Génétique des maladies du pancréas (hors tumeurs neuroendocrines)

Philippe Lévy
Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif
Service de Gastroentérologie-Pancréatologie
Hôpital Beaujon, Clichy.

PMAD
PÔLE DES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

PaRaDis
Pancreatic Rare Diseases
Centre de référence des maladies rares

unity
Addressing Unmet Needs through Innovation In hepaTology and gastroenterologY

Objectifs pédagogiques

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

Liens d’intérêts

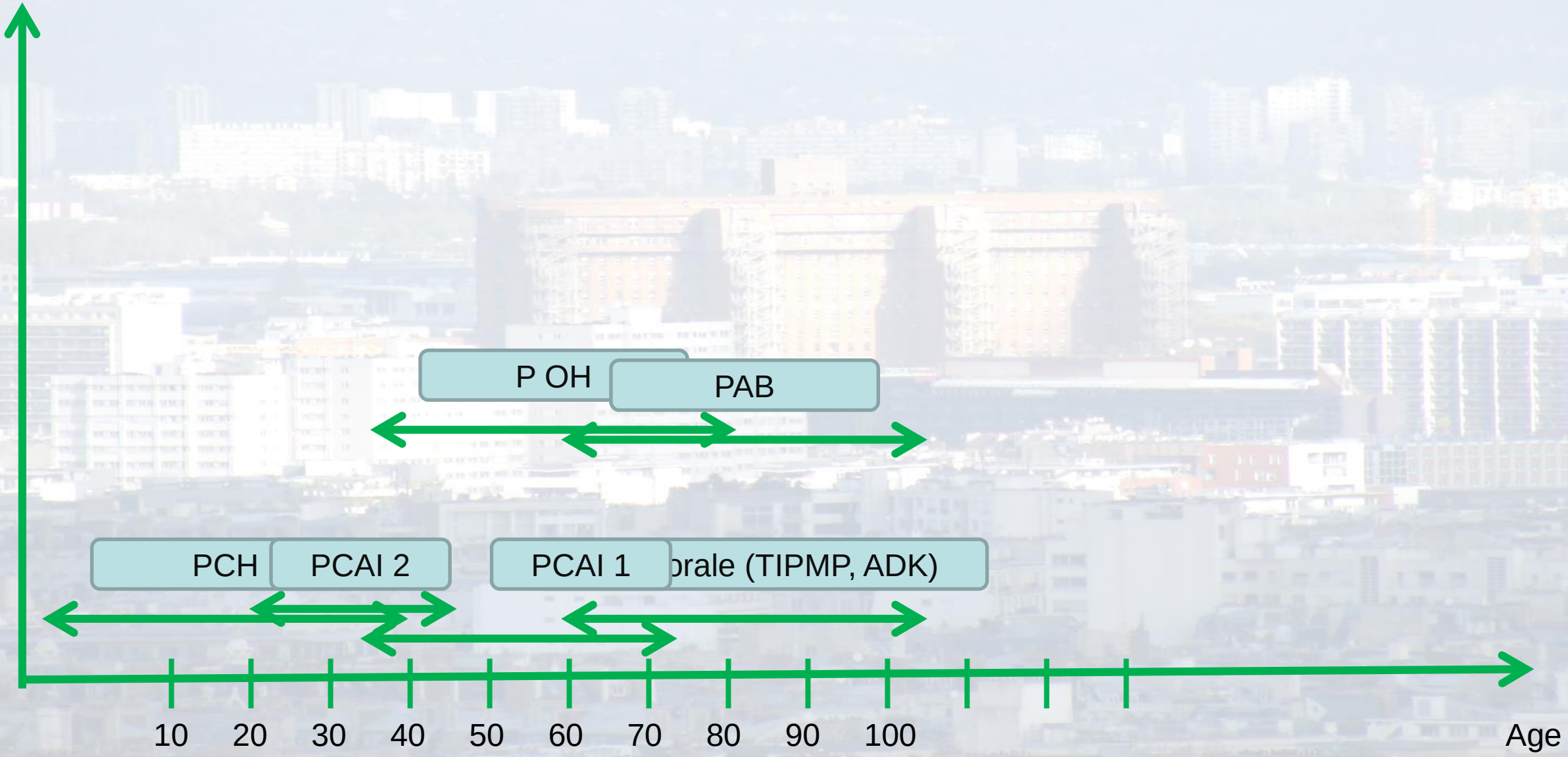
- Aucun en rapport avec cette présentation
- Consultant pour Mylan, Mayoly Spindler, Teva

Quelles sont les maladies pancréatiques de cause génétique ?

- Toutes ! Mais certaines plus que d'autres !
  - Certaines pancréatites aiguës et chroniques
    - **<5% des consommateurs excessifs d'alcool vont développer une pancréatite : substratum génétique**
  - Certains adénocarcinomes pancréatiques
  - Certaines TIPMP
  - Rarement, les cystadénomes séreux

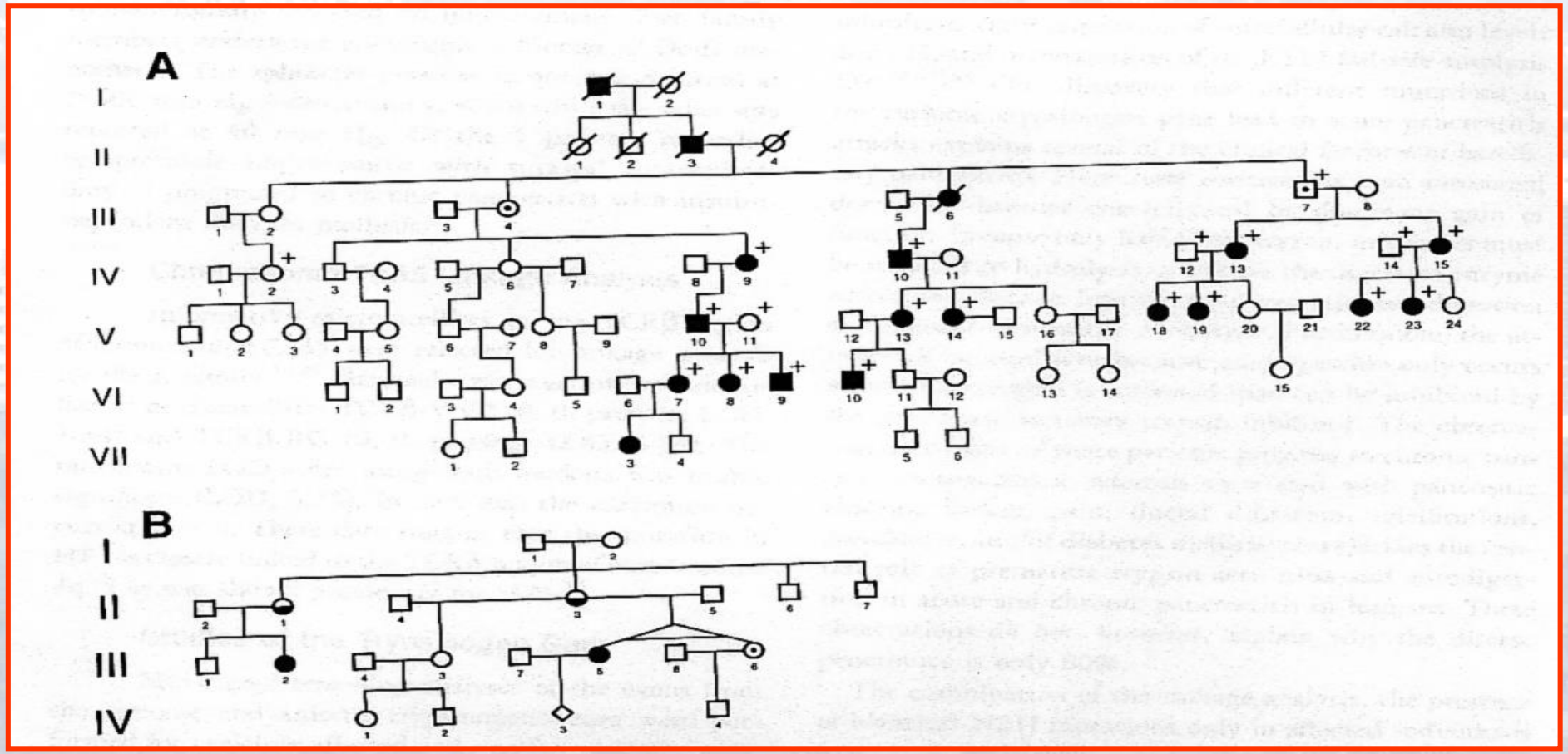
Les pancréatites

Bilan étiologique d'une pancréatite



Les pancréatites héréditaires

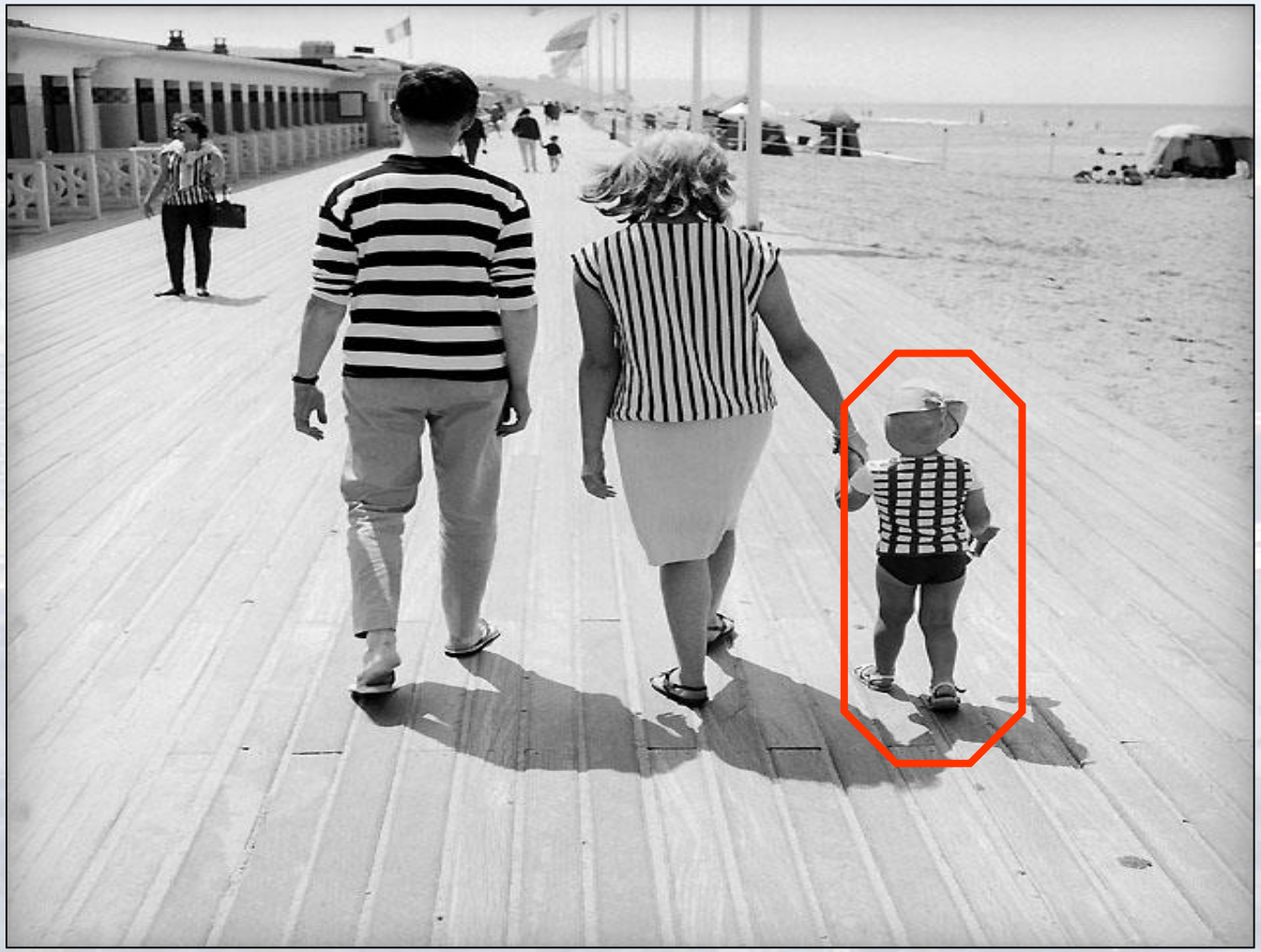
- Mutations dominantes donc généralement facile



Un seul gène: PRSS1 ou trypsinogène cationique

- Pénétrance > 90 %
  - 10 % de porteurs asymptomatiques de mutations
- Un foyer en Vendée

Parfois, c’est difficile… mutations récessives ou facilitatrices



- Aucun antécédent familial sauf dans la fratrie (1/4)

Trois systèmes géniques autosomiques récessifs ou facilitateurs

- SPINK1: Serine Protease Inhibitor Kazal Type 1
  - 2 % de la population générale

- CFTR: Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
  - 4% de la population générale
  - Mutations mineures (sinon mucoviscidose)

- CTRC: Chymotrypsine C
  - Dégradation de la trypsine

Threagold Gut 2002
Noone Gastroenterology 2001
Rosenthal Nature genet2008

Particularités des pancréatites génétiques

- Histoire naturelle très proche de la PC alcoolique
- Début beaucoup plus précoce
- 1ers symptômes vers 9-10 ans
- Retard diagnostique moyen de 9 ans
- Aucune différence clinique et morphologique selon le statut génétique

Particularités des pancréatites génétiques

- Risque cumulé d'ADKP à 50 et 75 ans (PRSS1)
  - 11 % et 49 % pour les hommes
  - 8 % et 55 % pour les femmes
  - Principaux facteurs de risque:
    - Tabagisme +++
    - Diabète sucré
  - **Recommandation impérative de ne pas fumer**
- Espérance de vie identique à la population générale

Particularités des pancréatites CFTR

- Responsables 35% des pancréatites de cause non évidente < 35 ans
- Association possible à d'autres manifestations de la mucoviscidose +/- atténuées
  - stérilité masculine par agénésie des canaux déférents
  - polypose nasale
  - bronchopathie chronique

Particularités des pancréatites CFTR

- Risque de cancer non démontré

- Prévalence du *pancreas divisum* : 47% des patients ayant une PC rapportée à une mutation CFTR versus 7% de la population générale
  - Action conjointe des deux ?

Qui tester ?

- Véritable conseil génétique
- Recherche des mutations PRSS1, SPINK1, CFTR et CTRC chez les patients **symptomatiques** :
  - Pancréatites inexpliquées **avec antécédents familiaux**
  - Pancréatites inexpliquées **sans antécédent familial** après **exclusion soigneuse des autres causes**
    - surtout avant l'âge de 35 ans, a fortiori chez un enfant

Qui tester ?

- Recherche génétique **dans la fratrie mineure** d'un enfant symptomatique ?
  - Réponse **négative**
    - Enfants non inclus dans le processus de décision
    - Prise en charge non modifiée
    - Conséquences délétères pour les démarches notamment financières ou sociales

Conséquences sur la prise en charge

- Faibles
- Aucune thérapie spécifique
  - pas de thérapie génique
- Risque de cancer très augmenté chez les fumeurs: **éviction du tabac**
- Traitement antioxydant ?
- Dépistage de l'ADKP ?
  - aucun travail démontrant l'efficacité
    - incidence élevée de l'ADKP dans cette population après l'âge de 40 ans
    - stratégie de dépistage annuel par une IRM avec diffusion +/- EE ?

L’adénocarcinome

Gènes impliqués

- 5 à 10% des ADKP sont d'origine génétique
- Même dans les familles où la présence d'une mutation délétère est certaine, mise en évidence que dans 15-20% des cas
- Identification importante
  - Dépistage familial
  - Indication préférentielle de certains traitements comme les sels de platine ou les inhibiteurs de PARP (en cas de mutation BRCA1 ou 2)

1- Formes **non syndromiques**

- Seuls des ADKP sont présents
- Présence de deux ADKP reliés au premier degré ou trois ADKP quel que soit le lien
- L’âge de survenue ne fait pas partie de la définition
  - ADKP avant l’âge de 50 ans augmente la suspicion

2- Formes syndromiques

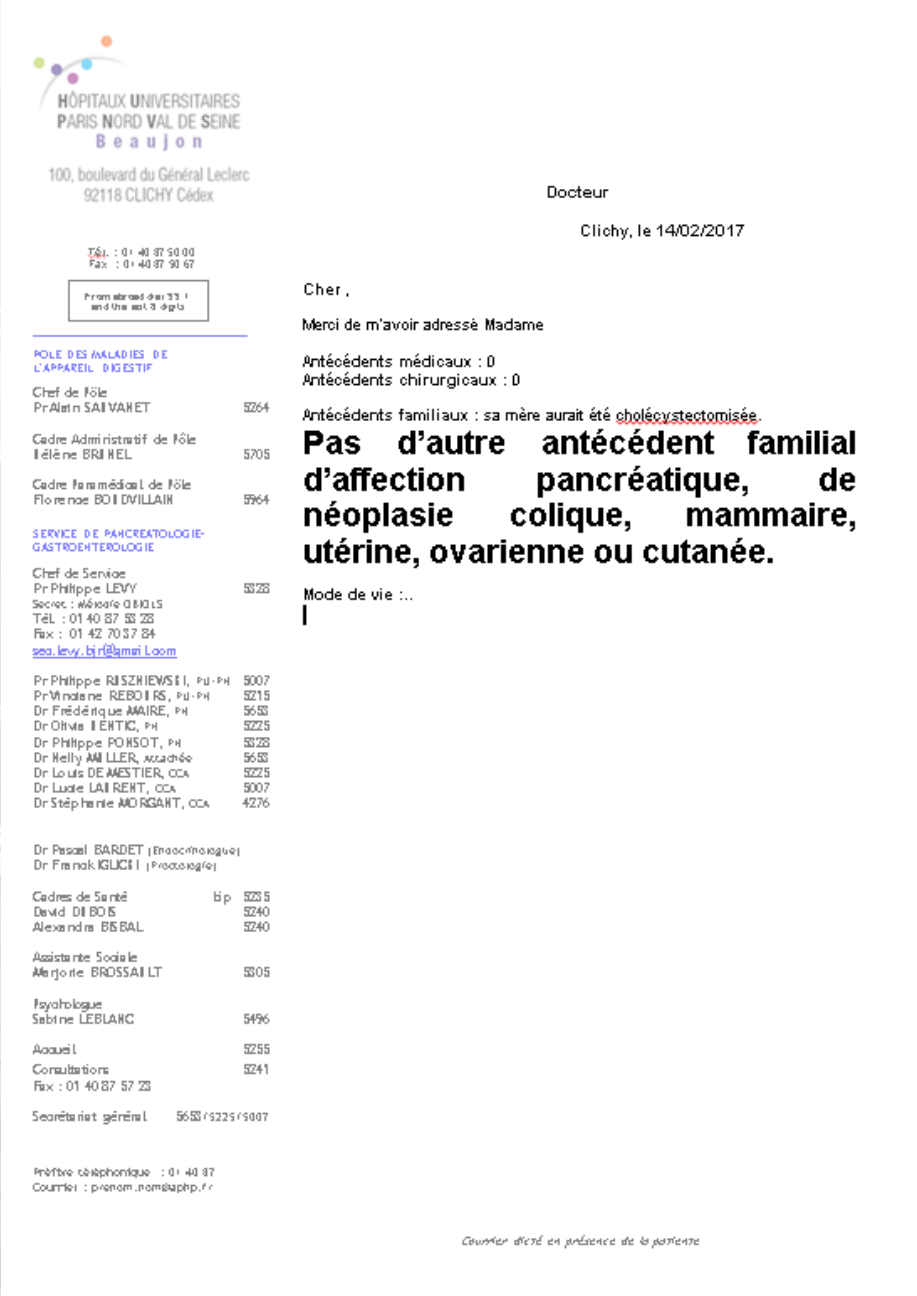
- L’ADKP n’est qu’une des localisations tumorales
- La plupart, autosomique dominant
  - Pénétrance variable

Formes syndromiques

Gène	Maladies associées	Risque relatif	Risque absolu	%CaPaFa
BRCA 1 et 2	Sein, Ovaires	2-10	2-10% à 70a	5-20%
p16/CDKN2A	syndrome FAMMM*	10 à 25	5-25%	2-3%
STK11	Peutz-Jeghers	132	36% à 65a	ε
Autres	• syndrome de Lynch • polypose adénomateuse familiale • syndrome ataxie-télangiectasie • syndrome de Li-Fraumeni			

*familial atypical multiple mole melanoma

- Importance d’un interrogatoire **proactif** à la recherche systématique d’antécédents familiaux qui pourraient suggérer une forme syndromique ou non



HÔPITAUX UNIVERSITAIRES
PARIS NORD VAL DE SEINE
Beaujon

100, boulevard du Général Leclerc
92118 CLICHY Cédex

Tél. : 01 40 87 50 00
Fax : 01 40 87 50 67

From abroad dial 33 1 and the eight digits

POLE DES MALADIES DE L'APPAREIL DIGESTIF

Chef de Pôle
Pr Alain SAUVANET 5264

Cadre Administratif de Pôle
Hélène BRUNEL 5705

Cadre Paramédical de Pôle
Florence BOUDVILLAIN 5964

SERVICE DE PANCREATOLOGIE-GASTROENTEROLOGIE

Chef de Service
Pr Philippe LEVY 53 23
Secrét. : Mélanie DUBOIS
Tél. : 01 40 87 53 23
Fax : 01 42 70 37 84
sec.levy.bjr@aphp.fr

Pr Philippe RUSZNIEWSKI, PU-PH 5007
Pr Vincent REBOURS, PU-PH 5215
Dr Frédérique MAIRE, PH 5653
Dr Olivier HENTIC, PH 5225
Dr Philippe PONSOT, PH 5323
Dr Nelly MULLER, Attachée 5653
Dr Louis DE MESTIER, CCA 5225
Dr Lucie LAURENT, CCA 5007
Dr Stéphanie MORGANT, CCA 4276

Dr Pascal BARDET (Endocrinologue)
Dr Franck IGLICKI (Pneumologue)

Cadres de Santé bip 5235
David DUBOIS 5240
Alexandra BISBAL 5240

Assistante Sociale
Marjorie BROSSAULT 5305

Psychologue
Sabine LEBLANC 5496

Accueil 5255
Consultations 5241
Fax : 01 40 87 57 23

Secrétariat général 5653 / 5225 / 5007

Préfixe téléphonique : 01 40 87
Courriel : prenom.nom@aphp.fr

Docteur

Clichy, le 14/02/2017

Cher ,

Merci de m'avoir adressé Madame

Antécédents médicaux : 0
Antécédents chirurgicaux : 0

Antécédents familiaux : sa mère aurait été cholécystectomisée.

Pas d’autre antécédent familial d’affection pancréatique, de néoplasie colique, mammaire, utérine, ovarienne ou cutanée.

Mode de vie :..

Courrier dicté en présence de la patiente

Particularité des CaPaFa

- Age un peu inférieur à celui de l'ADKP sporadique
  - 58-68 ans versus 61-78 ans
  - Pronostic non différent
- Principaux facteurs de risque
  - Tabac
    - **recommandation impérative de ne pas fumer**
  - Obésité
  - Diabète

Testing génétique: pour qui et comment ?

- Faire un dépistage chez les personnes dont le risque absolu de développer un ADKP dépasse 5% ou avec un risque relatif supérieur à 5
- Si +, testing génétique de tous les apparentés ? OUI !
- Si -?
  - Situation la plus fréquente et la plus inconfortable car les apparentés ne peuvent pas être « classés » dans la catégorie à risque ou non
  - Proposer un dépistage radiologique à toute la famille: OUI

Dépistage radiologique : pour qui et comment ?

- Quand ?
  - 10 ans avant l'âge du diagnostic d'ADKP le plus précoce dans la famille
- Quand arrêter ?
  - Aucune recommandation
  - Si OK pour chirurgie

Dépistage: pour qui et comment ?

- Comment réaliser le dépistage ?
  - **IRM et échoendoscopie** sont les procédures les plus sensibles pour dépister des lésions précancéreuses
  - En l'absence de toute lésion visible sur le bilan initial, délai de un an entre deux examens de surveillance
  - En présence de lésions minimes (micro-kystes, micro TIPMP, hétérogénéité du parenchyme pancréatique), réaliser en alternance tous les six mois une pancréato-IRM et une échoendoscopie

Conséquences du dépistage

- Discuter la résection +/- totale préventive…
  - Décision très difficile
  - Morbi-mortalité aussi basse que possible
- A-t-on sauvé une vie grâce à ces schémas de dépistage ?
- Combien faut-il faire d'examens et combien faut-il dépenser d'argent pour sauver une vie ???

POINTS FORTS

1. Moins de 10% des maladies pancréatiques ont une origine uniquement génétique
2. Dépister les formes génétiques est fondamental notamment pour les adénocarcinomes en termes de suivi et de traitement
3. Ce dépistage repose sur un interrogatoire précis et proactif. Il doit être encadré par un conseil génétique
4. L'éviction du tabac chez toutes les personnes à risque (pancréatite ou cancer) est essentielle
5. 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