



# Les études génétiques dans le contexte des Pancréatites héréditaires ou idiopathiques



Centre Hospitalier Régional  
Universitaire de Lille

Guy Lalau, Adrien Pagin

Service de Génopathies - Institut de Biochimie et Biologie Moléculaire

Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille

Les causes les plus fréquentes de pancréatite sont une consommation excessive d'alcool (80% des cas de pancréatite chronique et 40% des cas de pancréatite aiguë) ou une lithiase biliaire (40% des pancréatites aiguës).

Plus rarement, la cause est tumorale, traumatique, auto-immune, médicamenteuse, métabolique (hypercalcémie, hypertriglycéridémie).

Lorsqu'aucune cause n'est identifiée, la pancréatite est dite "idiopathique" et justifie la recherche d'une origine génétique. Il existe également des formes rares de pancréatite héréditaire associées à des anomalies génétiques.

## Quand rechercher une cause génétique ?

Les causes habituelles étant éliminées, une étude génétique, après consentement éclairé du patient, peut être proposée dans les cas suivants :

- patient ayant présenté au moins 2 poussées de pancréatite aiguë ou une pancréatite chronique ;
- patient déclarant une histoire familiale de pancréatite chez un apparenté au 1<sup>er</sup> ou au 2<sup>nd</sup> degré ou un antécédent familial de mucoviscidose ;
- patient présentant par ailleurs des manifestations cliniques évocatrices de mucoviscidose atypique (affection pulmonaire, polypose nasale, hypofertilité masculine).

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

## Les gènes responsables :

**PRSS1** (5% des cas) : gène du trypsinogène cationique, impliqué dans les pancréatites héréditaires, de transmission autosomique dominante avec pénétrance incomplète (90%).

Les premières manifestations cliniques apparaissent avant 20 ans ; l'évolution vers l'adénocarcinome, conséquence de l'inflammation du pancréas induite par les poussées itératives de pancréatite, est fréquente (>50% des sujets à l'âge de 75 ans).

Toutes les mutations n'ont pas la même pénétrance.

La pancréatite héréditaire est une affection rare (en France, en 2008, 200 cas répertoriés correspondant à 78 familles).

**SPINK1** (10 à 15% des cas), gène de l'inhibiteur de la trypsine. Les mutations, fréquentes dans la population générale (essentiellement p.Asn34Ser (N34S)), sont considérées comme jouant un rôle favorisant, d'effet plus ou moins marqué selon la mutation identifiée.

**CFTR** (20 à 30% des cas), gène responsable de la mucoviscidose et des pathologies du gène *CFTR* diagnostiquées à l'âge adulte (*CFTR*-Related disorders), incluant les pancréatites idiopathiques. La transmission est autosomique récessive, près de 2000 variations de séquence sont décrites. Les mutations peuvent être sévères (la plus fréquente est p.Phe508del (F508del)), modérées ou de pathogénicité encore inconnue. Dans les pancréatites, la fréquence d'identification d'une seule mutation *CFTR* est de 3 à 10 fois supérieure à celle de la population générale selon les études. 10 à 15% des patients sont hétérozygotes composites, associant 2 mutations situées sur des chromosomes différents.

**CTRC** (5% des cas), gène de la chymotrypsine C, aux mutations légèrement surreprésentées dans les pancréatites dites "idiopathiques" par rapport à la population générale.

## La stratégie d'étude :

Elle consiste en la recherche, par techniques de chromatographie haute performance et/ou de séquençage, des mutations les plus fréquemment identifiées dans les 4 gènes impliqués dans la pathologie (90% des mutations décrites).

Si une mutation est identifiée sur un gène, une étude plus complète est réalisée.

## Résultats :

Assez fréquemment, une seule mutation (généralement *CFTR* ou *SPINK1*) est identifiée ; cette mutation, qui ne devrait pas avoir d'effet pathogène par elle-même, est considérée favorisant l'apparition des troubles chez des patients présentant des anomalies morphologiques (pancréas divisum) ou consommant de l'alcool, même de façon modérée.

Dans environ 10% des cas, 2 gènes différents sont impliqués : les sujets sont dits "trans-hétérozygotes".

Même chez les patients présentant des troubles avant l'âge de 20 ans, aucune mutation n'est identifiée dans 45 à 60% des cas sur les 4 gènes étudiés de façon classique, ouvrant des perspectives sur l'implication d'autres gènes.

## Intérêt des études génétiques :

- Identifier la cause des symptômes ;
- Chez l'enfant, poser le diagnostic de pancréatite héréditaire et éviter d'autres investigations ;
- En cas de mutations du gène *CFTR* à l'état hétérozygote composite, reconnaître une forme atypique de mucoviscidose et offrir une prise en charge multidisciplinaire adaptée, avec notamment une Consultation d'Andrologie pour les individus de sexe masculin (risque d'hypofertilité) ;
- En cas de mutations sévères des gènes *CFTR* ou *PRSS1*, proposer une Consultation de Conseil Génétique en vue de l'extension des études génétiques familiales (les mutations sévères de *CFTR* sont considérées pour le diagnostic prénatal ou préimplantatoire si les deux parents sont porteurs hétérozygotes, la même proposition est plus controversée pour les mutations de *PRSS1* (espérance de vie peu réduite mais qualité de vie impactée) et doit faire l'objet d'une discussion préalable en Commission Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal).

## Suivi des patients :

*Aucun traitement n'a, à ce jour, fait la preuve de son efficacité pour réduire les poussées aiguës chez les patients atteints de pancréatite génétique.*

*Des précautions hygiéno-diététiques classiques sont préconisées : arrêt du tabac et de l'alcool pour réduire le risque d'inflammation et donc de cancer du pancréas.*

*Il n'existe pas de stratégie de consensus pour dépister précocement le cancer pancréatique chez les patients porteurs d'anomalies de *PRSS1*, davantage à risque.*

*Il est a priori inutile de proposer l'étude des gènes mentionnés ci-dessus chez les patients souffrant d'adénocarcinome pancréatique, sauf si l'apparition du cancer a été précédée d'épisodes de pancréatite avec un temps de latence de plusieurs années ou dizaines d'années.*

## Bibliographie :

C. Férec, O. Raguénès, R. Salomon, C. Roche, J. P. Bernard, M. Guillot, I. Quéré, C. Faure, B. Mercier, M. P. Audrézet, P. J. Guillausseau, C. Dupont, A. Munnich, J. D. Bignon, and L. Le Bodic, "Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis," *J. Med. Genet.*, vol. 36, no. 3, pp. 228–232, Mar. 1999.

V. Rebours, M.-C. Boutron-Ruault, M. Schnee, C. Férec, F. Maire, P. Hammel, P. Ruzsiewski, and P. Lévy, "Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 103, no. 1, pp. 111–119, Jan. 2008.\*

A. Boulling, C. Le Maréchal, P. Trouvé, O. Raguénès, J.-M. Chen, and C. Férec, "Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (*SPINK1*) gene," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 15, no. 9, pp. 936–942, Sep. 2007.

O. Király, A. Boulling, H. Witt, C. Le Maréchal, J.-M. Chen, J. Rosendahl, C. Battaglia, T. Wartmann, M. Sahin-Tóth, and C. Férec, "Signal peptide variants that impair secretion of pancreatic secretory trypsin inhibitor (*SPINK1*) cause autosomal dominant hereditary pancreatitis," *Hum. Mutat.*, vol. 28, no. 5, pp. 469–476, May 2007.

A. Boulling, C. Le Maréchal, P. Trouvé, O. Raguénès, J.-M. Chen, and C. Férec, "Functional analysis of pancreatitis-associated missense mutations in the pancreatic secretory trypsin inhibitor (*SPINK1*) gene," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 15, no. 9, pp. 936–942, Sep. 2007.

B. Steiner, J. Rosendahl, H. Witt, N. Teich, V. Keim, H.-U. Schulz, R. Pfützner, M. Lühr, T. M. Gress, R. Nickel, O. Landt, M. Koudova, M. Macek, A. Farre, T. Casals, M.-C. Desax, S. Gallati, M. Gomez-Lira, M. P. Audrezet, C. Férec, M. des Georges, M. Claustres, and K. Truninger, "Common *CFTR* haplotypes and susceptibility to chronic pancreatitis and congenital bilateral absence of the vas deferens," *Human Mutation*, vol. 32, no. 8, pp. 912–920, 2011.

E. Masson, J.-M. Chen, V. Scotet, C. Le Maréchal, and C. Férec, "Association of rare chymotrypsinogen C (*CTRC*) gene variations in patients with idiopathic chronic pancreatitis," *Hum. Genet.*, vol. 123, no. 1, pp. 83–91, Feb. 2008.