

Pancréatites génétiques

Introduction

Au cours des quinze dernières années, d'importants progrès ont été faits dans la compréhension des prédispositions génétiques à l'origine de pancréatites familiales ou sporadiques [1]. Les mutations du gène du trypsinogène cationique (*Protease serine 1, PRSS1*), identifié en 1996, sont responsables des pancréatites héréditaires (PH) de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance de 80 %. Le gène *CFTR* (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), identifié en 1989 et impliqué dans la mucoviscidose, est considéré, depuis les travaux de Sharer [2] et Cohn [3] en 1998, comme un facteur prédisposant aux pancréatites, même en l'absence de mucoviscidose patente. Enfin, Witt *et al.* [4] ont montré, en 2000, que les mutations du gène *SPINK1* (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*, appelé également *PSTI* pour *Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor*) étaient présentes chez des malades ayant une pancréatite, à une fréquence supérieure à celle observée dans la population générale.

Deux circonstances doivent faire évoquer le diagnostic de pancréatite d'origine génétique : un âge jeune de début des symptômes et une histoire familiale de pancréatite. Mais d'authentiques mutations des gènes sus-cités ont été mises en évidence chez des patients ayant une pancréatite en l'absence de tout antécédent familial. La question se pose alors de savoir à qui et quand demander un bilan génétique devant une pancréatite aiguë ou une pancréatite chronique.

Gènes impliqués dans les pancréatites

PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

PHYSIOPATHOLOGIE

La première observation de pancréatite chronique héréditaire (PH) a été rapportée par Comfort *et al.* [5] en 1952. En 1996, un travail français mené par Le Bodic *et al.* [6] localisait un gène cible sur le chromosome 7 (7q35). Whitcomb *et al.* [7] montraient, la même année, que les mutations du gène du trypsinogène cationique (*PRSS1*) étaient à l'origine des formes héréditaires de pancréatite.

La mutation sur le codon 122, appelée R122H, responsable d'une substitution d'une arginine (R) par une histidine (H) est la plus fréquemment observée en cas de pancréatite héréditaire [7]. Elle provoque une altération d'un site d'auto-clivage de la molécule de trypsin. En s'accumulant, celle-ci active la cascade enzymatique aboutissant à l'autodigestion pancréatique (Fig. 1). La seconde mutation par ordre de fréquence est la mutation N29I (substitution d'une asparagine par une isoleucine au codon 29). A ce jour, une vingtaine de mutations du gène *PRSS1* ont été identifiées (A16V, D22G, K23R...) [8-10]. Du fait de leur rareté, la signification pathologique de certaines de ces mutations n'est pas encore établie.

ASSOCIATION DES MUTATIONS PRSS1 AUX PANCRÉATITES

Les mutations R122H et N29I expliquent une grande partie des PH en



Ph. RUSZNIEWSKI,
F. MAIRE
(Clichy)

Amérique du Nord, en Europe et au Japon [11, 12]. L'altération génique n'est pas identifiée dans près de 20 % des cas. La prévalence des mutations *PRSS1* est en revanche très faible chez les malades atteints de pancréatites idiopathiques non-alcooliques non-héréditaires ou de pancréatite chronique alcoolique [8, 9]. Le gène *PRSS1* ne semble pas impliqué dans la pancréatite tropicale [13] (Fig. 2).

CARACTÉRISTIQUES DES PANCRÉATITES HÉRÉDITAIRES

La PH est une affection autosomique dominante ayant une pénétrance de 80 % pour les mutations R122H et N29I. La mutation A16V est associée à une plus faible pénétrance et se rencontre en fait, principalement chez des patients n'ayant pas d'histoire familiale de PH. Parmi les patients ayant une mutation *PRSS1*, 80 % ont des poussées de pancréatite aiguë et plus de la moitié développent une pancréatite chronique [11]. Les premiers symptômes surviennent habituellement avant l'âge de 30 ans [6, 7]. Les poussées de pancréatite sont parfois sévères. Toutes les complications de la pancréatite peuvent être observées.

Le risque de survenue d'un adénocarcinome pancréatique est nettement augmenté chez les malades ayant une PH, d'environ 50 fois par rapport à la population générale [14]. Le risque cumulatif est évalué à 40 % à l'âge de 70 ans [12]. Deux facteurs de risque ont été identifiés : la mutation sur l'allèle d'origine paternelle et le tabagisme [15, 16]. Lorsque ces deux conditions sont réunies, le risque cumulé de sur-

Tirés à part : Pr Philippe Ruszniewski, Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Beaujon, 100, Boulevard du Général Leclerc - 92118 Clichy Cedex.

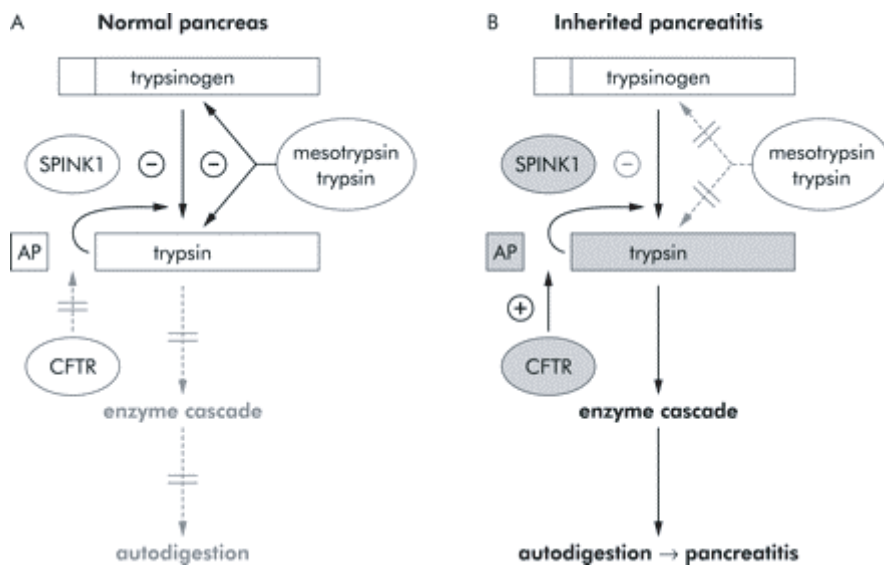


FIGURE 1. - Modèle schématique de la pancréatite héréditaire (d'après Witt H et al. Nat Genet 2000 [4]).

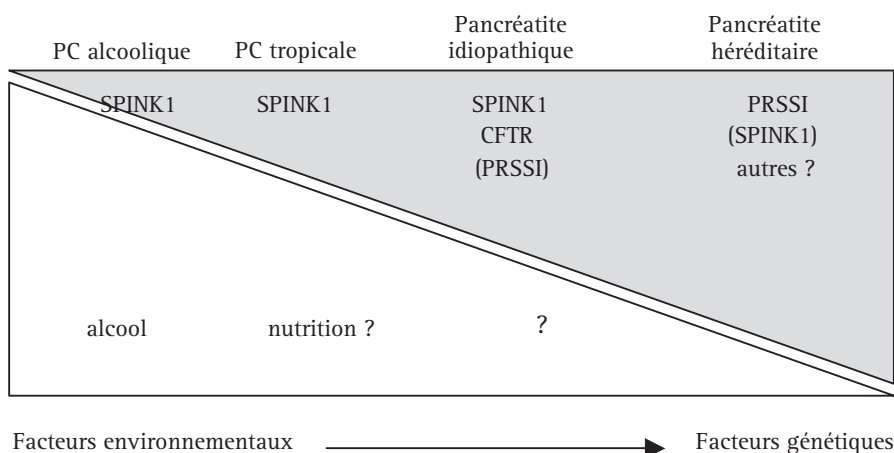


FIGURE 2. - Présentation schématique de l'influence des facteurs génétiques et environnementaux sur la pathogénie de la pancréatite chronique (d'après Witt H, Gut 2003 [40]).

venue d'un cancer du pancréas au cours de la vie d'un malade ayant une PH atteindrait 70 % [15]. Une telle incidence d'adénocarcinome du pancréas n'a pas été observée en France chez les malades atteints de PH (données non publiées). L'importance du risque de cancer fait actuellement l'objet d'un travail.

SPINK1 / PSTI

PHYSIOPATHOLOGIE

Le gène *SPINK1*, situé sur le chromosome 5q, code pour une protéine de 56 acides aminés qui inhibe l'activation du trypsinogène en bloquant son site actif [17]. La substitution de l'as-

paragine par une sérine (N34S) sur l'exon 3 du gène *SPINK1* est la mutation la plus fréquente [4]. Environ 1 à 2 % de la population générale est hétérozygote pour cette mutation.

PANCRÉATITES ASSOCIÉES AUX MUTATIONS *SPINK1*

Selon les études, 6 à 40 % des patients ayant une pancréatite idiopathique sont porteurs d'une mutation N34S à l'état homo- ou hétérozygote [4, 18, 19] (Fig. 2). Il s'agit presque toujours de patients n'ayant pas d'histoire familiale de pancréatite. Trois études ont montré une association significative entre mutation N34S de *SPINK1* et pancréatite alcoolique (fréquence des

mutations de 6 % vs 1 % dans les populations témoin) [20]. Ainsi, des facteurs génétiques pourraient expliquer pourquoi seuls 5 à 10 % des sujets alcooliques développent une pancréatite chronique. Des mutations de *SPINK1* ont également été décrites chez des patients présentant une pancréatite tropicale [13, 21]. D'autres mutations de *SPINK1* ont été identifiées ces dernières années mais leur signification pathologique n'est pas prouvée.

Moins de 1 % des sujets ayant une mutation hétérozygote de ce gène auront une pancréatite [10]. Le mode de transmission et la pénétrance des mutations de *SPINK1* restent indéterminés. Le mode récessif est observé en cas de mutation N34S [17, 19, 22]. L'altération de *SPINK1* n'est pas la cause à elle seule de la pancréatite, mais est un facteur favorisant en présence d'autres facteurs, environnementaux et/ou génétiques (notamment *CFTR* et *PRSSI*) (Fig. 2) [10, 18, 19, 23]. Les patients à risque de développer une pancréatite seraient les patients homozygotes N34S, les patients hétérozygotes N34S et consommateurs d'alcool, les patients hétérozygotes N34S et porteurs d'une autre anomalie génétique. Noone *et al.* [24] ont montré que le risque de pancréatite est multiplié par 900 en cas de double mutation *CFTR* et N34S.

CARACTÉRISTIQUES DES PANCRÉATITES ASSOCIÉES AUX MUTATIONS *SPINK1*

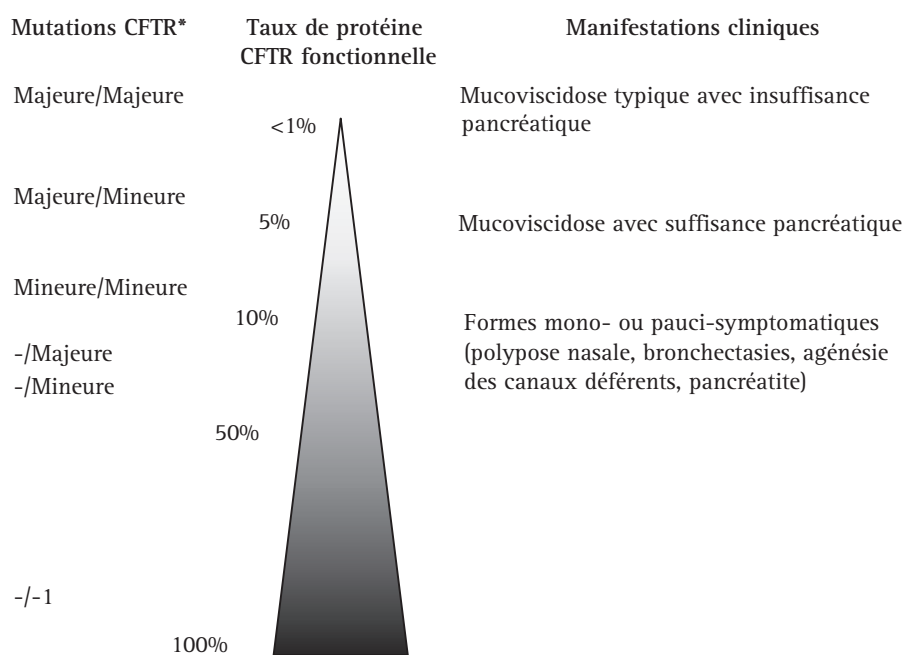
Chez les patients ayant une pancréatite, qu'elle soit idiopathique, alcoolique ou tropicale, l'âge de début des douleurs, la sévérité de la pancréatite et la nécessité d'une intervention chirurgicale pancréatique ne semblent pas influencés par l'existence d'une mutation N34S ou par son génotype homo- ou hétérozygote [13, 18, 20].

Les mutations de *SPINK1* ne sont pas associées à un risque accru de cancer du pancréas [20].

CFTR

PHYSIOPATHOLOGIE

La mucoviscidose, maladie autosomique récessive, atteint 1 nouveau-né sur 2 500. Elle est liée aux mutations du gène *Cystic Fibrosis Transmembrane*



* les mutations majeures correspondent aux mutations de classes I, II ou III ; les mutations mineures correspondent aux mutations des classes IV ou V

FIGURE 3. – Corrélation génotype, taux de protéine CFTR fonctionnelle et phénotype (d'après Teich N et al. J Gastroenterol 2002 [48]).

Conductance Regulator (CFTR), localisé sur le bras long du chromosome 7 en 7q31 [25]. Ce gène de 27 exons code pour une protéine transmembranaire de 1480 acides aminés, la protéine CFTR. Celle-ci forme un canal chlore, AMP-cyclique dépendant, impliqué dans la sortie des ions chlorures de la cellule épithéliale. Elle est exprimée au pôle apical des cellules épithéliales glandulaires des canaux pancréatiques, biliaires, des cryptes intestinales, de l'arbre trachéo-bronchique, des tubules rénaux, de l'appareil génital et des glandes sudoripares.

Plus de 1000 mutations du gène *CFTR* ont été rapportées depuis son identification en 1989 [www.genet.sick-kids.on.ca/cftr]. Elles peuvent être regroupées en 5 catégories : classe I (absence de synthèse de protéine), classe II (anomalie de maturation cellulaire de la protéine), classe III (anomalie de régulation du canal chlore), classe IV (altération de la conduction du canal chlore) et classe V (réduction quantitative ou qualitative modérée de la protéine) [26]. La mutation $\Delta F508$, correspondant à la perte d'un résidu phénylalanine dans l'exon 10, est la

plus fréquente, identifiée chez 66% des sujets mucoviscidosiques. Les 31 mutations les plus fréquentes expliquent 82 % des mucoviscidoses. Le variant 5T consiste en une mutation d'une région non codante située dans l'intron 8 du gène, responsable d'une réduction de synthèse d'ARN messager et donc de protéine CFTR.

Du génotype de *CFTR* (mutations majeures ou mineures) dépend le niveau d'expression de la protéine CFTR fonctionnelle, qui conditionne la sévérité du phénotype (Fig. 3).

ATTEINTE PANCRÉATIQUE ASSOCIÉE À LA MUCOVISCIDOSE

La symptomatologie de la mucoviscidose est la conséquence d'une exocrinopathie se traduisant par des sécrétions épaisses dans les différents organes concernés. La forme typique associe une bronchopathie obstructive, une insuffisance pancréatique exocrine et un retard de croissance. L'infertilité masculine par agénésie des canaux déférents est quasi constante. Les critères du diagnostic positif de mucoviscidose sont les suivants : une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques ou antécédent familial de mucoviscidose dans

la fratrie ou trypsine immunoréactive augmentée (dépistage néonatal) ET 2 tests de la sueur positifs ou 2 mutations identifiées sur le gène *CFTR* ou différence de potentiel nasal pathologique [27].

Près de 85 % des malades atteints de mucoviscidose ont une insuffisance pancréatique. Il s'agit de patients porteurs de 2 mutations majeures du gène *CFTR* (classes I à III). Dans 15 % des cas, les réserves pancréatiques sont suffisantes pour permettre une digestion normale [28]. Ces patients, dits « suffisants pancréatiques », ont au moins 1 mutation mineure du gène *CFTR* (classes IV, V ou allèle 5T), c'est-à-dire un taux de protéine CFTR fonctionnelle compris entre 5 et 25 % (Fig. 3). Des poussées de pancréatite peuvent être observées chez les patients suffisants pancréatiques ; elles sont en revanche exceptionnelles en cas d'insuffisance pancréatique [29]. Le dosage de l'élastase fécale a été proposé chez les patients mucoviscidosiques pour rechercher une insuffisance pancréatique [30].

ATTEINTE PANCRÉATIQUE LIÉE À DES MUTATIONS DU GÈNE *CFTR*, SANS MUCOVISCIDOSE PATENTE

En 1998, deux équipes, américaine et anglaise, ont suggéré l'existence d'un lien entre mutations du gène *CFTR* et pancréatite idiopathique. Sharer *et al.* [2] ont rapporté une fréquence des mutations de *CFTR* de 13,4 % chez 134 malades ayant une pancréatite chronique (dont 71 d'origine alcoolique) vs. 5,3 % dans la population témoin. L'allèle 5T était également deux fois plus fréquent. Dans le travail de Cohn *et al.* [3], 37 % des 27 malades avec pancréatite chronique idiopathique avaient une altération d'au moins un allèle du gène *CFTR*, soit une fréquence d'une ou 2 mutations de *CFTR* respectivement de 11 et 80 fois supérieures à celle attendue. Par la suite, les études ayant recherché des mutations de *CFTR* chez des malades ayant une pancréatite ont rapporté des fréquences de mutations de 0 à 62 % [24, 31-39]. Cette grande variabilité des résultats peut s'expliquer par : a) le nombre de malades inclus, souvent faible ; b) l'hétérogénéité des séries, incluant des pancréatites d'origine al-

coolique, métabolique, idiopathique ou héréditaire ; c) la diversité des techniques de recherche des mutations et le nombre de mutations recherchées (fréquence la plus élevée observée par séquençage exhaustif du gène).

Il est actuellement admis, sur des arguments épidémiologiques et physiopathologiques, que les mutations de *CFTR* sont des facteurs de prédisposition génétique à la survenue de pancréatites [11, 40]. Il s'agit alors le plus souvent de sujets hétérozygotes composites, ayant une mutation majeure et une mutation mineure ou deux mutations mineures du gène *CFTR*. L'imputabilité d'une mutation du gène *CFTR* à l'état hétérozygote ne peut être affirmée de façon formelle [11]. Chez ces patients, on ne peut exclure qu'une autre mutation, plus rare et non détectée, soit présente sur le 2^e allèle. La fréquence des mutations de *CFTR* est plus élevée chez les patients ayant une pancréatite idiopathique que chez ceux ayant une pancréatite alcoolique, où elle est peu différente de celle de la population générale [2, 32, 34, 36]. L'association alcool/mutation de *CFTR* ne semble pas plus délétère que l'alcool seul [31]. Le variant 5T semble quant à lui peu impliqué [2, 36]. La signification d'autres mutations ou variants (mutation L997F, variant E528E) a été évoquée par certains travaux [36]. La mesure de potentiel nasal et le test de la sueur sont normaux ou peu perturbés chez les malades ayant une pancréatite et une mutation du gène *CFTR*, en l'absence de mucoviscidose patente [2, 3, 24].

CARACTÉRISTIQUES DE LA PANCRÉATITE LIÉE AUX MUTATIONS DU GÈNE *CFTR*

L'existence d'une mutation du gène *CFTR* ne modifie pas l'histoire naturelle de la pancréatite [37, 39]. L'âge jeune est un facteur prédictif de l'existence d'une mutation [2, 39]. Dans un travail français, nous avons montré que plus d'un malade sur 3 atteint de pancréatite idiopathique âgé de moins de 35 ans avait au moins une mutation du gène *CFTR* [39]. La révélation de l'affection pancréatique chez l'adulte jeune pourrait être due à l'association à un autre facteur favorisant, telle qu'une consommation d'alcool même très modérée.

En imagerie, les anomalies pancréatiques ne sont pas spécifiques et sont en rapport avec la fibrose interstitielle, l'infiltration graisseuse, l'obstruction et les dilatations des canaux résultant des anomalies qualitatives du suc pancréatique [40]. En imagerie par résonance magnétique, il existe typiquement un hypersignal sur les séquences pondérées en T1 (graisse) et un signal diminué sur les séquences pondérées en T2 (fibrose).

Les mutations de *CFTR* ne semblent pas associées à un risque accru de cancer du pancréas [41].

Autres anomalies génétiques

L'association entre déficit héréditaire en α 1 antitrypsine et pancréatite chronique, suggérée par quelques publications sous forme de cas cliniques, n'a pas été confirmée par des études plus récentes [42].

D'autres affections d'origine génétique, telles que l'hyperlipidémie (hypertriglycéridémie familiale, hyperchylomicronémie familiale, déficit en lipoprotéine lipase ou déficit en apolipoprotéine C-II), l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie hypocalciurie familiale, l'homocystinurie ou la porphyrie aiguë intermittente peuvent être à l'origine de pancréatites [43]. Le contexte familial est alors le plus souvent évocateur. De par leur rareté, ces affections ne font pas l'objet d'un dépistage systématique chez un patient ayant une pancréatite.

Quand rechercher des anomalies génétiques devant une pancréatite ?

Avant d'entreprendre une enquête génétique, une démarche de « bon sens » doit être appliquée. Tout d'abord, il faudra confirmer le diagnostic de pancréatite chronique (calcifications pancréatiques ou anomalies canalaire ou lésions histologiques) ou celui de pancréatite aiguë (cf. conférence de consensus de Janvier 2001) [44, 45]. Il faudra ensuite s'attacher à rechercher les causes les plus fréquentes de pancréatite chronique (alcool dans

80 % des cas) et de pancréatite aiguë (lithiase biliaire et alcool dans 40 % des cas chacun). Enfin, un interrogatoire minutieux, un bilan biologique (triglycéridémie, calcémie) et des examens morphologiques (scanographie, écho-endoscopie, pancréato-IRM voire cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) permettront de rechercher des causes plus rares, en particulier une cause obstructive tumorale.

Recommandations générales sur la pratique des tests génétiques

La pratique de tests génétiques impose le respect d'un certain nombre de règles définies par la législation française. Avant le test, le sujet doit avoir compris la nature de l'examen, la signification des résultats et les conséquences éventuelles en termes de suivi ou de traitement. Les limites du test doivent être explicitées avant sa réalisation, et notamment la possibilité de faux négatifs du test (un patient peut être porteur d'une mutation non encore identifiée) ou de faux positifs (pénétrance incomplète de 80 %). Le sujet doit avoir donné son consentement écrit avant la réalisation du test. Une fois testé, il peut refuser de connaître ses résultats. Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Sauf bénéfice médical individuel direct, les enfants mineurs asymptomatiques ne doivent pas être testés. Les conséquences psychologiques ou sociales d'un test génétique ne doivent pas être négligées [46].

A qui proposer une recherche de mutations PRSS1 ?

Le dépistage génétique de la pancréatite héréditaire n'est pas recommandé dans la population générale étant donné la rareté de cette affection et l'absence de prédisposition ethnique ou géographique.

Les recommandations du 3^e Symposium International des maladies génétiques du pancréas [47] sont de proposer la recherche de mutations PRSS1 chez un sujet symptomatique ayant : a) au moins 2 épisodes de pancréatite

aiguë pour lesquels aucune autre cause n'a été mise en évidence (lithiase biliaire, alcool ou autre toxique, anomalie anatomique, obstruction canalaire ou ampullaire, traumatisme, infection, hypertriglycéridémie, hypercalcémie) ; b) une pancréatite chronique idiopathique (l'exhaustivité du bilan pour parler de pancréatite idiopathique n'étant pas précisée dans ces recommandations) ; c) une histoire familiale de pancréatite chez un apparenté au 1^{er} ou 2nd degré. La recherche de mutations peut également être proposée à un patient éligible dans le cadre d'un protocole de recherche.

Chez l'enfant de moins de 16 ans, la décision de réaliser des tests génétiques ne doit être prise que dans son intérêt propre. Les indications retenues par le groupe d'experts sont les suivantes [47] : 1) un épisode de pancréatite ayant nécessité une hospitalisation, de cause indéterminée ; 2) au moins 2 pancréatites de cause indéterminée ; 3) 1 épisode avec un apparenté porteur d'une mutation PRSS1 ; 4) des douleurs abdominales récurrentes

d'étiologie indéterminée, lorsque le diagnostic de PH est plausible ; 5) une pancréatite chronique d'étiologie indéterminée, lorsque le diagnostic de PH est plausible.

A qui proposer une recherche de mutations des gènes SPINK1 et CFTR ?

Le dépistage d'anomalies des gènes *CFTR* et *SPINK1* dans le but de dépister des sujets asymptomatiques à risque de pancréatite n'est pas recommandée du fait de la fréquence non négligeable de ces mutations dans la population générale (5 % pour les mutations de *CFTR* et 1 à 2 % pour la mutation N34S de *SPINK1*) [2, 36]. Chez les sujets ayant une pancréatite, aucune recommandation pour la recherche des mutations de *SPINK1* et *CFTR* ne fait l'objet d'un consensus. Teich N *et al.* [48] ont proposé un algorithme pour le bilan génétique à réaliser chez un patient présentant une pancréatite chronique ou des poussées itératives de pancréatite aiguë (Fig. 4).

Chez un malade ayant une pancréatite chronique ou des poussées aiguës itératives, quatre circonstances peuvent amener à proposer une recherche de mutations du gène *CFTR* [48] : a) antécédent familial de mucoviscidose ; b) manifestations cliniques évocatrices d'une mucoviscidose atypique, c'est-à-dire affection pulmonaire, asthme, stérilité masculine, polypes nasaux ; c) tests fonctionnels (test de la sueur, différence de potentiel nasal) anormaux ; d) sujets âgés de moins de 35 ans, mais l'analyse de la littérature ne permet pas de définir un âge seuil discriminant pour proposer des tests génétiques [49].

Des kits de recherche ciblée permettent de mettre en évidence une trentaine des mutations de *CFTR* les plus fréquemment observées. Quant au séquençage complet du gène *CFTR*, difficile et coûteux, il est à réserver aux travaux de recherche [28].

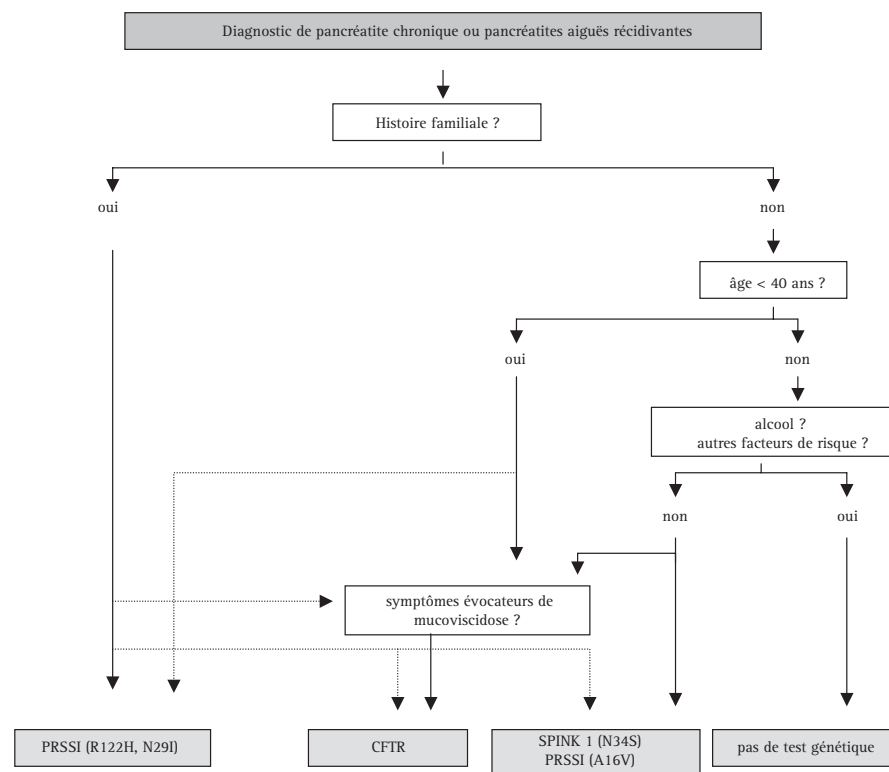
Conséquences pratiques d'une recherche d'anomalies génétiques pour le patient et ses apparentés

Intérêt de la mise en évidence de mutations des gènes associées aux pancréatites

La recherche de mutations du gène *PRSS1* peut avoir diverses applications importantes pour le malade et sa famille [46] : a) distinguer une pancréatite héréditaire d'une pancréatite d'autre origine ; b) expliquer les symptômes d'un patient ; c) poser le diagnostic de PH chez un enfant et éviter ainsi d'autres investigations ; d) évaluer le risque chez les apparentés, et e) définir des stratégies pour prévenir les complications.

La recherche des mutations de *SPINK1* a avant tout un intérêt cognitif, chez des patients ayant une pancréatite, y compris en l'absence d'histoire familiale ou en présence d'une autre cause (notamment alcoolique).

La recherche de mutations du gène *CFTR* peut avoir un triple intérêt chez



Flèches pleines : procédure recommandée en 1^{re} intention
Flèches pointillées : procédure recommandée en deuxième intention

FIGURE 4. – Suggestion d'algorithme pour le bilan génétique à réaliser dans une pancréatite chronique ou des poussées itératives de pancréatites aiguës (d'après Teich N *et al.* J Gastroenterol 2002 [48]).

les patients adolescents ou adultes qui ont une atteinte mono- ou paucisymptomatique : a) identifier la cause des symptômes ; b) reconnaître une forme atypique de mucoviscidose pour offrir une prise en charge multidisciplinaire adaptée ; c) proposer un conseil génétique aux patients eux-mêmes et à leur conjoint, ou à leurs apparentés qui peuvent être hétérozygotes pour une mutation « sévère ».

Prise en charge de la pancréatite

Aucun traitement n'a fait la preuve, à ce jour, de son efficacité pour prévenir les poussées de pancréatite aiguë chez les malades atteints de PH. La prise en charge des malades ayant une pancréatite associée à des anomalies génétiques n'est pas spécifique. En cas de douleur, un traitement endoscopique (sphinctérotomie pancréatique, dilatation de sténose canalaire, mise en place de prothèses pancréatiques, extraction de calculs) peut être proposé, avec des résultats proches de ceux observés dans la pancréatite chronique alcoolique [50].

Deux points sont particulièrement importants chez le sujet atteint de mucoviscidose : la prise en charge nutritionnelle et la supplémentation en enzymes pancréatiques. Le traitement par extraits pancréatiques doit être systématique, souvent à fortes doses, chez les insuffisants pancréatiques. L'indication d'extraits pancréatiques chez les suffisants pancréatiques afin d'obtenir une boucle de régulation négative demeure discutée.

Prévenir un cancer du pancréas

Aucune stratégie ne permet à l'heure actuelle de prévenir un cancer du pancréas. Arrêter de fumer et diminuer les facteurs de risque associés à l'inflammation chronique du pancréas (particulièrement la consommation d'alcool) sont recommandés chez ces patients pour diminuer le risque de cancer du pancréas [11, 16, 49, 51]. L'avenir est peut-être aux thérapies anti-oxydantes ou à la thérapie génique.

Dépister des lésions précancéreuses

A défaut de pouvoir le prévenir, des stratégies se développent actuellement pour dépister le cancer pancréatique à un stade précoce chez ces malades, dans le but de proposer un traitement curatif et améliorer ainsi le pronostic. A ce jour, aucune stratégie ne fait l'objet d'un consensus. A fortiori, la réalisation d'une pancréatectomie prophylactique n'est pas recommandée [11].

Un examen de dépistage doit être à la fois sensible et surtout spécifique, le moins invasif et le moins cher possible. Le dosage du Ca 19.9 sérique manque de sensibilité et de spécificité [52]. Les mutations du gène K-ras peuvent être mises en évidence dans le liquide pancréatique, l'aspiration duodénale, le sang ou les selles avec une sensibilité variable de 40-75 % et une spécificité de 90-95 % [53, 54]. Leur présence possible en cas de pancréatite chronique ou de lésions de pancreatic intraepithelial neoplasia (panIN) de grade 1 limite leur intérêt pour un test de dépistage. Le caractère prometteur de la recherche d'une activité télomérase dans le liquide pancréatique n'a pas été confirmé. Les recherches d'une perte d'hétérozygotie de gènes suppresseurs de tumeurs (p16, p53, DPC4) sont à évaluer. La sensibilité pour la détection des petites lésions (< 1 cm) de la tomographie est faible. Celle de l'imagerie par résonance magnétique n'est pas encore bien établie. L'échoendoscopie a une sensibilité de 90 % et une spécificité de 60-95 % pour la détection de petites lésions. La cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique peut être d'interprétation difficile en cas de pancréatite chronique. La tomographie par émission de positons, examen coûteux et encore peu disponible, est souvent mise en défaut pour la détection de lésions infracentimétriques.

Au vu des limites de chacun de ces examens, plusieurs équipes proposent, dans les familles de cancers pancréatiques, de réaliser une échoendoscopie, puis une pancréatographie rétrograde endoscopique en cas d'anomalie à l'échoendoscopie, suivie d'une pan-

créatectomie en cas de concordance des examens (Fig. 5) [55, 56]. La recommandation de l'intervalle entre 2 examens de dépistage est de 12 à 24 mois chez les sujets à risque. La principale limite de cette stratégie est le manque de spécificité des critères prédictifs de malignité aussi bien en écho-endoscopie qu'en pancréatographie rétrograde. La plupart des études évaluant des stratégies de dépistage du cancer ont été menées dans des familles de cancer pancréatique familial. Peu de données sont disponibles sur la surveillance des pancréatites héréditaires. Il est proposé de commencer la surveillance vers l'âge de 30 ans [57, 58]. Un observatoire des pancréatites héréditaires se met en place actuellement en France.

Le développement des techniques de biologie moléculaire (microarray) pourrait permettre à l'avenir de sélectionner selon leur profil génétique les patients à haut risque de cancer pancréatique [59].

Conclusion

Des progrès majeurs ont récemment été faits dans la compréhension des causes génétiques de pancréatite aiguë ou chronique. Trois gènes jouent un rôle important : 1) le gène du trypsino-gène cationique *PRSS1* dont les mutations sont à l'origine des pancréatites héréditaires de transmission autosomique dominante ; 2) le gène *SPINK1* agissant plutôt comme un cofacteur ; et 3) le gène *CFTR* dont certaines mutations sont associées à des pancréatites, en présence ou non d'autres manifestations de mucoviscidose. Grâce à ces avancées et conjointement à la caractérisation d'autres causes de pancréatites (notamment auto-immunes), de moins en moins de pancréatites sont réellement diagnostiquées comme idiopathiques : 5 à 10 % des pancréatites restent inexplicables chez l'adulte. La connaissance des causes génétiques de pancréatite ne dispense pas cependant de la recherche minutieuse d'une autre cause (notamment tumorale), éventuellement justifiable d'un traitement spécifique.

Les indications à rechercher des mutations de *PRSS1* ont été clairement

établies dans la littérature. Les recherches des mutations de *SPINK1* et *CFTR* ne font pas l'objet quant à elles d'un consensus. En cas d'histoire familiale, l'enquête génétique doit commencer par la recherche des mutations PRSS1 R1222H et N29I. En l'absence d'histoire familiale, les mutations PRSS1 A16V, *SPINK1* N34S et de *CFTR* ont plus de chances d'être identifiées. Un résultat négatif ne permet pas d'éliminer le diagnostic de pancréatite d'origine génétique.

Les conséquences de la mise en évidence d'une cause génétique pour la prise en charge de ces malades sont encore limitées, en l'absence de traitement curatif de la pancréatite héréditaire, et surtout en l'absence de prévention efficace des poussées de pancréatite et du cancer du pancréas chez ces malades. L'arrêt du tabac est fortement recommandé. Des stratégies de surveillance des malades ayant une pancréatite héréditaire sont à l'étude. L'écho-endoscopie semble être un examen primordial, mais d'interprétation parfois difficile.

Des progrès restent à faire pour : a) identifier d'autres mutations, voire d'autres gènes impliqués, afin de peut-être trouver une cause aux 5 à 10 % de patients ayant une pancréatite idiopathique et aux 20 % de malades ayant une pancréatite héréditaire sans mutation identifiée ; b) dépister voire prévenir le cancer du pancréas chez les sujets issus de familles à risque.

RÉFÉRENCES

1. Witt H, Becker M. Genetics of chronic pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 125-36.
2. Sharer N, Schwarz M, Malone G, Howarth A, Painter J, Super M, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 645-52.
3. Cohn JA, Friedman KJ, Noone PG, Knowles MR, Silverman LM, Jowell PS. Relation between mutations of the cystic fibrosis gene and idiopathic pancreatitis. *N Engl J Med* 1998; 339: 653-8.
4. Witt H, Luck W, Hennies HC, Classen M, Kage A, Lass U, et al. Mutations in the gene encoding the serine protease inhibitor, Kazal type 1 are associated with chronic pancreatitis. *Nat Genet* 2000; 25: 213-6.
5. Comfort M, Steinberg A. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology* 1952; 21: 54-63.
6. Le Bodic L, Bignon JD, Raguene O, Mercier B, Georgelin T, Schnee M, et al. The hereditary pancreatitis gene maps to long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 4: 549-54.
7. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet* 1996; 14: 141-5.
8. Chen JM, Piepoli Bis A, Le Bodic L, Ruszniewski P, Robaszkiewicz M, Deprez PH, et al. Mutational screening of the cationic trypsinogen gene in a large cohort of subjects with idiopathic chronic pancreatitis. *Clin Genet* 2001; 59: 189-93.
9. Teich N, Hoffmeister A, Keim V. Mutations of cationic trypsinogen in chronic pancreatitis. *Lancet* 1999; 354: 1302.
10. Férec C, Raguene O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet* 1999; 36: 228-32.
11. Etemad B, Whitcomb DC. Chronic pancreatitis: diagnosis, classification and new genetic developments. *Gastroenterology* 2001; 120: 682-707.
12. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC). Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 252-61.
13. Bhatia E, Choudhuri G, Sikora SS, Landt O, Kage A, Becker M, et al. Tropical calcific pancreatitis : strong association with *SPINK1* trypsin inhibitor mutations. *Gastroenterology* 2002; 123: 1020-5.
14. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Cavallini G, Amman RW, Lankisch PG, Andersen JR, et al. Pancreatitis and the risk of pancreatic cancer. International Pancreatitis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 328: 1433-7.
15. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Whitcomb CD. Risk factors for cancer in hereditary pancreatitis. International Hereditary Pancreatitis Study Group. *Med Clin North Am* 2000; 84: 565-73.
16. Efthimiou E, Crnogorac-Jurcevic T, Lemoine NR. Inherited predisposition to pancreatic cancer. *Gut* 2001; 48: 143-7.
17. Pfützer RH, Barmada MM, Whitcomb DC. Mutations of the pancreatic secretory trypsin inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1063-4.
18. Threadgold J, Greenhalf W, Ellis I, Howes N, Lerch MM, Simon P, et al. The N34S mutation of *SPINK1* (PSTI) is associated with a familial pattern of idiopathic chronic pancreatitis but does not cause the disease. *Gut* 2002; 50: 675-81.
19. Chen JM, Mercier B, Audrezet MP, Raguene O, Quere I, Férec C. Mutations of the pancreatic secretory inhibitor (PSTI) gene in idiopathic chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1061-3.
20. Drenth JP, te Morsche R, Jansen JB. Mutations in serine protease inhibitor Kazal type 1 are strongly associated with chronic pancreatitis. *Gut* 2002; 50: 687-92.
21. Schneider A, Suman A, Rossi L, Barmada MM, Beglinger C, Parvin S, et al. *SPINK1*/PSTI mutations are associated with tropical pancreatitis and type II diabetes mellitus in Bangladesh. *Gastroenterology* 2002; 123: 1026-30.
22. Witt H, Hennies HC, Becker M. *SPINK1* mutations in chronic pancreatitis. *Gastroenterology* 2001; 120: 1060-1.
23. Chandak GR, Idris MM, Reddy DN, Mani KR, Bhaskar S, Rao GV, et al. Absence of PRSS1 mutations and association of *SPINK1* trypsin inhibitor mutations in hereditary and non-hereditary chronic pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 723-8.
24. Noone PG, Zhou Z, Silverman LM, Jowell PS, Knowles MR, Cohn JA. Cystic fibrosis gene mutations and pancreatitis risk : relation to epithelial ion transport and trypsin inhibitor gene mutations. *Gastroenterology* 2001; 121: 1310-9.
25. Riordan JR, Rommens JM, Kerem B, Alon N, Rozmahel R, Grzelczak Z, et al. Identification of the cystic fibrosis gene: cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989; 245: 1066-73.
26. Wilschanski M, Zielinski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H, et al. Correlation of sweat chloride concentration with classes of the cystic fi-

- brosis transmembrane conductance regulator gene mutations. *J Pediatr* 1995; 127: 705-10.
27. Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis : a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132: 589-95.
 28. Durie PR. Pancreatitis and mutations of the cystic fibrosis gene. *N Engl J Med* 1998; 339: 687-8.
 29. Durno C, Corey M, Zielenski J, Tullis E, Tsui LC, Durie P. Genotype and phenotype correlations in patients with cystic fibrosis and pancreatitis. *Gastroenterology* 2002; 123: 1857-64.
 30. Borowitz D, Baker SS, Duffy L, Baker RD, Fitzpatrick L, Gyamfi J, et al. Use of fecal elastase-1 to classify pancreatic status in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 2004; 145: 322-6.
 31. Norton ID, Apte MV, Dixon H, Trent RJ, Haber PS, Pirola RC, et al. Cystic fibrosis genotypes and alcoholic pancreatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 496-9.
 32. Arduino C, Gallo M, Brusco A, Garnerone S, Piana MR, Di Maggio S, et al. Polyvariant mutant CFTR genes in patients with chronic pancreatitis. *Clin Genet* 1999; 56: 400-4.
 33. Bishop MD, Freedman SD, Zielenski J, Tzountzouris J, Tsui L, Durie PR. Does complete DNA analysis identify a higher percentage of cystic fibrosis gene mutations in patients with idiopathic chronic and recurrent acute pancreatitis ? (abstract). *Gastroenterology* 2000; 118(suppl2): 2300a
 34. Monaghan KG, Jackson CE, KuKuruga DL, Feldman GL. Mutation analysis of the cystic fibrosis and cationic trypsinogen genes in patients with alcohol-related pancreatitis. *Am J Med Genet* 2000;94:120-4.
 35. Ockenga J, Stuhmann M, Manns MP. Evaluation of the role of CFTR in alcohol related pancreatic disease. *Gut* 2001; 49: 312-3.
 36. Malats N, Casals T, Porta M, Guarner L, Estivill X, Real FX. Cystic fibrosis transmembrane regulator (CFTR) DeltaF508 mutation and 5T allele in patients with chronic pancreatitis and exocrine pancreatic cancer. PANKRAS II Study Group. *Gut* 2001; 48: 70-4.
 37. Truninger K, Malik N, Ammann RW, Muellhaupt B, Seifert B, Muller HJ, et al. Mutations of the cystic fibrosis gene in patients with chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2657-61.
 38. Audrezet MP, Chen JM, Le Marechal C, Ruszniewski P, Robaszekiewicz M, Ragueneas O, et al. Determination of the relative contribution of three genes - the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene, the cationic trypsinogen gene, and the pancreatic secretory trypsin inhibitor gene - to the etiology of idiopathic chronic pancreatitis. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 100-6.
 39. Maire F, Bienvenu T, Ngukam A, Hammel P, Ruszniewski P, Levy P. Etude prospective de la fréquence des mutations du gène CFTR chez des malades ayant une pancréatite idiopathique. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 398-402.
 40. Witt H. Chronic pancreatitis and cystic fibrosis. *Gut* 2003; 52 [Suppl 2]: ii31-41.
 41. Matsubayashi H, Fukushima N, Sato N, Brune K, Canto M, Yeo CJ, et al. Polymorphisms of SPINK1 N34S and CFTR in patients with sporadic and familial pancreatic cancer. *Cancer Biol Ther* 2003; 2: 652-5.
 42. Witt H, Kage A, Luck W, Becker M. Alpha1-antitrypsin genotypes in patients with chronic pancreatitis. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 356-9.
 43. Simon P, Weiss FU, Zimmer KP, Koch HG, Lerch MM. Acute and chronic pancreatitis in patients with inborn errors of metabolism. *Pancreatology* 2001; 1: 448-56.
 44. Conférence de consensus Pancréatite aiguë. Texte long et court. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 1-16.
 45. Axon AT, Classen M, Cotton PB, Cremer M, Freeny PC, Lees WR. Pancreatography in chronic pancreatitis : international definitions. *Gut* 1984; 25: 1107-12.
 46. Applebaum SE, Kant JA, Whitcomb DC, Ellis IH. Genetic testing. Counseling, laboratory, and regulatory issues and the EUROPAC protocol for ethical research in multicenter studies of inherited pancreatic diseases. *Med Clin North Am* 2000; 84: 575-88.
 47. Ellis I, Lerch MM, Whitcomb DC, Consensus Committees of the European Registry of Hereditary Pancreatic Diseases, Midwest Multi-Center Pancreatic Study Group, International Association of Pancreatology. Genetic testing for hereditary pancreatitis : guidelines for indications, counselling, consent and privacy issues. *Pancreatology* 2001; 1: 405-15.
 48. Teich N, Ockenga J, Keim V, Mossner J. Genetic risk factors in chronic pancreatitis. *J Gastroenterol* 2002; 37: 1-9.
 49. Keim V. Identification of patients with genetic risk factors of pancreatitis: impact on treatment and cancer prevention. *Dig Dis* 2003; 21: 346-50.
 50. Choudari CP, Nickl NJ, Fogel E, Lehman GA, Sherman S. Hereditary pancreatitis: clinical presentation, ERCP findings, and outcome of endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 66-71.
 51. Ellis I Genetic counseling for hereditary pancreatitis—the role of molecular genetics testing for the cationic trypsinogen gene, cystic fibrosis and serine protease inhibitor Kazal type 1. *Gastroenterol Clin North Am* 2004; 33: 839-54.
 52. Nouts A, Lévy P, Voitot H, Bernades P. Valeur diagnostique de l'antigène sérique Ca 19-9 au cours de la pancréatite chronique et de l'adénocarcinome pancréatique. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 152-9.
 53. Maire F, Micard S, Hammel P, Voitot H, Lévy P, Ruszniewski P, et al. Differential diagnosis between chronic pancreatitis and pancreatic cancer: value of the detection of KRAS2 mutations in circulating DNA. *Br J Cancer* 2002; 87: 551-4.
 54. Arvanitakis M, Van Laethem JL, Parma J, De Maertelaer V, Delhaye M, Deviere J. Predictive factors for pancreatic cancer in patients with chronic pancreatitis in association with K-ras gene mutation. *Endoscopy* 2004; 36: 535-42.
 55. Brentnall TA. Cancer surveillance of patients from familial pancreatic cancer kindreds. *Med Clin North Am* 2000; 84: 707-18.
 56. Canto MA, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 606-21.
 57. Rulyak SJ, Brentnall TA. Inherited pancreatic cancer: surveillance and treatment strategies for affected families. *Pancreatology* 2001; 1: 477-85.
 58. Whitcomb DC. Value of genetic testing in the management of pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 1710-7.
 59. Binkley CE, Zhang L, Greenson JK, Giordano TJ, Kuick R, Misek D, et al. The molecular basis of pancreatic fibrosis: common stromal gene expression in chronic pancreatitis and pancreatic adenocarcinoma. *Pancreas* 2004; 29: 254-63.