

Génétique des maladies du pancréas (hors tumeurs neuroendocrines)

➔ **Philippe Lévy**

(✉) Service de pancréatologie, Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif, DHU UNITY, Centre de référence des maladies rares du pancréas (Pancreatic RARE DISeases), Centre de référence européen des tumeurs neuroendocrines digestives et pancréatiques, Hôpital Beaujon, Faculté Denis Diderot, APHP, Clichy, France

E-mail : philippe.levy@aphp.fr

Objectifs pédagogiques

- Connaître les maladies pancréatiques inflammatoires ou tumorales de cause génétique (hors tumeurs neuroendocrines)
- Connaître les gènes impliqués
- Savoir qui tester
- Connaître les conséquences d'une altération génétique sur la prise en charge et le suivi

Mots-clés : pancréatite héréditaire, forme familiale d'adénocarcinome pancréatique, conseil génétique

Conflits d'intérêts

L'auteur est consultant irrégulier pour les laboratoires Mayoly Splindler, Allergan et Mylan. Il n'a aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article

Quelles sont les maladies pancréatiques inflammatoires ou tumorales de cause génétique (hors tumeurs neuroendocrine)

Théoriquement, toutes les maladies – pancréatiques ou non – ou presque, ont une base génétique. Par exemple, il est probable que la sévérité d'une pancréatite aiguë (PA) est sous-tendue non seulement par l'intensité de sa cause (quantité et durée d'alcool, durée du blocage d'un calcul dans l'ampoule) mais aussi par le polymorphisme génétique de la réponse inflammatoire. Il est tout aussi probable que la survenue d'un adénocarcinome (ADKP) dépend de la conjonction d'un terrain génétique particulier et de facteurs environnementaux, les seconds expliquant l'explosion de la fréquence de cette tumeur (X3 chez la femme et X2 chez l'homme en 30 ans !) [1].

Au-delà de ces généralités, une proportion plus ou moins importante de certaines maladies pancréatiques a une cause génétique prédominante sinon exclusive :

- certaines pancréatites aiguës et chroniques ;
- certains adénocarcinomes pancréatiques ;
- certaines tumeurs intracanales papillaires et mucineuses (TIPMP) ;
- rarement, les cystadénomes séreux qui peuvent s'intégrer dans l'exceptionnel syndrome de Von-Hippel Lindau dont nous ne reparlerons plus ici [2].

Nous ne traiterons pas ici les tumeurs neuroendocrines qui posent un

problème très différent ni des maladies exceptionnelles comme le syndrome de Schwachman, ce dernier s'intégrant dans une atteinte multiorgane.

Connaître les gènes impliqués

Pancréatites aiguës et chroniques (Tableau I)

Cinq gènes sont impliqués. Les mutations de ceux-ci peuvent interagir avec le fonctionnement des cellules acinaires ou des cellules ductulaires [3].

Le gène du trypsinogène cationique ou PRSS1

Il y a plusieurs formes de trypsinogène dans le pancréas, les plus abondants étant le trypsinogène cationique (PRSS1) et le trypsinogène anionique (PRSS2). Le trypsinogène est clivé en trypsine et peptide d'activation du trypsinogène. En situation normale, cette activation se fait dans le duodénum sous l'influence de l'entérokinase duodénale. La trypsine produite va activer toute la cascade des autres enzymes pancréatiques.

Il existe de nombreux mécanismes qui protègent contre l'activation inappropriée de la trypsine au sein de la cellule acinaire et dans le pancréas :

- séparation au sein de la cellule acinaire du trafic des granules de zymogènes contenant le trypsinogène de celui des lysosomes contenant la cathepsine qui a le pouvoir d'activer la trypsine ;
- auto-destruction par la trypsine elle-même ;

Tableau I. Corrélations génotype/phénotype

Génotype ou variants	Phénotype
PRSS1	Pancréatite héréditaire
PRSS1/autre mutation	Pancréatite héréditaire aggravée
CFTR ^{sev} / CFTR ^{sev}	Mucoviscidose
CFTR ^{sev} /CFTR ^{mod}	Mucoviscidose incomplète
SPINK1/SPINK1	Pancréatite héréditaire
CFTR [*] /SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CTRC/SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CASR+/alcool	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CASR-/SPINK1	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques
CASR-/CFTR [*]	Pancréatites aiguës récurrentes ou chroniques

PRSS1 : trypsino-gène cationique ; CFTR^{sev} : mutation sévère du gène CFTR ; CFTR^{mod} : mutation non sévère du gène CFTR ; CFTR^{*} : n'importe quelle mutation du gène CFTR ; SPINK1 : Serin Protease INhibitor Kazals type 1 ; CTRC : chymotrypsino-gène C ; CASR+ : mutation gain de fonction du gène du récepteur du calcium. CASR- : mutation perte de fonction du gène CASR.

- destruction de la trypsine par la chymotrypsine C (CTRC) ;
- inhibition de la trypsine par l'inhibiteur de Kazal 1 codé par le gène SPINK1 ;
- flux permanent dans les canaux pancréatiques, etc.

Les mutations délétères portées par le gène PRSS1 aboutissent à l'absence de clivage de la trypsine par elle-même ou par le CTRC et donc à un emballement de son activité.

Les mutations délétères du gène PRSS1 sont nombreuses. Elles se transmettent sur un mode autosomique dominant avec une pénétrance supérieure à 90 % [4]. Ainsi, environ une personne sur deux dans la famille est atteinte, toutes générations confondues. Il existe un « foyer » de pancréatite chronique héréditaire liée aux mutations du gène PRSS1 en Vendée ce qui a permis l'identification du gène par les équipes de Louis Le Bodic et Claude Férec [5].

Le gène du Serin Protease INhibitor Kazals type 1

Certaines mutations du gène SPINK1 aboutissent à une diminution de la dégradation de la trypsine. Ces mutations sont présentes chez environ 1 % de la population générale. C'est un gène facilitateur qui augmente le risque de pancréatite. Il est nécessaire qu'un autre facteur soit associé (double mutation du gène SPINK 1 (hétérozygote composite), mutation d'un autre gène (trans-hétérozygotie (ex. : CFTR))

ou environnemental). Il peut n'y avoir aucun antécédent familial. Les porteurs de mutations du gène SPINK1 ont un risque de l'ordre de 1 % de développer une pancréatite [6].

Les mutations du gène SPINK1 sont impliquées dans ce que l'on appelait auparavant la pancréatite tropicale particulièrement fréquente en Inde du Sud Est ou en Afrique de l'Est. Il semble que ces mutations soient très prévalentes dans la population indienne tamoule.

Le gène CFTR

Les mutations de ce gène sont responsables de la mucoviscidose. Plus de 2 000 mutations de ce gène sont connues ayant des conséquences fonctionnelles de sévérité variée. Les mutations sont groupées en 5 classes selon les modifications induites sur le canal chlore CFTR, les classes I à III étant les plus sévères. Les mutations se transmettent sur un mode autosomique récessif. La maladie est présente uniquement dans une fratrie et un enfant sur 4 de cette fratrie a statistiquement le même équipement génétique. Il n'y a donc aucun antécédent familial notable au-delà de la cellule familiale considérée.

Environ 4 % de la population générale est porteur d'au moins une mutation du gène CFTR. L'interprétation des résultats génétiques doit tenir compte de ce fait (risque de dépistage par hasard d'une mutation n'ayant pas de rapport avec la pancréatite).

La présence de deux mutations sévères sur chaque chromosome aboutit à la mucoviscidose. Rappelons que les enfants mucoviscidosiques naissent le plus souvent avec un pancréas détruit et une insuffisance pancréatique exocrine totale dès la naissance concourant à leur dénutrition. En présence de mutations moins sévères ou de mutations hétérozygotes, la fonction pancréatique exocrine peut être préservée, mais il existe alors un risque de pancréatite aiguë récidivante.

Les mutations du gène CFTR altèrent le fonctionnement des cellules ductulaires et aboutissent à une viscosité accrue de la sécrétion pancréatique exocrine.

Le gène CTRC

La chymotrypsine C participe à la destruction de la trypsine après son auto-activation. Les mutations du gène CTRC aboutissent à une perte de fonction. Ces mutations sont trouvées chez 4 à 30 % des malades ayant une pancréatite chronique [6]. Chez les hétérozygotes, le risque de pancréatite serait multiplié par 5 à 10 fois. Les mutations du gène CTRC pourraient agir en conjonction avec d'autres mutations portant sur d'autres gènes de susceptibilité, notamment CFTR, PRSS1 et SPINK1.

Le gène CASR

Le gène codant pour un récepteur du calcium (CASR) est impliqué dans l'hypercalcémie hypocalciurie familiale bénigne. Certaines mutations sont associées à une perte de fonction et, conjointement à des variants des gènes SPINK1 ou CFTR, pourraient expliquer certaines pancréatites. Inversement, des mutations de CASR associées à des gains de fonction pourraient favoriser les pancréatites alcooliques [3]. Le rôle de ce gène mérite donc encore d'être éclairci.

Cas particulier de la pancréatite d'origine alcool-tabagique

Moins de 5 % des patients ayant une consommation excessive et chronique d'alcool développent une PA ou une PC. On a longtemps cherché les facteurs favorisant cette émergence. Des hypothèses fondées sur la nature et le mode de prise de l'alcool, ou sur la nutrition ne sont pas très convaincantes et la piste d'une prédisposition génétique a été explorée. Récemment, l'allèle T de

la Claudin 2 a été isolé avec une prévalence élevée chez les patients ayant à la fois une consommation excessive d'alcool et une PC (48 %) *versus* 26 % dans la population témoin [7]. Ce gène est porté par le chromosome X. Chez les femmes, il faut une mutation homozygote pour que la maladie s'exprime ce qui pourrait expliquer la moindre prévalence de la PC. Normalement, la Claudin 2 est exprimée à un niveau faible dans les cellules canalaire. Sur les pièces de pancréatectomie pour PC, la Claudin 2 est exprimée de façon plus importante et ectopique dans les cellules acinaires chez les malades porteurs de ce variant. Le rôle de ce gène n'est pas éclairci, mais il pourrait expliquer tout ou partie de ce qu'on appelle la « sensibilité » ou la susceptibilité particulière du pancréas chez certains buveurs excessifs.

L'adénocarcinome pancréatique

(Tableau II)

Environ 5 à 10 % des adénocarcinomes pancréatiques (ADKP) sont d'origine génétique. Leur identification est importante car la mise en évidence d'une mutation peut aboutir d'une part à un dépistage familial, d'autre part à l'indication préférentielle de certains traitements comme les sels de platine ou les inhibiteurs de PARP (en cas de mutation BRCA 1 ou 2). Cependant, même dans les familles où l'examen de l'arbre généalogique suffit

à se convaincre de la présence d'une mutation délétère, celle-ci n'est mise en évidence que dans 15-20 % des cas, avec nos moyens actuels [8]. Rappelons aussi que la PC héréditaire (cf. infra) est un facteur de risque majeur d'ADKP [9].

Les ADKP pancréatiques familiaux (CaPaFa) peuvent survenir dans deux contextes différents :

- une forme syndromique où l'ADKP n'est qu'une des localisations tumorales ;
- une forme non syndromique dans laquelle seuls des ADKP sont présents dans la famille. Dans ce dernier cas, un cancer pancréatique familial se définit par la présence de deux ADKP reliés au premier degré ou trois ADKP quel que soit le lien. Rappelons qu'un frère et une sœur sont apparentés au SECOND degré et non pas au premier. L'âge de survenue ne fait pas partie de la définition, même si le développement d'un ADKP avant l'âge de 50 ans augmente la suspicion.

C'est dire l'importance d'un interrogatoire proactif à la recherche systématique d'antécédents familiaux qui pourraient suggérer une forme syndromique ou non de CaPaFa. Nul doute qu'un malade pourrait omettre en toute bonne foi la présence de plusieurs cancers du sein dans sa famille alors que l'on vient de lui annoncer le diagnostic d'ADKP.

Mutations des gènes BRCA 1 et 2

L'association des mutations BRCA aux CaPaFa est la mieux connue. Ces mutations, transmises sur un mode autosomique dominante, prédisposent aux cancers du sein et de l'ovaire et augmentent le risque d'ADKP d'un facteur 2 à 10 en fonction de l'âge de survenue. La présence d'au moins un ADKP au sein d'une famille BRCA 1/2 augmente encore le risque d'ADKP chez les apparentés. Le risque absolu d'ADKP à 70 ans est de l'ordre de 2 à 10 % et, réciproquement, les mutations BRCA expliquent environ 5 à 20 % des CaPaFa. Ces mutations sont particulièrement fréquentes chez les Juifs Ashkénazes [10]. L'ADKP est parfois le seul cancer atteignant une famille BRCA.

Mutations du gène p16/CDKN2A

Ces mutations sont responsables du syndrome FAMMM (familial atypical multiple mole melanoma) prédisposant aux mélanomes multiples.

Elles se transmettent sur un mode autosomique dominant à pénétrance variable. Le risque relatif d'ADKP est de 10 à 25 et le risque absolu à 70 ans est de 5-25 %. Les mutations de ce gène sont trouvées dans 2-3 % des familles CaPaFa [8].

Mutations du gène STK11

Ce gène est responsable du syndrome de Peutz-Jeghers. Ces mutations, transmises sur un mode autosomique dominant seraient associées au plus haut risque relatif d'ADKP (132 fois) avec un risque absolu de 36 % à 65 ans. Ces chiffres méritent confirmation [11].

Autres mutations

Le syndrome de Lynch, la polyposé adénomateuse familiale, le syndrome ataxie-télangiectasie et le syndrome de Li-Fraumeni sont associés à un surrisque d'ADKP. Le syndrome ataxie-télangiectasie serait responsable de 4 % des CaPaFa. La recherche des mutations du gène ATM devrait donc faire partie du screening dans les familles à risque. Dans tous ces cas, le risque relatif et le risque absolu de développer un ADKP au long de la vie ne sont pas bien connus.

Tableau II. Risque de développer un adénocarcinome pancréatique (ADKP) en fonction de la prédisposition génétique

Syndrome	Gène(s)	Risque relatif	Risque d'ADKP à 70 ans (%)	% parmi les CaPaFa
2 apparentés au premier degré atteint d'ADKP	Inconnu	5-7	5-12	80-85
≥ 3 apparentés au premier degré atteint d'ADKP	Inconnu	32	40	
Cancers héréditaires du sein et de l'ovaire	BRCA1	2-4	3-4	1-5
	BRCA2	2-10	4-5	5-20
	PALB2, FANC-C/G	2-6	4-5	1-3
Pancréatite héréditaire	PRSS1	50-80	40-55	1-4
Mélanomes multiples héréditaires (FAMMM)	p16/CDKN2A	10-25	5-25	2-3
Peutz-Jeghers	LKB1/STK11	100-130	30-40	1-3
Lynch	hMLH1, hMSH2, hMSH6, PMS1/2	4-8	3-5	1-3

CaPaFa : Cancers pancréatiques familiaux

Particularités des maladies pancréatiques génétiques

Pancréatites

Liées aux mutations du gène *PRSS1* ou *SPINK1*

Les PC héréditaires liées à ces deux mutations ont une histoire naturelle très proche, y compris le risque de cancer et comparable avec celle de la PC alcoolique en dehors d'un début beaucoup plus précoce [4](Muller *et al.* JFHOD 2017).

Les premiers symptômes débutent généralement vers 9-10 ans. Un retard diagnostique moyen de 9 ans est noté, y compris dans les familles où la maladie est bien connue ! Les symptômes ou complications suivantes sont notées :

- douleurs pancréatiques (83 %),
- pancréatite aiguë (69 %),
- au moins un pseudokyste (23 %),
- cholestase par compression de la voie biliaire principale (3 %),
- calcifications pancréatiques (61 %),
- insuffisance pancréatique exocrine (34 %, âge médian de survenue : 29 ans),
- diabète (26 %, âge médian d'apparition : 38 ans),
- adénocarcinome pancréatique (5 %, l'âge médian de 55 ans).

Aucune différence dans les données cliniques et morphologiques n'apparaît selon le statut génétique.

Le risque cumulé d'ADKP à 50 et 75 ans est respectivement de 11 % et 49 % pour les hommes et 8 % et 55 % pour les femmes [9]. Le tabagisme et le diabète sucré sont les principaux facteurs de risque associés [9]. Ces chiffres plus élevés que pour la PC alcoolique [12] s'expliquent sans doute par une durée plus longue d'exposition au risque. La recommandation de ne pas fumer est impérative chez un porteur de mutation du gène *PRSS1*.

Malgré ce risque élevé d'ADKP, l'espérance de vie de ces malades est identique à celle de la population générale sans doute en raison d'une hygiène de vie meilleure excluant la consommation d'alcool [13]. Cette notion essentielle doit être portée à la connaissance des malades notamment lorsqu'ils doivent négocier, par exemple, des assurances d'emprunt.

Liées aux mutations du gène *CFTR*

Les mutations du gène *CFTR* sont responsables de la moitié des pancréatites de cause non évidente dont le début survient avant l'âge de 35 ans [14]. L'expression de la maladie est extrêmement protéiforme et dépend du type plus ou sévère de la mutation et de facteurs environnementaux. L'histoire naturelle de la PC liée aux mutations *CFTR* est mal connue.

L'association à d'autres manifestations de la mucoviscidose +/- atténuées est possible et ces dernières doivent être cherchées proactivement car elles peuvent d'une part orienter le diagnostic, d'autre part nécessiter une prise en charge spécifique. Citons la stérilité masculine par agénésie des canaux déférents, la polyposé nasale, une bronchopathie chronique.

Le risque de cancer sur PC liée à une mutation du gène *CFTR* n'est pas démontré.

Parmi les facteurs qui peuvent moduler l'expression clinique des mutations *CFTR*, citons le *pancreas divisum*. Sa prévalence dans la population générale est d'environ 7 %. Il est avéré que le pancréas *divisum* seul n'est PAS une cause de PA récurrentes ou chroniques. En revanche, il est trouvé chez 47 % des patients ayant une PC rapportée à une mutation *CFTR* [15]. Ainsi, la viscosité augmentée du suc pancréatique induite par la mutation *CFTR* associée à un obstacle mécanique +/- important que constitue le *pancreas divisum* pourrait expliquer l'expression clinique de ces mutations chez certains patients et pas chez d'autres.

Adénocarcinome

L'ADKP familial est particulièrement fréquent dans les familles Juives Ashkénazes. Contrairement à d'autres cancers familiaux comme le syndrome de Lynch ou la polyposé colique familiale, l'âge de l'ADKP familial est certes inférieur à celui de l'ADKP sporadique mais beaucoup moins : 58-68 ans *versus* 61-78 ans [16]. Le pronostic ne semble pas très différent entre les formes familiales et les formes sporadiques. Cependant, dans les familles à risque, le risque de développer un ADKP est plus élevé (RR : 9,3) si au moins un cas est survenu avant l'âge de 50 ans [16]. Il semble exister un phénomène d'anticipation entre les générations (âge de survenue de plus en

plus jeune et pronostic plus sombre au fur et à mesure des générations) [17].

Les principaux facteurs de risque de survenue d'un ADKP familial sont le tabac, l'obésité et le diabète. La recommandation de ne pas fumer doit être impérative. La présence de kystes pancréatiques, *a fortiori* d'une tumeur intracanalair papillaire et mucineuse constitue un facteur de risque de cancérisation.

Dans les familles appartenant aux formes syndromiques sus cités (BRCA1 et 2, FAMMM, etc.), la présence d'au moins un ADKP dans la famille – en plus des autres manifestations syndromiques – pourrait augmenter sensiblement le risque d'ADKP chez tous les membres de la famille.

Savoir qui tester ?

Pancréatites

Le conseil génétique doit être effectué dans un centre ayant une expérience clinique multidisciplinaire qui peut englober les problèmes qui en résultent. Avant que les tests génétiques soient effectués, toutes les implications consécutives à la découverte des mutations dans les gènes impliqués doivent être discutées avec le patient. En outre, l'augmentation du risque de cancer pancréatique et les effets nocifs potentiels pour l'équilibre psychologique du patient, ses demandes financières (assurance-vie, assurance d'emprunt) et son emploi devraient être mis en avant. Le mode de communication des résultats doit être élaboré à l'avance par une équipe entraînée à cette problématique. Le consentement éclairé et signé est obligatoire.

Les indications pour la recherche des mutations *PRSS1*, *SPINK1*, *CFTR* et *CTRC* chez les patients **symptomatiques** doivent correspondre à une des conditions suivantes :

1. pancréatites aiguës récurrentes et inexpliquées avec antécédents familiaux ;
2. pancréatites chroniques inexpliquées avec antécédents familiaux ;
3. pancréatites chroniques inexpliquées ou épisodes inexpliqués de pancréatite aiguë sans antécédent familial après exclusion **soigneuse** des autres causes, surtout si les premières manifestations sont

survenues avant l'âge de 35 ans, *a fortiori* chez un enfant.

La détection d'une mutation pouvant expliciter une PA ou une PC permet d'éclairer le patient sur la pathogénie de sa maladie, lui offre une meilleure compréhension et une réponse claire à la question : pourquoi ? Dans quelques cas, notamment chez les adultes jeunes, cela permet de redresser un diagnostic abusif de PC alcoolique.

Dans les cas pédiatriques, la question est posée de faire ou non les tests génétiques après un seul épisode de PA s'il n'y a pas d'antécédent familial. Il faut méticuleusement écarter les causes pédiatriques spécifiques (malformation, traumatisme, médicament, etc.). Les pancréatites virales ne sont pas exceptionnelles chez l'enfant et ne récidivent pas. Pour ces raisons, il n'est pas souhaitable de faire un testing génétique après un seul épisode de PA en l'absence d'antécédent familial et de signes de PC.

La question est souvent posée de faire une recherche génétique dans la fratrie mineure d'un enfant symptomatique. La réponse est clairement **non** pour plusieurs raisons :

- selon leur âge, les enfants ne peuvent pas toujours être inclus dans le processus de prise de décision ;
- la connaissance de ces anomalies génétiques ne change rien à la prise en charge et peut avoir au contraire des conséquences délétères pour les démarches notamment financières ou sociales (cf. supra).

Diagnostic anténatal

La pénétrance de mutations héréditaires de PRSS1, seul gène dominant impliqué, est incomplète (de l'ordre de 93 %) [4]. De plus, les manifestations de la maladie sont très variables d'un individu à l'autre et d'une famille à l'autre avec un impact très différent sur la vie courante. Les autres gènes se transmettent sur un mode récessif ne faisant pas (ou très peu) courir de risque à la descendance. La présence d'une PC, même symptomatique, n'est en rien incompatible avec une vie normale ou presque normale. Dans ces conditions, aucun diagnostic anténatal ne doit être proposé. La PC héréditaire ne constitue pas une cause reconnue d'interruption thérapeutique de grossesse.

En revanche, si une mutation sévère du gène CFTR est mise en évidence, il peut être proposé un dépistage du (de la) conjoint(e) *avant conception* afin de s'assurer de l'absence d'une mutation sévère qui ferait courir le risque de mucoviscidose complète dans la descendance.

Adénocarcinome

Tout diagnostic d'un ADKP doit générer un **interrogatoire PROACTIF** concernant les antécédents familiaux. Par *proactif*, nous entendons que la question « Y-a-t'il eu des cancers dans la famille ? », ou, encore pire, « Y-a-t'il eu des maladies dans la famille ? », est notoirement insuffisante car un malade pourra en toute bonne foi « oublier » de signaler plusieurs cancers du sein qui lui semblaient sans rapport avec son affection.

Il faut donc questionner précisément le malade sur ses antécédents familiaux :

- de maladies pancréatiques, quelles qu'elles soient ;
- de cancers du côlon ;
- de cancers du sein, du corps de l'utérus ou des ovaires ;
- de mélanomes.

C'est à cette condition que des formes familiales pourront être mises en évidence et un dépistage familial mis en place. Ceci fait, si aucun syndrome n'est suspecté qui orienterait le screening génétique, tous les gènes impliqués doivent être testés.

Cependant, même dans les familles bien caractérisées par la présence de plusieurs cas familiaux, une mutation est mise en évidence dans moins de 20 % des cas. Ce chiffre devrait évoluer rapidement dans les prochaines années grâce aux progrès considérables du testing génétique secondaires à la mise au point de machines à séquençage rapide. Les mutations les plus souvent trouvées portent sur le gène ATM (taux de mutation : 2,4 %), BRCA1 (0-1 %) et BRCA2 (8 %-19 %). Les porteurs d'une mutation BRCA1/2 ont un risque modéré d'ADKP (risque relatif : 2-8, risque absolu : 2-17 %). Certaines mutations sont plus à risque notamment, 6174delT de BRCA2, fréquente dans la population juive Ashkénaze, y est détectée dans 13 % des cas et le risque relatif d'ADKP est de 12,8 [18].

Les conditions requises pour un testing génétique sont les personnes ayant :

- trois apparentés ayant un ADKP dont un relié au premier degré (rapportons que les frères et sœurs sont reliés au second degré) ;
- deux apparentés ayant un ADKP reliés au premier degré.

Connaître les conséquences d'une altération génétique sur la prise en charge et le suivi

Pancréatites

Outre l'intérêt d'expliquer à un malade l'origine de sa maladie et éventuellement de lui retirer « l'étiquette alcoolique » trop vite apposée, les conséquences de la connaissance d'une origine génétique d'une PC sont assez faibles. Il n'y a à ce jour aucune thérapie spécifique pour les PC héréditaires, en particulier pas de thérapie génique. En raison du risque de cancer très augmenté chez les fumeurs, le conseil de ne jamais fumer doit impérativement être donné et répété [9]. Il n'y a aucune donnée sur l'influence de la consommation d'alcool dans la population de PC héréditaire. Le bon sens veut – sans preuve – que l'on recommande la modération si ce n'est l'abstinence dans ce domaine.

Certains travaux suggèrent qu'un cocktail d'antioxydants pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fréquence et l'intensité des poussées douloureuses, notamment dans les PC génétiques. Une grande étude européenne teste cette hypothèse. Ce traitement peut être proposé chez les patients les plus symptomatiques.

Au cours de la PC alcoolique, le dépistage de l'ADKP n'est pas recommandé en raison de sa faible incidence et de la très grande difficulté à diagnostiquer un ADKP à un stade précoce au sein d'un pancréas très remanié et calcifié. Au cours de la PC héréditaire, il n'y a aucun travail démontrant l'efficacité d'un dépistage. L'incidence de l'ADKP – dans cette population limitée – qui augmente après l'âge de 40 ans et le niveau d'information des familles – qui génère des exigences particulières – nous fait déclencher une stratégie de dépistage annuel par une IRM avec diffusion à partir de la quarantaine.

Cette stratégie sera évaluée dans les prochaines années. Dans les formes calcifiées, l'échoendoscopie a peu d'intérêt car elle ne peut pas dépister un petit cancer dans un pancréas très remanié.

Adénocarcinomes

Il s'agit d'un sujet particulièrement vaste qui mériterait une mise au point à lui tout seul. Il y a plus de questions que de réponses fondées sur les preuves. Nous renvoyons les lecteurs désirant approfondir le sujet à plusieurs mises au point ou publications résumant l'opinion de consortium [8, 16].

Pour rester dans les limites qui nous ont été tracées, nous nous contenterons de poser les questions et de donner les réponses brèves et pragmatiques que nous leur avons apportées.

1. Chez qui l'ADKP doit-il être dépisté ? Il est recommandé de faire un dépistage chez les personnes dont le risque absolu de développer un ADKP dépasse 5 % ou avec un risque relatif supérieur à 5.
2. La découverte d'une mutation justifie-t-elle le testing génétique de tous les apparentés ? La réponse est OUI mais rappelons que cette situation n'est présente que dans 20 % des cas.
3. L'absence de mise en évidence d'une mutation exonère-t-elle un dépistage chez tous les apparentés dans une famille à risque ? Cette situation est la plus fréquente et la plus inconfortable car les apparentés ne peuvent pas être « classés » dans la catégorie à risque ou non à risque. Notre attitude est de proposer un dépistage à toute la famille dont les modalités sont explicitées ci-dessous.
4. Quand débiter le dépistage ? Il est recommandé de débiter le dépistage 10 ans avant l'âge du diagnostic d'ADKP le plus précoce dans la famille.
5. Quand arrêter le dépistage ? Il n'y a aucune recommandation à ce sujet. Le bon sens veut que l'on cesse lorsque le patient n'est plus en état d'être opéré. En tout état de cause, prolonger le dépistage au-delà de 80 ans paraît déraisonnable, même chez les patients en excellent état général.
6. Comment réaliser le dépistage ? L'IRM (avec ou sans sécrétine) et

l'échoendoscopie sont les procédures les plus sensibles pour dépister des lésions précancéreuses [8]. Le scanner est irradiant et moins sensible, un inconvénient quand le dépistage est commencé à un âge jeune. L'IRM doit être de qualité technique irréprochable comportant des clichés en coupes épaisses centrés sur le canal pancréatique principal et des séquences de diffusion. Ces critères de qualité bien rarement atteints doivent être exigés dans ce contexte. De même, l'échoendoscopiste doit être chevronné et connaître les signes parfois ténus qui doivent faire suspecter la présence de dysplasie au sein de la glande pancréatique. L'examen soigneux de toute la glande est nécessaire et la moindre lésion kystique doit être explorée et décrite.

En l'absence de toute lésion visible sur le bilan initial, un délai de un an entre deux examens de surveillance semble raisonnable bien que ceci ne soit pas démontré. En présence de lésions minimales (micro-kystes, micro TIPMP, hétérogénéité du parenchyme pancréatique), il est raisonnable de réaliser en alternance tous les six mois une pancréato-IRM et une échoendoscopie, chaque examen étant réalisé tous les ans. L'apparition d'une nouvelle lésion, même minime, impose un contrôle à trois mois. En présence de petites lésions solides visibles uniquement en échoendoscopie, un contrôle à trois mois maximum est nécessaire. La place de l'échoendoscopie de contraste pour caractériser ces microlésions solides n'est pas encore déterminée.

7. Quand doit-on décider d'une résection pancréatique préventive ? Il s'agit là d'une question redoutable sous-tendue par une réelle angoisse du côté patient comme du côté médical. Le choix est d'en faire trop (résection inappropriée) ou pas assez (laisser évoluer un cancer). Aucun consensus n'existe permettant de régler le problème. Le résultat « idéal » est de faire une pancréatectomie à un stade de dysplasie sévère. La présence de dysplasie uniquement de bas grade peut faire regretter de ne pas avoir attendu plus. La présence d'une tumeur invasive fait regretter de ne pas avoir opéré auparavant. La décision d'opérer dépend d'un ensemble de critères +/- objectifs

que sont l'âge du patient, la « lourdeur » de l'histoire familiale, les comorbidités, le type de chirurgie envisagé et enfin de la psychologie du patient qui peut redouter l'apparition d'un cancer mais aussi la lourdeur de la chirurgie et de ses conséquences. Ce type de chirurgie doit être associé à une morbi-mortalité minimale. Elle doit donc être décidée ET réalisée dans des centres experts ayant un volume important de malades.

Les lésions solides sans ambiguïté doivent être réséquées. La discussion est plus difficile pour les lésions solides visibles uniquement en échoendoscopie.

En présence d'une lésion évoquant une TIPMP, il semble raisonnable d'abaisser le seuil de décision de résection par rapport aux TIPMP sporadiques, sans contexte familial. Il n'y a cependant aucune preuve sous-tendant cette attitude. En l'absence de signe d'inquiétude tel que défini par le consensus international [19], la résection d'une TIPMP de plus de 2 cm semble un seuil acceptable. La présence de signes d'inquiétude *a priori* de stigmates à haut risque doit imposer une résection.

8. Peut-on faire une énucléation dans ce contexte ? La réponse est plutôt non. En effet, l'analyse du parenchyme pancréatique adjacent est essentielle, afin de juger de la présence ou non de lésions de dysplasie plus ou moins sévère et plus ou moins diffuse, ce qui peut amener à la discussion d'un élargissement, voire d'une totalisation, de la pancréatectomie.
9. Faut-il faire une pancréatectomie totale ?
 - En présence d'un ADKP, la réalisation d'une pancréatectomie totale d'emblée n'est pas souhaitable s'il n'y a pas de lésions diffuses de dysplasie de grade au moins moyen dans le parenchyme non cancéreux. En présence de ces lésions, l'indication d'une totalisation doit être discutée car il y a un risque d'une part de rechute du premier cancer, d'autre part de récurrence d'un autre cancer sur le pancréas restant. Notre attitude (sans preuve) est d'attendre un an après la fin de la chimiothérapie adjuvante suivant la première résection. En l'absence de rechute du premier cancer, nous proposons une totalisation chez les personnes à même de la supporter et la gérer.

- En l'absence d'ADKP, la discussion d'une totalisation doit être discutée AVANT même la première opération. En effet, réséquer une lésion bénigne n'a de sens que si le malade peut supporter et accepte le principe de la totalisation éventuelle. L'indication de celle-ci doit être posée en présence de lésions diffuses au moins de dysplasie moyenne.

10. La présence d'une mutation peut-elle modifier les traitements par chimiothérapie ? Chez les malades ayant une mutation des gènes BRCA1 ou 2, les sels de platine et les inhibiteurs de la poly-ADP-ribose polymérase (PARP) sont plus efficaces et permettent d'obtenir une survie prolongée même en cas de tumeur évoluée [20].
11. A-t-on sauvé une vie grâce à ces schémas de dépistage ? Combien faut-il faire d'examen et combien faut-il dépenser d'argent pour sauver une vie ? La réponse à ces questions cruciales est inconnue ! Néanmoins, il semble impossible de ne pas proposer d'une part une surveillance, d'autre part une chirurgie préventive dans des cas très argumentés et sélectionnés à des patients et des familles de mieux en mieux informées. L'honnêteté oblige cependant à les avertir que la chirurgie pancréatique est pourvoyeuse de morbi-mortalité, y compris dans les meilleures mains. D'autre part, les conséquences à long terme de la chirurgie ne sont pas négligeables, singulièrement après pancréatectomie totale. Il ne faudrait pas que le diabète pancréato-prive génère plus de mortalité que les ADKP...

Conclusion

La connaissance de la génétique des maladies pancréatiques s'est sensiblement enrichie ces dernières années. Les recherches génétiques doivent être initiées à bon escient dans le domaine des pancréatites comme dans celui de l'adénocarcinome. Un interrogatoire dirigé doit permettre une détection et une sélection des « bons » candidats à

ce testing en fonction de l'histoire clinique et des antécédents familiaux.

Avant de faire ces tests, il faut en expliquer les conséquences éventuelles. Un point commun à toutes ces familles est la nécessité absolue de l'éviction du tabac.

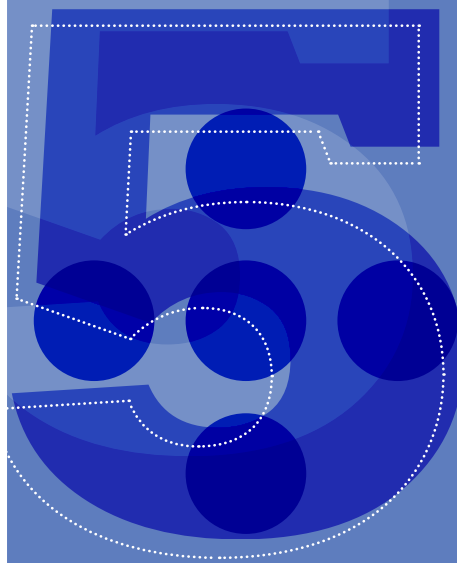
La gestion des familles à risque de formes familiales d'ADKP est particulièrement difficile à la fois sur le plan technique et psychologique. C'est sûrement dans ce contexte qu'une prise en charge précise et rigoureuse permettra de sauver quelques vies.

Références

1. Bouvier AM, Uhry Z, Jooste V, Drouillard A, Remontet L, Launoy G, Leone N, French Network of Cancer R: Focus on an unusual rise in pancreatic cancer incidence in France. *International journal of epidemiology* 2017.
2. Hammel PR, Vilgrain V, Terris B, Penforis A, Sauvanet A, Correas JM, Chauveau D, Balian A, Beigelman C, O'Toole D *et al*. Pancreatic involvement in von Hippel-Lindau disease. The Groupe Francophone d'Etude de la Maladie de von Hippel-Lindau. *Gastroenterology* 2000;119(4):1087-1095.
3. Whitcomb DC: Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology* 2013; 144(6):1292-1302.
4. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Le Marechal C, Hentic O, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P: The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut* 2009;58(1):97-103.
5. Ferec C, Raguenes O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, Quere I, Faure C, Mercier B, Audrezet MP *et al*. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999;36(3):228-232.
6. Hegyi E, Sahin-Toth M. Genetic Risk in Chronic Pancreatitis. The Trypsin-Dependent Pathway. *Dig Dis Sci* 2017;62(7):1692-1701.
7. Whitcomb DC, LaRusch J, Krasinskas AM, Klei L, Smith JP, Brand RE, Neoptolemos JP, Lerch MM, Tector M, Sandhu BS *et al*. Common genetic variants in the CLDN2 and PRSS1-PRSS2 loci alter risk for alcohol-related and sporadic pancreatitis. *Nat Genet* 2012; 44(12):1349-1354.
8. Canto MI, Harinck F, Hruban RH, Offerhaus GJ, Poley JW, Kamel I, Nio Y, Schulick RS, Bassi C, Kluijff I *et al*. International Cancer of the Pancreas Screening (CAPS) Consortium summit on the management of patients with increased risk for familial pancreatic cancer. *Gut* 2013;62(3):339-347.
9. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Schnee M, Ferec C, Maire F, Hammel P, Ruszniewski P,

Levy P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in patients with hereditary pancreatitis: a national exhaustive series. *Am J Gastroenterol* 2008;103(1):111-119.

10. de Mestier L, Danset JB, Neuzillet C, Rebours V, Cros J, Soufir N, Hammel P. Pancreatic ductal adenocarcinoma in BRCA2 mutation carriers. *Endocrine-related cancer* 2016;23(10):T57-67.
11. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-1453.
12. Malka D, Hammel P, Maire F, Rufat P, Madeira I, Pessione F, Levy P, Ruszniewski P. Risk of pancreatic adenocarcinoma in chronic pancreatitis. *Gut* 2002;51(6):849-852.
13. Rebours V, Boutron-Ruault MC, Jooste V, Bouvier AM, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P. Mortality rate and risk factors in patients with hereditary pancreatitis: uni- and multidimensional analyses. *Am J Gastroenterol* 2009; 104(9):2312-2317.
14. Maire F, Bienvenu T, Ngukam A, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P. Fréquence des mutations du gène CFTR dans la pancréatite chronique idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(4):398-402.
15. Bertin C, Pelletier AL, Vullierme MP, Bienvenu T, Rebours V, Hentic O, Maire F, Hammel P, Vilgrain V, Ruszniewski P *et al*. Pancreas divisum is not a cause of pancreatitis by itself but acts as a partner of genetic mutations. *Am J Gastroenterol* 2012; 107(2):311-317.
16. Matsubayashi H, Takaori K, Morizane C, Maguchi H, Mizuma M, Takahashi H, Wada K, Hosoi H, Yachida S, Suzuki M *et al*. Familial pancreatic cancer: Concept, management and issues. *World journal of gastroenterology* 2017;23(6):935-948.
17. McFaul CD, Greenhalf W, Earl J, Howes N, Neoptolemos JP, Kress R, Sina-Frey M, Rieder H, Hahn S, Bartsch DK *et al*. Anticipation in familial pancreatic cancer. *Gut* 2006;55(2):252-258.
18. Couch FJ, Johnson MR, Rabe KG, Brune K, de Andrade M, Goggins M, Rothenmund H, Gallinger S, Klein A, Petersen GM *et al*. The prevalence of BRCA2 mutations in familial pancreatic cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2007;16(2):342-346.
19. Tanaka M, Fernandez-Del Castillo C, Kamisawa T, Jang JY, Levy P, Ohtsuka T, Salvia R, Shimizu Y, Tada M, Wolfgang C. Revisions of international consensus Fukuoka guidelines for the management of IPMN of the pancreas. *Pancreatol* 2017.
20. Luo G, Lu Y, Jin K, Cheng H, Guo M, Liu Z, Long J, Liu C, Ni Q, Yu X. Pancreatic cancer: BRCA mutation and personalized treatment. *Expert review of anticancer therapy* 2015; 15(10):1223-1231.



LES CINQ POINTS FORTS

Moins de 10 % des maladies pancréatiques ont une origine uniquement génétique.

Dépister les formes génétiques est fondamental notamment pour les adénocarcinomes car les conséquences sont importantes en termes de suivi et de traitement.

Ce dépistage repose sur un interrogatoire précis et proactif. Il doit être encadré par un conseil génétique.

L'éviction du tabac chez toutes les personnes à risque (pancréatite ou cancer) est essentielle.

La décision de réséquer tout ou partie du pancréas chez un individu à risque de forme familiale de cancer repose sur un faisceau d'arguments cliniques et d'imagerie. Elle doit être prise et exécutée dans un centre de référence à haut volume chirurgical après une concertation multidisciplinaire.

Questions à choix unique

Question 1

Parmi les mutations suivantes prédisposant aux pancréatites, laquelle se transmet sur un mode autosomique dominant ?

- ☐ A. PRSS1 (trypsinogène cationique)
- ☐ B. CFTR (mucoviscidose)
- ☐ C. SPINK1 (serum protease inhibitor Kazal type 1)
- ☐ D. CTRC (chymotrypsinogène C)
- ☐ E. Claudin 2

Question 2

Quelle est la proportion d'adénocarcinomes pancréatiques s'intégrant dans une forme familiale

- ☐ A. 1%
- ☐ B. 5-10 %
- ☐ C. 15-20 %
- ☐ D. 30 %
- ☐ E. 40 %

Question 3

Parmi les précautions suivantes dans une famille à risque de forme familiale d'adénocarcinomes pancréatiques, laquelle est la plus importante ?

- ☐ A. Éviction de l'alcool
- ☐ B. Éviction des matières grasses
- ☐ C. Éviction du tabac
- ☐ D. Équilibre du diabète
- ☐ E. Éviction des sels de platine en cas de nécessité de chimiothérapie