact avec des précipités perd sa membrane basale (Kennedi *et al.*, 1985), puis s'atrophie et disparaît (Payan *et al.*, 1972), ce qui explique que l'on observe dans cette maladie une transsudation importante des constituants des liquides interstitiels tels que protéines sériques, en particulier sérum-albumine, et calcium. Cette augmentation de la concentration de calcium, bien que conséquence et non pas cause de la maladie, doit accélérer la précipitation du carbonate de calcium.

4. — *Précipitation des protéines. Le rôle de la PSP.* — La précipitation protéique est probablement le fait initial dans la formation des calculs. Elle peut rester le seul événement dans des cas exceptionnels de calculs transparents. La PSP est le composant unique ou majoritaire des précipités et des calculs. Elle joue donc un double rôle : une au moins de ses fractions prévient la précipitation du carbonate de calcium, alors qu'une ou plusieurs autres fractions précipitent, ce qui n'est pas étonnant du fait de l'insolubilité de ces protéines au pH neutre (Montalto *et al.*, 1986). Il est probable que ces actions différentes sont dues à l'hétérogénéité de la PSP.

5. — *Facteurs accessoires. Rôle possible de la stase.* — Chez l'Homme, rien ne suggère que la stase puisse être une cause de formation de calculs pancréatiques (Paysan *et al.*, 1972 ; Nakamura, Sarles et Payan, 1972 ; Sahel *et al.*, 1986). Cependant, chez le Chien, Konishi *et al.* (1981) et Sakakibara *et al.* (1982) ont pu reproduire une lithiase pancréatique expérimentale douze mois après ligature incomplète du canal pancréatique principal. Si ces expériences sont confirmées et si la composition des calculs du chien est identique à celle des calculs de l'homme, ce modèle pourrait être d'un grand intérêt.

Dans la PCC, si les canaux pancréatiques sont normaux au début, rapidement, au contact des précipités et des calculs, l'épithélium va s'atrophier ce qui va entraîner la formation de sténoses fibreuses (Payan *et al.*, 1972 ; Sahel *et al.*, 1986) responsables d'obstacles secondaires à la maladie et expliquant l'augmentation de pression dans les canaux de ces malades (Bradley, 1982).

II) Action des différents facteurs étiologiques de la PCC sur la sécrétion pancréatique.

1) Action de l'éthanol sur le pancréas : pathogénie de la pancréatite alcoolique.

a — Epidémiologie.

Il existe une corrélation linéaire entre le logarithme du risque de développer une pancréatite chronique alcoolique et la consommation moyenne d'alcool par jour (Durbec et Sarles, 1978). En Suède, les malades avec une pancréatite alcoolique ont une consommation plus intermittente d'alcool (Stigendal et Olsson, 1984), mais ceci n'est probablement pas le cas dans d'autres pays. Les pancréatites chroniques alcooliques et idiopathiques, en Europe, sont associées de manière significative avec des régimes riches en protéines et riches en graisses comme cela a été montré par 5 travaux différents, mais le régime pauvre en graisses (inférieur à 80 g de lipides par jour) est aussi un facteur de risque, le risque le plus faible étant observé avec un régime moyen de 80 à 110 g de graisses par jour (Durbec et Sarles, 1978). Un seul travail contradictoire (Wilson *et al.*, 1985) est fondé sur une méthodologie incorrecte.

Pour Yen *et al.* (1982) le risque de PCC est fortement associé non seulement à la consommation d'alcool mais aussi à celle des cigarettes chez l'homme et moins chez la femme. Pour ces auteurs, l'effet apparent du tabac peut être dissocié de l'effet de l'alcool. Ce résultat mérite d'être confirmé.

La pancréatite chronique alcoolique comporte des mécanismes communs aux autres formes de PCC, mais l'éthanol agit également lui-même en modifiant la sécrétion pancréatique, dans un sens favorable à la formation des lésions.

b — Modifications du suc pancréatique secondaires à la consommation d'alcool.

Ces modifications peuvent être classées de la manière suivante (Sarles, Laugier et Boustière, 1983) : — modifications indépendantes de la consommation d'alcool, trouvées également dans les autres formes de PCC : diminution de la sécrétion de PSP et augmentation de la concentration de lactoferrine : — modifications secondaires à la consommation d'alcool trouvées dans le suc pancréatique de tous les alcooliques, qu'ils aient ou non une PCC : augmentation de la concentration des protéines totales du suc, diminution de la concentration de l'inhibiteur sécrétoire de trypsine, diminution du pH et des concentrations de bicarbonate et de citrate ; — modifications tardives, communes à tous les types de PCC : augmentation de la concentration de protéines sériques et de calcium. Ces modifications ont été récemment confirmées par divers auteurs (Clain, Barnezat et Marks, 1981 ; Renner, Rinderknecht et Wisner, 1983). Une augmentation de la synthèse de protéines a été récemment démontrée chez les alcooliques chroniques par la mesure de l'incorporation de sélénium-75-méthionine dans les protéines du suc duodénal après stimulation par sécrétine et CCK (Boyd *et al.*, 1985).

L'augmentation de la concentration des protéines joue probablement un rôle dans la lithogénèse. Elle est en effet retrouvée au cours de l'hypercalcémie, une autre cause de pancréatite chronique.

La diminution de la sécrétion de citrate chez les alcooliques porte sur la concentration et le débit (Boustière *et al.*, 1985). Comme elle est associée à une augmentation tardive de la concentration de calcium, le rapport citrate sur calcium au cours de la maladie est du 10^e au 20^e de celui des sujets normaux.

c — Mécanisme possible d'action de l'alcool.

c1) *Métabolisme de l'éthanol par le pancréas.* — La première démonstration par Clément *et al.* (1984) que l'éthanol est métabolisé par le pancréas a été confirmée par Calderon *et al.* (in Clément *et al.*, 1984). La captation d'éthanol par le pancréas de rat se fait par simple diffusion. Elle est de la même importance que dans l'hépatocyte et proportionnelle à la concentration d'alcool dans le sang. Quand celle-ci atteint 25 mM (1,15 g/l), la concentration dans la cellule pancréatique est d'environ 16 mM, voisine de la V_{max} de l'oxydation de l'éthanol par la cellule pancréatique (Clément *et al.*, 1984). L'oxydation de l'éthanol est NAD-dépendante. Elle est inhibée par le 4-méthyl-pyrasol comme l'alcool-déshydrogénase des autres tissus. L'alcool-déshydrogénase pancréatique est reconnue par un antisérum préparé à partir de l'enzyme hépatique (Clément *et al.*, 1984). La consommation aiguë et chronique d'éthanol augmente la captation de glucose-¹⁴C(U) et son incorporation dans les triglycérides de même que l'incorporation d'acétate dans les triglycérides. Ces résultats expliquent la teneur augmentée de lipides dans le pancréas comme dans les autres organes de l'alcoolique. Mais la toxicité directe de l'éthanol sur le pancréas, suggérée par Noronha *et al.* (1981a, b) n'est pas fondée sur des arguments convaincants, l'infiltration graisseuse et la fibrose périlobulaire observée par ces auteurs chez des alcooliques sans symptôme de pancréatite chronique correspondant plus à des lésions non spécifiques observées d'ailleurs dans tous les tissus et différentes des lésions spécifiques de la PCC.

L'alcool pourrait jouer un rôle en modifiant la sécrétion de citrate par le pancréas car son métabolisme interfère avec celui du citrate (Clément *et al.*, 1984).

Une autre possibilité a été apportée par des expériences montrant que chez le rat, la glycyl-prolyl-dipeptide-aminopeptidase qui joue un rôle dans le métabolisme du collagène était augmentée dans le pancréas, mais pas dans le foie des rats alcooliques (Nakayama, Yamada et Hirayama, 1980).

c2) *Action de l'acétaldéhyde.* — Rien ne permet de penser que l'acétaldéhyde joue un rôle par lui-même dans le mécanisme des PCC (Demol, Andersen et Sarles, 1980 ; Andersen *et al.*, 1980) ; cependant, l'action de l'administration chronique d'acétaldéhyde n'est pas connue.

c3) *Effets indirects.* — Malgré un travail contradictoire (Viceconte, 1983), on a montré que chez diverses espèces animales et chez l'homme, l'alcool augmentait le tonus du sphincter d'Oddi (Sarles, 1977).

Une constatation intéressante est que chez le chien conscient mais non anesthésié, l'injection intraveineuse d'éthanol diminue significativement le débit de

sang par le pancréas alors que le débit hépatique de sang augmente (Andersen *et al.*, 1980).

c4) *Action de l'éthanol sur la régulation nerveuse de la sécrétion pancréatique.* — La plupart des expériences rapportées ici ont été réalisées chez le Chien, dont les réponses à la consommation aiguë ou chronique d'alcool sont beaucoup plus voisines de celles de l'Homme que la réponse du Rat. De plus, les résultats obtenus chez le Rat sont fréquemment contradictoires (Laugier et Sarles, 1977 ; Korsten, Seitz et Hodes, 1981). Des études préalables faites dans notre laboratoire avaient montré que chez des chiens ou des hommes alcooliques, une injection intraveineuse d'éthanol inhibait la sécrétion pancréatique et que cette inhibition était supprimée dans les deux espèces et, au moins chez le chien, inversée en stimulation par la consommation chronique d'alcool (alcoolisme) (Sarles, 1977). Demol *et al.* (1985) ont confirmé l'inhibition alcool-induite des sujets non alcooliques. Une perfusion intraveineuse de 300 mg/kg d'alcool, suivie par 3 mg/kg/min pendant deux heures, n'affecte pas la durée de l'activité motrice interdigestive gastrointestinale mais stimule la sécrétion gastrique et inhibe le débit d'amylase.

L'action de l'éthanol sur la sécrétion pancréatique est, au moins en partie, transmise par des mécanismes cholinergiques. Chez le chien non anesthésié (Kubota, Magee et Sarles, 1983), une perfusion intraveineuse de 1 g/kg d'éthanol sur une infusion de sécrétine inhibe d'abord tous les paramètres de la sécrétion pancréatique, surtout la sécrétion de protéines, puis au bout d'une heure, les stimule. Si du bethanechol (200 g/kg/h) est ajouté à la sécrétine, la perfusion d'éthanol inhibe significativement la sécrétion de protéines induite par le bethanechol. Par contre, aucun effet de l'éthanol n'est observé si celui-ci est perfusé sur un fond de 50 µg/kg/h de céruléine, prouvant que l'éthanol agit par la voie de récepteurs muscariniques, mais non pas de récepteurs à la CCK. Chez les mêmes chiens (Noël-Jorand et Sarles, 1983), l'injection aiguë intraveineuse de faibles doses d'éthanol sur un fond de sécrétine augmente la sécrétion de protéines, d'eau et de bicarbonate. Par contre, des doses supérieures inhibent significativement les mêmes paramètres. Une perfusion prolongée d'éthanol, causant une éthanolémie stable, diminue d'abord puis stimule la sécrétion pancréatique. Un retour spontané aux valeurs basales avant perfusion est observé, alors même que les taux d'alcoolémie restent élevés. Le pentholinium, un ganglioplégique nicotinique, n'abolit pas la stimulation alcool-induite d'eau et de bicarbonate, mais abolit la stimulation alcool-induite de protéines et l'inhibition de protéines, d'eau et de bicarbonate. L'atropine abolit toutes les actions d'éthanol. *En conséquence, il existe deux réponses du pancréas exocrine à l'éthanol : inhibition et stimulation qui coexistent chez le même animal et ont des sensibilités différentes au taux sanguin d'éthanol.* Ces réponses nécessitent l'intégrité des nerfs vagues et de récepteurs muscariniques et nicotiniques. Nous avons montré, dans des travaux plus anciens, que chez le chien alcoolique chronique (recevant 2 g/kg d'éthanol par jour pendant un an), l'effet inhibiteur induit par l'alcool disparaissait, démasquant l'intensité de la stimulation alcool-induite toujours sensible à l'atropine mais alors résistante aux ganglioplégiques et à la vagotomie, ce qui tendrait à prouver que chez l'animal alcoolique chronique, l'effet de l'éthanol porte sur le ganglion cholinergique intrapancréatique (Sarles, Laugier et Boustière, 1983).

D'autres phénomènes inhibiteurs sensibles à l'éthanol intraveineux disparaissent chez l'animal alcoolique chronique : chez le chien non alcoolique, l'administration orale d'alcool diminue la concentration et le débit de bicarbonate et augmente la concentration mais pas le débit de protéines en réponse à un repas solide. Chez les chiens alcooliques depuis au moins un an, la réponse sécrétoire au repas est diminuée, comparée aux animaux non traités. Chez les mêmes animaux, l'alcool ajouté au repas n'inhibe plus la sécrétion de protéines en réponse à ce repas, mais l'augmente (Roblès Diaz, Devaux et Sarles, 1985).

Chez les chiens non alcooliques, la sécrétion exocrine en réponse à la céruléine, mais ni à l'urécholine, ni à la sécrétine, est augmentée par l'atropine aux doses de 5 à 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$. Des doses plus élevées d'atropine n'ont pas cet effet. Ceci suggère l'existence d'une inhibition induite par la céruléine et bloquée par l'atropine (sécrétion de peptide pancréatique ?). Chez les chiens alcooliques, l'atropine n'augmente plus la sécrétion stimulée par la céruléine, ce qui suggère que le mécanisme muscarinique inhibiteur dépendant de la céruléine est supprimé par la consommation chronique d'alcool (Schmidt *et al.*, 1982).

Ces expériences suggèrent que les modifications de la sécrétion protéique induites par l'alcool sont transmises par l'acétylcholine et que leur augmentation chez les chiens ou hommes alcooliques est due à la disparition des différents réflexes inhibiteurs alcoolo-induits. Le fait que la stimulation protéique par l'alcool observée chez les alcooliques chroniques n'est plus supprimée ni par la vagotomie, ni par les ganglioplégiques, permet de supposer l'existence, dans ces conditions, d'une libération accrue d'acétylcholine (tonus cholinergique) par les ganglions intrapancréatiques du nerf vague. Ceci est en accord avec le fait que la réponse sécrétoire pancréatique à la stimulation vagale par le 2-deoxy-D-glucose n'est pas différente chez les chiens, qu'ils soient ou non alcooliques (Schmidt *et al.*, 1984).

Une autre hypothèse pour expliquer l'hypersécrétion de protéines a été suggérée par Singh (1983) travaillant chez le Rat : les rats sont nourris soit avec un régime de type Lieber-De Carli contenant 5 % en poids d'éthanol, soit avec un régime de Lieber-De Carli isocalorique, soit enfin avec un régime standard sans alcool. L'ingestion moyenne d'alcool était de 9 à 11 g/j/kg. Après 6, 12 et 18 mois, la sécrétion pancréatique a été mesurée *in vitro*. Dans le groupe à l'alcool, la sécrétion basale de trypsinogène et de chymotrypsinogène était augmentée après 6, 12 et 18 mois. La sécrétion basale d'amylase était augmentée et la sécrétion d'inhibiteurs sécrétoires de trypsine diminuée à 12 et 18 mois. A 12 mois, l'ED₅₀ de betanechol était augmenté. Ceci est interprété comme traduisant une modification de la membrane de la cellule acineuse par la consommation chronique d'éthanol. Mais on peut également supposer que dans ce modèle l'alcool agit par l'intermédiaire du système nerveux : on sait en effet que les lobules pancréatiques isolés contiennent des terminaisons nerveuses et des ganglions susceptibles de libérer de l'acétylcholine (Gallagher, Sankaran et Williams, 1981).

L'alcool peut aussi agir sur le couplage stimulus sécrétion : l'éthanol ne modifie pas l'attachement du VIP à la cellule pancréatique acineuse mais potentialise son effet et celui de la sécrétine sur l'activité adénylate-cyclase et adénosine 3'5'-monophosphate (Uhlemann, Robberecht et Gardner, 1979).

Une autre action possible de la consommation chronique d'éthanol sur la sécrétion pancréatique a été suggérée par des expériences montrant que la sécrétine ne stimule pas la sécrétion pancréatique chez le chien non alcoolique mais la stimule dans une relation dose-dépendante chez l'animal alcoolique chronique (Schmidt, Sarles et Devaux, 1982).

c5) *Action de l'éthanol sur le contrôle hormonal de la sécrétion pancréatique.*

— L'alcool pourrait aussi agir sur la sécrétion pancréatique en modifiant la libération d'hormones gastrointestinales. Chez le Rat, l'alcool intragastrique multiplie par 15 la libération de cholécystokinine dans le sérum, mais l'inhibiteur de trypsine du soja la multiplie par 30 (Liddle, Goldfine et Williams, 1984). Chez le Chien (Nishiwaki, Lee et Chey, 1984), l'injection intraduodénale d'éthanol n'a aucune action significative sur la concentration sérique de sécrétine. Chez les volontaires humains sains, l'injection d'éthanol ne modifie pas les taux sanguins de CCK ou de PP (Fried *et al.*, 1984). Ces divers articles confirment des données plus anciennes (Sarles, Laugier et Boustière, 1983) montrant que l'éthanol n'agit probablement pas, ou tout au moins peu, par l'intermédiaire du contrôle hormonal de la sécrétion.

c6) *En conclusion*, chez l'Homme comme chez le Chien, la consommation chronique d'alcool :

- (1) augmente la sécrétion d'enzymes probablement par un mécanisme cholinergique ;
- (2) diminue le pH, la sécrétion de bicarbonate et de citrate ;
- (3) modifie les concentrations relatives d'enzymes protéiques et d'inhibiteurs trypsiques ;
- (4) comme seulement un nombre limité d'alcooliques chroniques développeront une pancréatite chronique, ces modifications doivent jouer un rôle dans la pathogénie des pancréatites chroniques calcifiantes alcooliques, mais sont insuffisantes à produire une action par elles seules. Nous suggérons une prédisposition peut-être congénitale, à la toxicité de l'alcool. Celle-ci pourrait être la sécrétion diminuée de la forme moléculaire active de PSP.

2) *Pancréatites tropicales.*

Ces cas sont caractérisés par leur début précoce dans la vie, en général autour de l'âge de 10 ans, et par un nombre à peu près égal de malades masculins et féminins (Sarles, Laugier et Boustière, 1983). On sait très peu de choses sur la pathogénie de la pancréatite chronique tropicale. On a récemment montré que la composition des calculs pancréatiques provenant de malades indiens atteints de la maladie et de malades français atteints de pancréatite calcifiante alcoolique ou idiopathique était identique (De Caro *et al.*, 1985).

La pancréatite tropicale a été attribuée au kwashiorkor (carence protéique de l'enfant) ou au kwashiorkor récidivant ou à la consommation de manioc (Sarles, Laugier et Boustière, 1983). Dans une étude récente réalisée en Côte d'Ivoire, nous avons montré que dans ce pays, la PCC était rare et généralement associée à une forte consommation d'alcool, alors que la consommation de manioc et le kwashiorkor de l'enfant étaient fréquents. Ceci tend à prouver que ni le kwashiorkor, ni la consommation de manioc ne sont des facteurs responsables de la mala-

die (Sarles *et al.*, 1984). En Amérique Latine, les données de Dani et Nogueira au Brésil (Dani et Nogueira, 1976) ont été confirmées à Mexico (Uscanga, Roblès Diaz et Sarles, 1985) : si le plus grand nombre de cas de PCC est dû à l'alcool, un petit groupe de cas non alcooliques est observé chez le jeune et pourrait être en relation avec la malnutrition.

Comme ni le kwashiorkor, ni le manioc ne jouent un rôle évident, et comme la pancréatite tropicale est observée dans une population où la consommation de protéines est basse et la consommation de graisses très basse, il existe un rôle possible pour des régimes insuffisants en graisses dont nous avons déjà montré la toxicité sur le pancréas (Durbec et Sarles, 1978). On peut également envisager une modification sécrétoire héritée, mais non pas génétique, transmise par les mères mal nourries. Nous avons en effet montré que de jeunes rats, nés de mères mal nourries (régime comportant 9 % de caséine en poids) avaient dans leur pancréas un taux plus élevé des différents enzymes sécrétoires que de jeunes rats nés de mères bien nourries (régime à 18 % de caséine), et que ces modifications persistaient plusieurs mois après le sevrage (Sarles *et al.*, 1986).

Comme pour la pancréatite alcoolique, il faut souligner que sur de très nombreux enfants exposés à des conditions nutritionnelles identiques, seulement un petit nombre développera une PCC. Ainsi, là encore, l'existence d'une prédisposition est possible.

Conclusion.

Les pancréatites nutritionnelles, qu'il s'agisse de la pancréatite alcoolique observée essentiellement chez des sujets ayant un régime riche en alcool, en protéides et en lipides, ou de la pancréatite tropicale observée chez des enfants nés dans un milieu où la carence protéique est certaine et la carence lipidique considérable, ont des lésions communes correspondant à ce que nous appelons la pancréatite chronique calcifiante. Cette affection est en réalité une lithiase. Le mécanisme de la lithogénèse, commun à toutes les formes étiologiques de la maladie, repose essentiellement sur la sursaturation en carbonate de calcium du suc pancréatique et sur la prévention de la cristallisation du calcium par une protéine particulière, la PSP, dont le taux n'est modifié ni par l'alcool, ni par la carence protéique, mais est constamment abaissé, peut être génétiquement, dans la pancréatite chronique calcifiante nutritionnelle ou d'autre origine. La consommation d'alcool ou les conditions nutritionnelles observées dans certains pays des tropiques doivent donc agir sur d'autres facteurs lithogènes. Le mécanisme d'action de la consommation d'alcool est partiellement connu et comporte en particulier une action de l'éthanol sur des récepteurs cholinergiques. Rien n'est connu sur la pancréatite tropicale.

Rapport présenté aux Journées Ingestion, Digestion, Absorption de l'Association française de Nutrition, Marseille, 5-6 décembre 1985.

*Reçu en octobre 1986.
Accepté en février 1987.*

Références

- AHO H. J., PUTZKE H. P., NEVALAINEN T. J., LOBEL D., ELLINIEMI L. J., DUMMLER W., SUONPAA A. K., TESSENOW W., 1983. Immunohistochemical localization of trypsinogen and trypsin in acute and chronic pancreatitis. *Digestion*, **27**, 21-28.
- ANDERSEN B. N., DEMOL P., TREFFOT M. J., SARLES H., 1980. The effect of acetaldehyde on pancreatic and gastric secretion. *Scand. J. Gastroenterol.*, **15**, 805-809.
- BOUSTIÈRE C., SARLES H., LOHSE J., DURBEC J. C., SAHEL J., 1985. Citrate and calcium secretion in the pure human pancreatic juice of alcoholic and nonalcoholic men and of chronic pancreatitis patients. *Digestion*, **32**, 1-9.
- BOYD E. J. S., CLARK G., DUNBAR J., WORMSLEY K. G., 1985. Pancreatic enzyme synthesis in pancreatic disease. *Scand. J. Gastroenterol.*, **20**, 734-740.
- BRADLEY E. L., 1982. Pancreatic duct pressure in chronic pancreatitis. *Amer. J. Surg.*, **177**, 313-316.
- CLAIN J. E., BARBEZAT G. O., MARKS I. N., 1981. Exocrine pancreatic enzyme and calcium secretion in health and pancreatitis. *Gut*, **22**, 355-358.
- CLÉMENTE F., ESTIVAL A., DURAND S., RIBET A., 1984. Biochemical events in rat pancreatic cells in acute and chronic alcohol intoxications, 111-115. In *Pancreatitis, concepts and classification*, K. E. GYR, M. V. SINGER, H. SARLES, Elsevier Sci. Publ.
- DANI R., NOGUIERA C. E., 1976. Chronische kalzifizierende Pankreatitis in Brasilien. Eine Analyse von 92 Fallen. *Leber Magen Darm*, **6**, 272-275.
- DE CARO A., LOHSE J., SARLES H., 1979. Characterization of a protein isolated from pancreatic calculi of men suffering from chronic calcifying pancreatitis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **87**, 1176-1182.
- DE CARO A., MULTIGNER L., PITCHUMONI C. S., GEEVARGHESE P. J., SARLES H., 1985. Identification of the pancreatic stone protein in stones from tropical indian pancreatitis. *Gastroenterology*, **88**, 1360.
- DEMOL P., ANDERSEN B. N., SARLES H., 1980. Chronic ethanol. Consumption and exocrine pancreatic response to ethanol and acetaldehyde in the rat. *Digestion*, **20**, 85-94.
- DEMOL P., SINGER M. V., HOTZ J., EYSSELEIN V., GOEBELL H., 1985. Different actions of intravenous ethanol on basal (interdigestive) secretion of gastric acid, pancreatic enzymes and bile acids and gastrointestinal motility in man. *Alcohol Alcohol*, **20**, 19-26.
- DONG P. K., BELLANGER G., LÉGER L., 1972. Mécanismes de formation des calculs pancréatiques. *J. Chir.*, **103**, 119-126.
- DURBEC J. P., SARLES H., 1978. Multicenter survey of the etiology of pancreatic diseases. Relationship between the relative risk of developing chronic pancreatitis and alcohol protein and lipid consumption. *Digestion*, **18**, 337-350.
- FRIED G. M., OGDEN W. D., ZHU X. G., GREELEY G. H., THOMPSON J. C., 1984. Effect of alcohol on the release of cholecystokinin and pancreatic enzyme secretion. *Amer. J. Surg.*, **147**, 53-57.
- GALLAGHER S., SANKARAN H., WILLIAMS J. A., 1981. Mechanism of scorpion toxin-induced enzyme secretion in rat pancreas. *Gastroenterology*, **80**, 970-973.
- GIORGI D., BERNARD J. P., DE CARO A., MULTIGNER L., LAPOINTE R., SARLES H., DAGORN J. C., 1985. Pancreatic stone protein. I. Evidence that it is encoded by a pancreatic messenger ribonucleic acid. *Gastroenterology*, **89**, 381-386.
- GROSS J., CARISON R. I., BRAUER A. W., MARGOLIES M. N., WARSHAW A. L., WANDS J. R., 1985. Isolation, characterisation, and distribution of an unusual pancreatic human secretory protein. *J. Clin. Invest.*, **76**, 2115-2126.
- GUY O., ROBLES-DIAZ G., ADRICH Z., SAHEL J., SARLES H., 1983. Protein content of precipitates present in pancreatic juice of alcoholic subjects and patients with chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, **84**, 102-107.
- GYR K. E., SINGER M. V., SARLES H., 1984. Pancreatitis. Concepts and classification. *Excerpta Med. Int. Congr. Series* 642.
- HARADA H., UEDA O., YASUOKA M., NAKAMURA T., HAYASHI T., KOBAYASHI T., KIMURA I., 1982. Scanning electron microscopic studies on protein plugs obtained from patients with chronic pancreatitis. *Gastroent. jap.*, **17**, 98-101.

- HARADA H., TAKEDA M., TANAKA J., MIKI H., OCHI K., KIMURA I., 1983. The fine structure of pancreatic stones as shown by scanning electron microscopy and X-ray probe microanalyser. *Gastroent. jap.*, **18**, 530-537.
- HAY D. I., MORENO E. C., SCHLESINGER T. H., 1979. Phosphoprotein-inhibitors of calcium phosphate precipitation from salivary secretion. *Inorg. Persp. Biol. med.*, **2**, 271-285.
- KENNEDY R. H., BOCKMAN D. E., GRIMAUD J. A., SARLES H., 1985. Evidence for increased permeability in chronic calcifying pancreatitis. *Digestion*, **32**, 191.
- KERN H. F., WARSHAW A. L., SCHEELE G. A., 1984. Fine structure of protein precipitations in acinar lumina of the normal human pancreas and in chronic pancreatitis, 101-105. In *Pancreatitis. Concepts and classification*, K. E. GYR, M. V. SINGER, H. SARLES. Elsevier Sci. Publ.
- KONISHI K., IZUMI R., KATO O., YAMAGUCHI A., MIYASAKI I., 1981. Experimentatad pancreato-lithiasis in the dog. *Surgery*, **89**, 687-691.
- KORSTEN M. H., SEITZ H., HODES S. F., 1981. Effect intravenous ethanol on pancreatic secretion in the conscious rat. *Dig. Dis. Sci.*, **26**, 790-795.
- KUBOTA K., MAGEE D. F., SARLES H., 1983. Biphasic action of intravenous ethanol on dog exocrine pancreatic secretion. *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 1116-1120.
- LAUGIER R., SARLES H., 1977. Effets de la consommation chronique d'alcool sur la sécrétion pancréatique exocrine du rat. Variations en fonction de la durée de consommation. *Gastro-entérol. clin. biol.*, **1**, 767-774.
- LECHÈNE DE LA PORTE P., DE CARO A., AMOURIC M., SARLES H., 1981. Localisation immunocytochimique de la protéine majoritaire des calculs pancréatiques humains. *Nouv. Presse méd.*, **10**, 3851.
- LECHÈNE DE LA PORTE P., DE CARO A., LAFONT H., SARLES H., 1986. Immunocytochemical localization of the pancreatic stone protein in the human digestive tract. *Pancreas*, **1**, 301-308.
- LIDDLE R. A., GOLDFINE I. D., WILLIAMS J. A., 1984. Bioassay of plasma cholecystokinin in rats : effects of food, trypsin inhibitor and alcohol. *Gastroenterology*, **87**, 542-549.
- LOHSE J., VÉRONÉ H. J., SARLES H., 1981. Studies on pancreatic stones. I. *In vitro* dissolution. *Digestion*, **21**, 125-132.
- MONTALTO G., LUSHER M., DE CARO A., MULTIGNER L., SARLES H., DELAAGE M., 1985. Analyse au moyen d'un anticorps monoclonal des composants du suc pancréatique humain apparentés à la protéine des calculs pancréatiques. *C. R. Acad. Sci. Paris, (Série III)*, **300**, 199-202.
- MONTALTO G., BONICEL J., MULTIGNER L., ROVERY M., SARLES H., DE CARO A., 1986. Partial amino acid sequence of human pancreatic stone protein, a novel pancreatic secretory protein. *Biochem. J.*, **238**, 227-231.
- MULTIGNER L., DE CARO A., LOMBARDO D., CAMPESE D., SARLES H., 1983. Pancreatic stone protein. A phosphoprotein which inhibits calcium carbonate precipitation from human pancreatic juice. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **110**, 69-74.
- MULTIGNER L., SARLES H., LOMBARDO D., DE CARO A., 1985. Pancreatic stone protein. II. Implication in stone formation during the course of chronic calcifying pancreatitis. *Gastroenterology*, **89**, 387-391.
- MULTIGNER L., DAUBON M., MONTALTO G., DE CARO A., ETIENNE J. P., SARLES H., 1986. Radiolucent pancreatid stone. *New England J. Méd.*, **248**.
- NAKAGAWA Y., ABRAM V., KERBY F. J., KAISER E. T., COE S. L., 1983. Purification and characterization of the principal inhibitor of calcium oxalate monohydrate crystal growth in human urines. *J. Biol. Chem.*, **258**, 12594-12600.
- NAKAMURA K., SARLES H., PAYAN H., 1972. Three-dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. *Gastroenterology*, **62**, 942-949.
- NAKAYAMA K., YAMADA M., HIRAYAMA C., 1980. The effects of ethanol on glycyl-prolyl dipeptidyl-aminopeptidase activity in the rat pancreas and liver. *Biochem. pharmacol.*, **29**, 3210-3211.
- NISHIWAKI H., LEE K. Y., CHEY W. Y., 1984. Effect of alcohol on plasma secretin concentration and pancreatic secretion in dogs. *Surgery*, **95**, 85-89.
- NOËL-JORAND M. C., SARLES H., 1983. Simultaneous mechanisms on exocrine pancreatic secretion initiated by alcohol in the conscious dog. *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 879-888.

- NORONHA M., SALGADINHO A., FERREIRA DE ALMEDIA M. J., DREILING D. A., BORDALO O., 1981a. Alcohol and the pancreas. I. Clinical associations and histopathology of minimal pancreatic inflammation. *Amer. J. Gastroenterol.*, **76**, 114-119.
- NORONHA M., BORDALO O., DREILING D. A., 1981b. Alcohol and the pancreas. II. Pancreatic morphology of advanced alcoholic pancreatitis. *Amer. J. Gastroenterol.*, **76**, 120-124.
- PAYAN H., SARLES H., DEMIRDJIAN M., GAUTHIER A. P., CROS R. C., DURBEC J. P., 1972. Study of the histological features of chronic pancreatitis by correspondence analysis. Identification of chronic calcifying pancreatitis as an entity. *Biomedicine*, **18**, 663-670.
- PROVANSAL-CHEYLAN M., LUSHER M., DE CARO A., MULTIGNER L., MONTALTO G., SARLES H., DELAAGE M., 1986. Monoclonal antibodies to pancreatic stone protein. Radioimmunoassay and immunological comparison with trypsin 1. *Biochimie*, **68**, 1109-1113.
- PROVANSAL-CHEYLAN M., SAHEL H., SARLES H., 1986. Estimation of PSP by radioimmunoassay using monoclonal antibodies in patients with chronic pancreatitis and controls. (Submitted to *Pancreas*.)
- RENNER I. G., RINDERKNECHT H., WISNER J. R., 1983. Pancreatic secretion after secretin and cholecystokinin stimulation in chronic alcoholics with and without cirrhosis. *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 1089-1093.
- ROBLÈS DIAZ G., DEVAUX M. A., SARLES H., 1985. Effect of acute and chronic oral administration of ethanol on canine exocrine pancreatic secretion. *Digestion*, **32**, 77-85.
- SAHEL J., CROS R. C., DURBEC J. P., SARLES H., BANK S., MARKS I. N., BETTARELLO A., DUARTE I., GUARITA D., MACHADO M., MOTT C., DANI R., NOGUEIRA C., GULLO L., LABO G., PRIORI P., 1985. Multicenter pathological study of chronic pancreatitis. Morphological regional variations and differences between chronic calcifying pancreatitis and obstructive pancreatitis. *Pancreas* (to be published).
- SAKAKIBARA A., OKUMURA N., HAYAKAWA T., KANZAKI M., 1982. Ultrastructural changes in the exocrine pancreas of experimental pancreatolithiasis in dogs. *Amer. J. Gastroenterol.*, **77**, 498-503.
- SARLES H., 1965. *Pancreatitis*. Symp. Marseille (1963). Karger Ed., Basel.
- SARLES H., 1977. Alcohol and the pancreas. In *Alcohol intoxication and withdrawal, IIIa. Biological aspects of ethanol*, M. M. GROSS ed., Plenum Press N. Y. *Advan. exp. Med. Biol.*, **85**, 429-448.
- SARLES H., DE CARO A., MULTIGNER L., MARTIN E., 1982. Giant pancreatic stones in teetotal women due to absence of the "Stone protein"? *Lancet*, **11**, 714-715.
- SARLES H., LAUGIER R., BOUSTIÈRE C., 1983. Pancreatic lithiasis. Alcoholic pancreatic pathogenesis, 189-212. In *Progress in Gastroenterology*, Vol. IV, G. B. JERZY GLASS, P. SHERLOCK, ed. Grune & Stratton Publ.
- SARLES H., SAUNIÈRE J. F., ATTIA Y., LOMBARDO A., D'RI YOMAN, MANLAN K., LAUGIER R., SAHEL J., 1984. Pancreatic function in children and chronic calcified pancreatitis in Ivory Cost. The tropical form of CCP is not due to kwashiorkor or cassava, 365-366. In *Pancreatitis, Concepts and classification*. K. E. GYR, M. V. SINGER, H. SARLES Eds, Elsevier Sci. Publ.
- SARLES H., LAHAIE R., DOLLET J. N., BECK B., MICHEL R., DERBY G., 1986. The effect of parental malnutrition on the enzyme content of the rat pancreas. (To be published in *Dig. Dis. Sci.*)
- SCHMIDT D. N., DEVAUX M. A., BIEDZINSKI T. M., SARLES H., 1982. Disappearance of an inhibitory factor of exocrine pancreas secretion in chronic alcoholic dogs. *Scand. J. Gastroenterol.*, **17**, 761-768.
- SCHMIDT D. N., JOHNSON C. D., DEVAUX M. A., SARLES H., 1984. Vagal influence on exocrine pancreas of alcohol-fed and of normal dogs. *Eur. J. Clin. Invest.*, **14**, 111-115.
- SCHMIDT D. N., SARLES H., DEVAUX M. A., 1982. Early increased pancreatic secretory capacity during alcohol adaptation in the dog. *Scand. J. Gastroenterol.*, **17**, 49-55.
- SINGH M., 1983. Effect of chronic ethanol feeding on pancreatic enzyme secretion in rats *in vitro*. *Dig. Dis. Sci.*, **28**, 117-123.
- STIGENDAL L., OLSSON R., 1984. Alcohol consumption pattern and serum lipids in alcoholic cirrhosis and pancreatitis. A comparative study. *Scand. J. Gastroenterol.*, **19**, 582-587.
- TASSO F., STEMMELIN N., SARLES H., CLOP J., 1973. Comparative morphometric study of the human pancreas in its normal state and in primary chronic calcifying pancreatitis. *Biomedicine*, **18**, 134-144.

- UHELMANN E. R., ROBBERECHT P., GARDNER J. D., 1979. Effets of alcohols on the action of VIP and secretin on acinar cells from guinea pig pancreas. *Gastroenterology*, **76**, 917-925.
- USCANGA L., ROBLÈS DIAZ G., SARLES H., 1985. Nutritional data and etiology of chronic pancreatitis in Mexico. *Dig. Dis. Sci.*, **30**, 110-113.
- VICECONTE G., 1983. Effects of ethanol on the sphincter of Oddi. An endoscopic manometric study. *Gut*, **24**, 20-27.
- WILSON J. S., BERNSTEIN L., McDONALD C., TAIT A., McNEIL D., PIROLA C., 1985. Diet and drinking habits in relation to the development of alcoholic pancreatitis. *Gut*, **26**, 882-887.
- YEN S., HSIEH C. C., MACMAHON B., 1982. Consumption of alcohol and tobacco and other risk factors for pancreatitis. *Amer. J. Epidemiol.*, **116**, 407-414.
-