FMC
HGE

Pancréatites génétiques

Pr Philippe RUSZNIEWSKI

Fédération Médico-Chirurgicale d'Hépato-Gastroentérologie

Hôpital Beaujon, Clichy

23èmes Journées de la FMC-HGE
Paris, 2 avril 2005

ASSISTANCE PUBLIQUE HÔPITAUX DE PARIS

Connaître les principales mutations
et
leurs conséquences physiopathologiques

I. PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

II. SPINK1 / PSTI

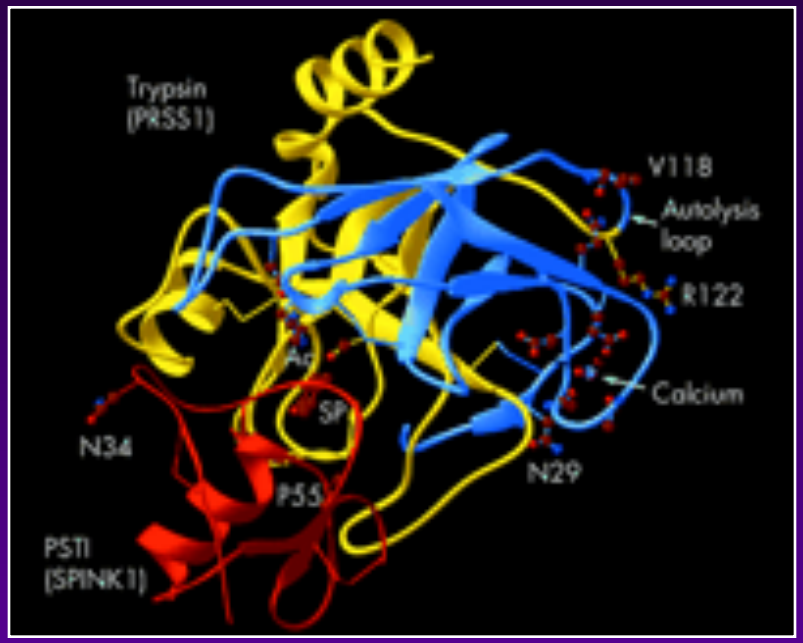
III. CFTR

IV. Autres

PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

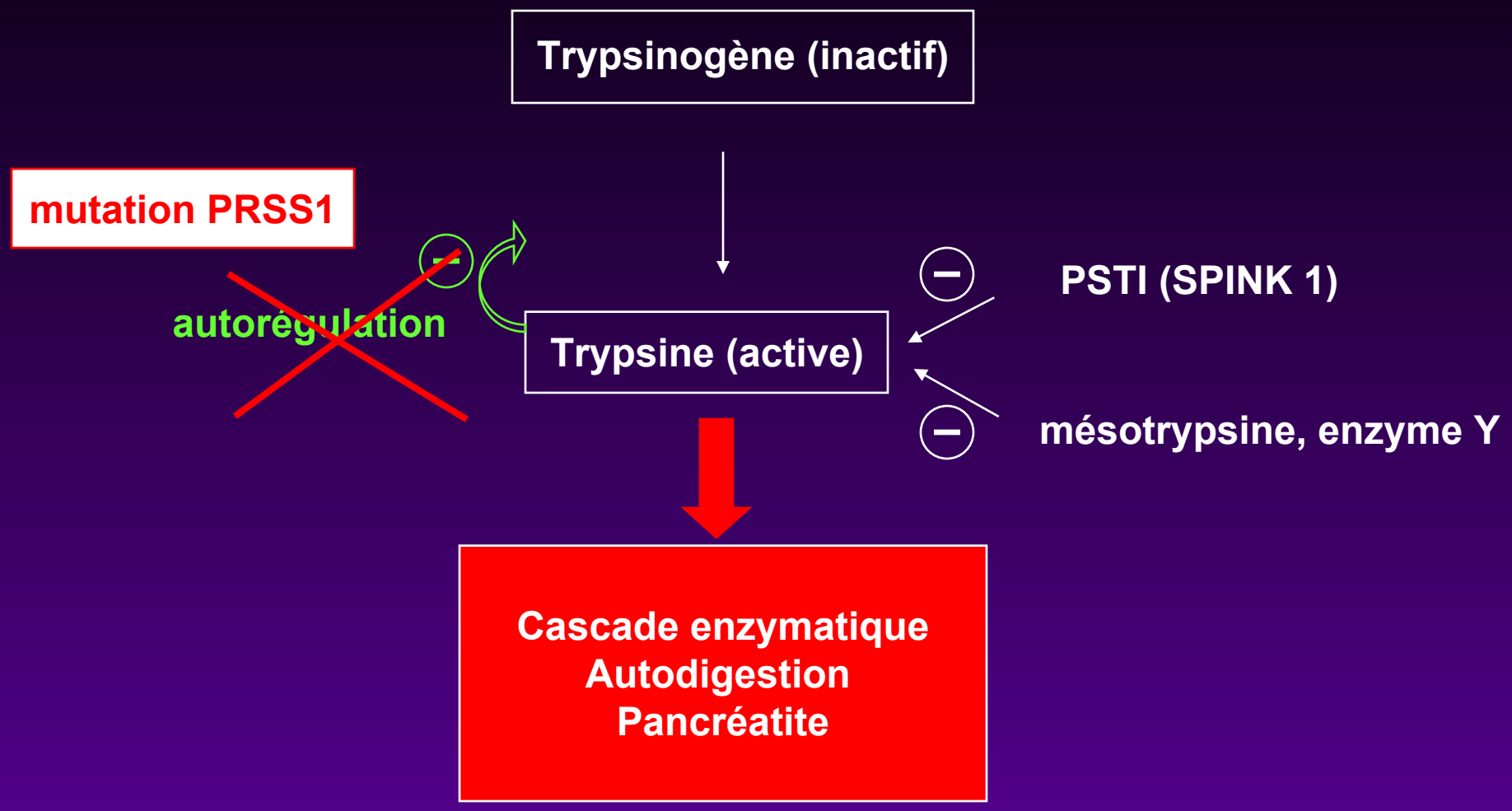
1952 : 1ère observation de pancréatite héréditaire par Comfort et al.

1996 : identification du gène du trypsinogène cationique (chromosome 7 en 7q35)



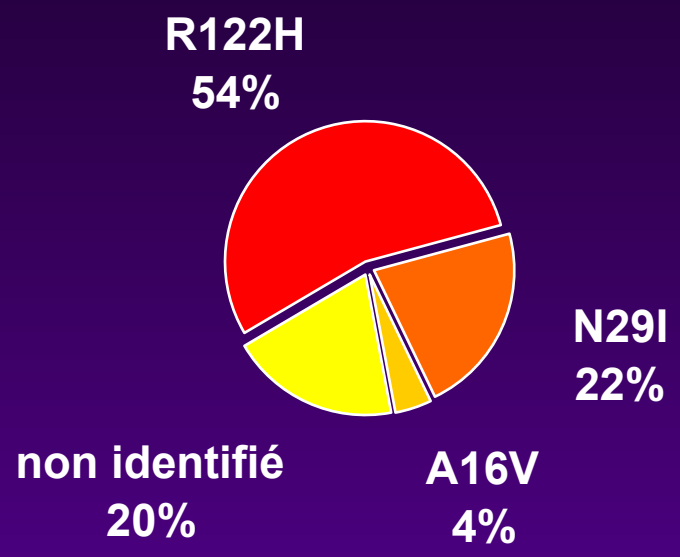
Le Bodic Hum Mol Genet 96
Whitcomb Nat Genet 96

Physiopathologie



Mutations PRSS1

- Transmission autosomique dominante, pénétrance 80%
- Mutations PRSS1 les + fréquentes : R122H (ancien R117H)
  N29I (ancien N21I)



European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer (EUROPAC)

112 familles / 14 pays
418 malades avec PH

Howes Clin Gastroenterol Hepatol 2004

Whitcomb Nat Genet 1996

Implications des mutations PRSS1 dans les pancréatites

➢ pancréatite héréditaire	+ + +
➢ pancréatite idiopathique	non
➢ pancréatite chronique alcoolique	non
➢ pancréatite tropicale	non

Howes Clin Gastroenterol Hepatol 2004
Chen Clin Genet 2001
Ockenga Am J Gastroenterol 2000

Caractéristiques des pancréatites héréditaires

- Premiers symptômes < 30 ans (âge médian 12 ans)
- Pancréatite aiguë 80 %
- Pancréatite chronique > 50%
- Toutes les complications peuvent être observées
- Asymptomatique 20 %

Howes Clin Gastroenterol Hepatol 2004

Risque d'adénocarcinome pancréatique

- Risque de cancer du pancréas x 50
- Risque cumulatif 40 % à l'âge de 70 ans
- 2 facteurs de risque (risque cumulé de 75% à 70 ans) :

  - mutation sur l'allèle paternel
  - tabac

Lowenfels Med Clin North Am 00
Efthimiou Gut 2001

Howes Clin Gastroenterol Hepatol 2004

I. PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

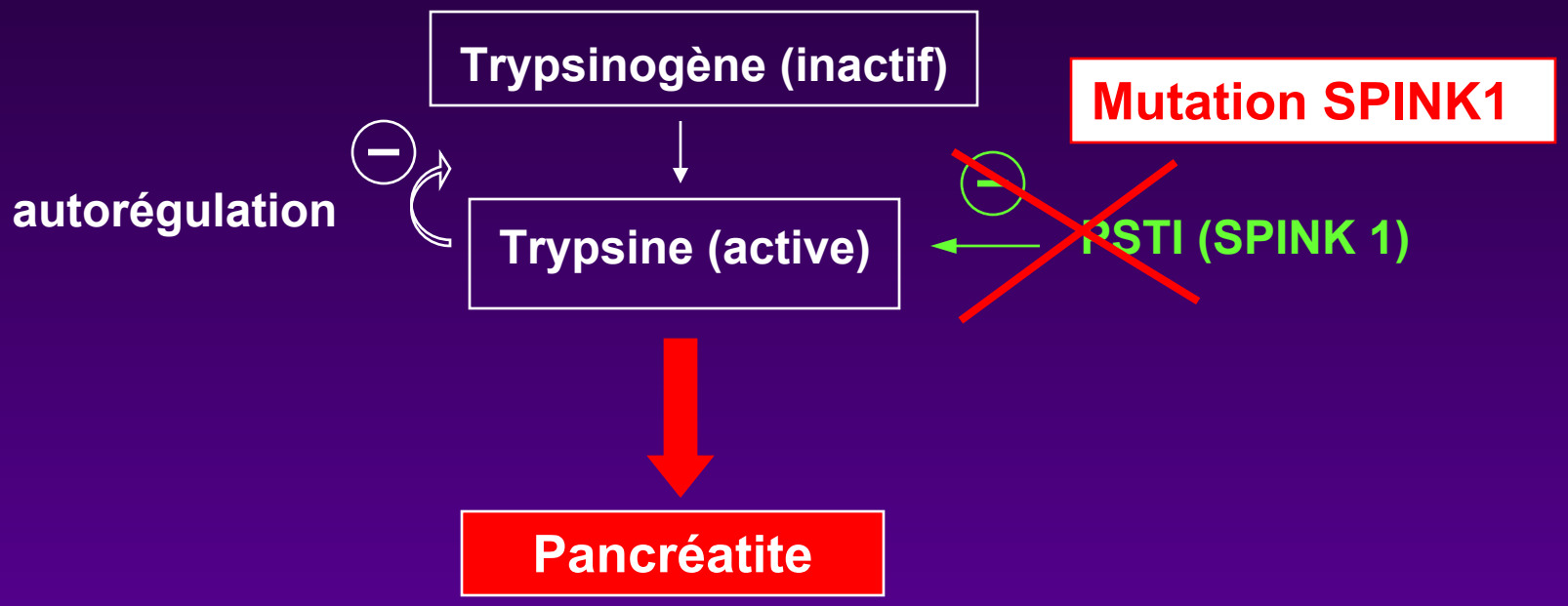
II. SPINK1 / PSTI

III. CFTR

IV. Autres

SPINK1 / PSTI *(Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor)*

Gène SPINK1 (chr 5q) ➡ protéine de 56 AA qui inhibe l'activation du trypsinogène en bloquant son site actif



Witt Nature Genet 2000

Les mutations SPINK1

- **Mutation la + fréquente : N34S (asparagine → sérine)**
  Autres mutations : signification inconnue
- **Mode de transmission et pénétrance indéterminés (~ récessif)**
- **Population générale : 1-4 % d 'hétérozygotes**

Chen Gastroenterology 2001 *Pfutzer Gastroenterology 2001* *Witt Nat Genet 2000*

Implications des mutations SPINK1 dans les pancréatites

- pancréatite idiopathique — oui
  - 6 à 40 % mutation N34S
    à l'état homo- ou hétérozygote
- pancréatite héréditaire — oui
- pancréatite chronique alcoolique — ?
- pancréatite tropicale — oui

Drenth Gut 2002
Schneider Gastroenterology 2002
Bathia Gastroenterology 2002
Chandak Gut 04

Caractéristiques des pancréatites associées aux mutations SPINK1

- Age de début de la maladie
  Sévérité de la pancréatite
  non influencés par le génotype homo- ou hétérozygote

- Pas de risque accru de cancer du pancréas

Drenth Gut 2002

Teich Pancreatology 2003

SPINK1 : Cofacteur de pancréatite

- < 1 % des hétérozygotes SPINK1 ont une pancréatite

L'altération de SPINK1 n'est pas la cause à elle seule de la pancréatite, mais un facteur favorisant en présence de facteurs environnementaux et/ou génétiques (notamment CFTR et PRSS1)

- Risque de pancréatite

  x 20 si mutation N34S

  x 900 si double mutation CFTR et N34S

Ferec J Med Genet 1999 *Threagold Gut 2002* *Noone Gastroenterology 2001*

I. PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

II. SPINK1 / PSTI

III. CFTR : *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*

IV. Autres

CFTR : le gène de la mucoviscidose

Identification en 1989 du gène CFTR au locus 7q31

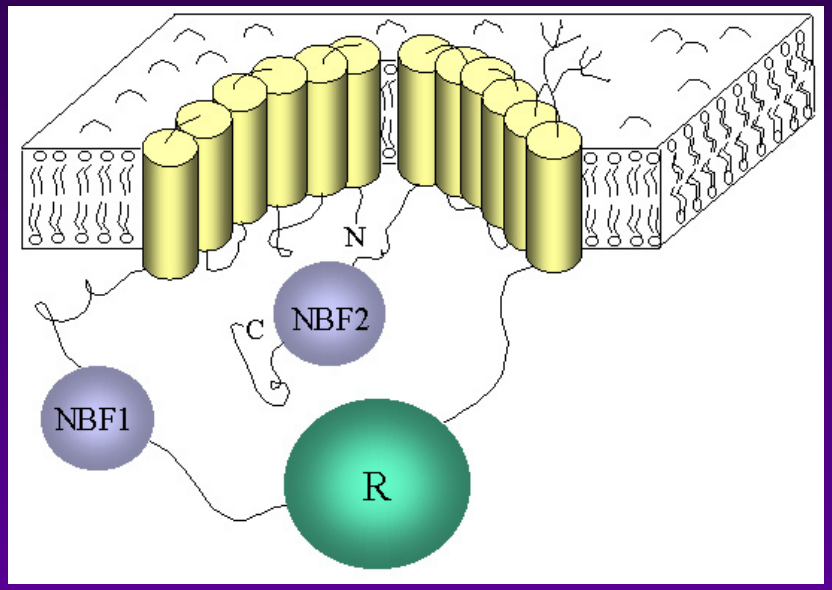
↓

Protéine transmembranaire de 1 480 AA, canal chlore,

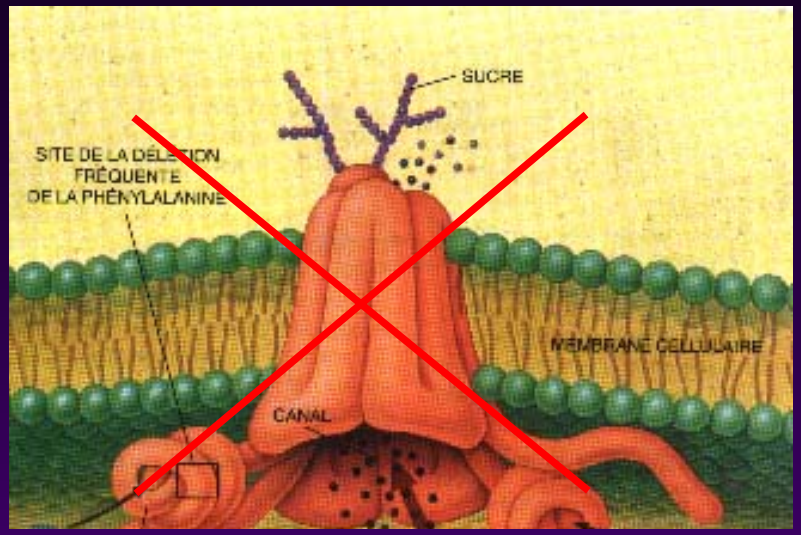
AMPc dépendant

exprimée sur les épithéliums

- pulmonaire
- pancréatique
- canaux déférents



Mutation CFTR



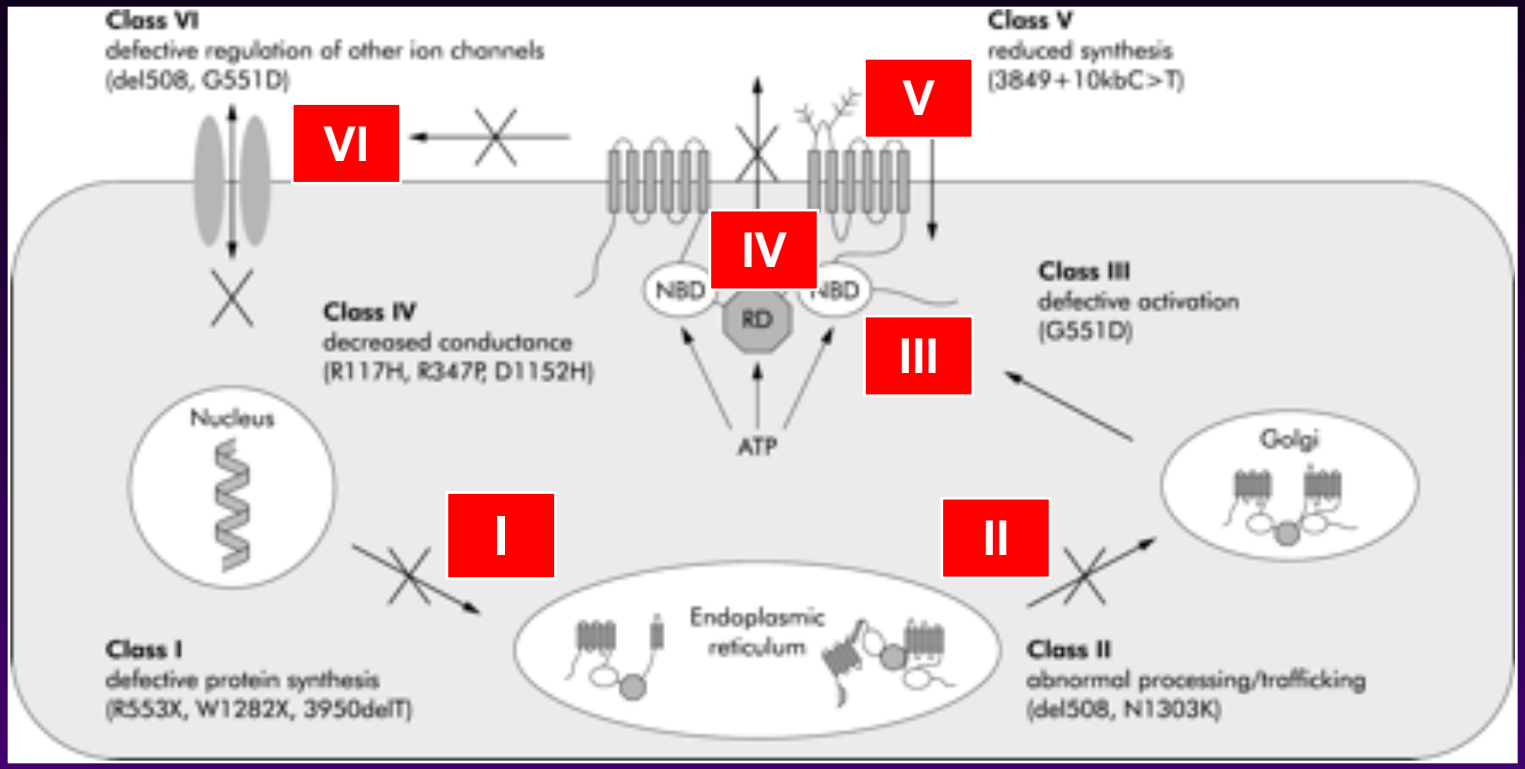
Sécrétion ductulaire pauvre en eau et en HCO3-

Précipitation protéique / obstruction canalaire

Riordan 89

www.genet.sickkids.on.ca/cftr

Plus de 1000 mutations du gène CFTR



- mutation Δ F508 70 %
- les 31 mutations les plus fréquentes 82 %
- nombreux variants dont 5T (intron 8)

www.genet.sickkids.on.ca/cftr *Wilchanski J Pediatr 95*

Corrélation génotype, taux de protéine CFTR fonctionnelle et phénotype

Génotype	Taux de protéine CFTR fonctionnelle	Phénotype
M/M	<1%	Mucoviscidose typique avec insuffisance pancréatique
M/m	5%	Mucoviscidose avec suffisance pancréatique
m/m	10%	
- /M - /m	50%	Formes mono- ou pauci-symptomatiques (polypose nasale, bronchectasies, agénésie des canaux déférents, pancréatite)
- / -	100%	

Teich J Gastroenterol 2002

La mucoviscidose

- **Maladie autosomique récessive la + fréquente**

  1 nouveau-né sur 2 500

  1 hétérozygote porteur sain sur 25

- **Critères du diagnostic positif de mucoviscidose**

  une ou plusieurs caractéristiques phénotypiques
  ou **antécédent familial de mucoviscidose**
  ou **trypsine immunoréactive augmentée (dépistage néonatal)**

  ET

  2 tests de la sueur +
  ou **2 mutations du gène CFTR**
  ou **différence de potentiel nasal pathologique**

Rosenstein J Pediatr 1998

Atteinte pancréatique dans la mucoviscidose typique

85 %	15 %
Insuffisance pancréatique	Suffisance pancréatique
2 mutations majeures classes I à III poussées de pancréatite exceptionnelles	au moins 1 mutation mineure classes IV, V ou 5T poussées de pancréatite

Atteinte pancréatique sans mucoviscidose patente

Auteur	n	Recherche	Mutations CFTR (%)
Sharer	134 (60*)	22	13,4
Cohn	27 *	18	37
Norton	24	15	0
Arduino	39	31	7,7
Ockenga	20	32	30
Bishop	16*	séquençage	62
Malats	86 (11*)	1	0
Maire	64*	31	25
Truninger	93 (14*)	31	11
Kimura	47	1	0
Monaghan	62 (16*)	40	3
Noone	39*	séquençage	44
Audrezet	39	séquençage	20
Casals	68 (31*)	séquençage	40
Frulloni	99 (45*)	18	14
Pezzilli	98	29	12
Choudari	96*	13	19

* idiopathique

Maire Gastroenterol Clin Biol (in press)

Implications des mutations CFTR dans les pancréatites

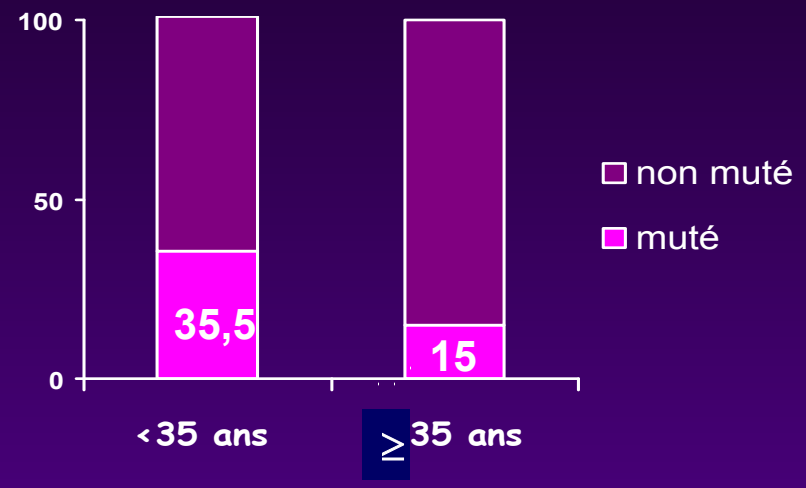
- pancréatite idiopathique oui
  - hétérozygote (M/m ou m/m ou M/- ou m/-)
  - potentiel nasal N
  - test de la sueur N
- pancréatite héréditaire non
- pancréatite chronique alcoolique non
- pancréatite tropicale non

Sharer New Engl J Med 1998

Cohn New Engl J Med 1998

Caractéristiques des pancréatites liées aux mutations CFTR

- Histoire naturelle non modifiée
- Age : facteur prédictif de l'existence d'une mutation



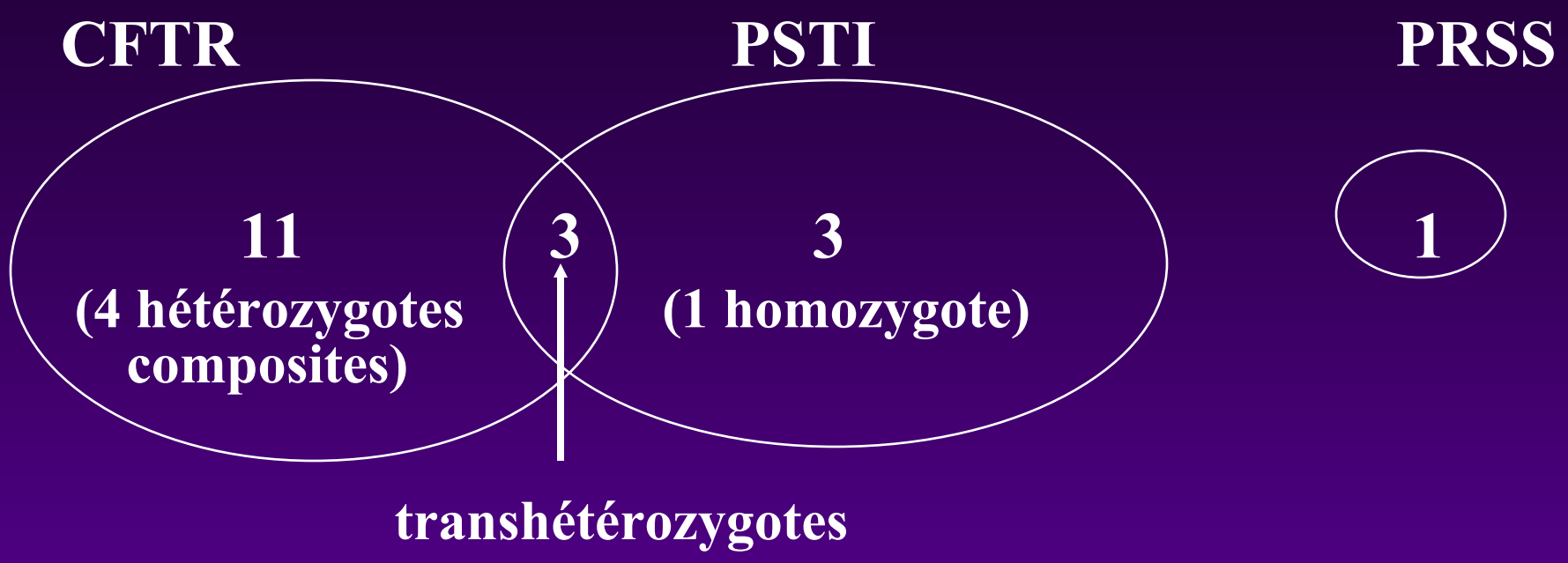
P=0,06

- Imagerie non spécifique IRM : hyper T1 (graisse), hypo T2 (fibrose)

Maire Gastroenterol Clin Biol 2003 *Witt Gut 2003*

Au total ...

PRSS1, PSTI et CFTR chez 39 malades atteints de pancréatite chronique idiopathique : au moins une mutation chez 18 (46 %)



Audrezet et al Eur J Hum Genet 2002

I. PRSS1 : gène du trypsinogène cationique

II. SPINK1 / PSTI

III. CFTR

IV. Autres

Autres gènes possiblement impliqués dans la susceptibilité individuelle à la pancréatite

- **Uridine glucuronosyltransférase**
  - haplotype UGT1A7*3 associé à la pancréatite
- **gène du métabolisme de l 'alcool**
  - effet protecteur du génotype gluthation S-transferase M1
- **gène du système HLA**
  - HLA-DRB1*0401 associé à la pancréatite
- **promoteur du TNFα**
  - mutation associée à la sévérité de la pancréatite

Whitcomb Gut 2004

Savoir quand prescrire les examens génétiques

Avant tout ...

1. Confirmer le diagnostic de pancréatite aiguë / chronique

2. Rechercher les causes fréquentes

   - pancréatite aiguë (lithiase biliaire 40%, OH 40%)
   - pancréatite chronique (OH 80%)

3. Rechercher une cause rare, en particulier obstructive tumorale

   - interrogatoire
   - biologique (triglycéridémie, calcémie)
   - examens morphologiques (TDM, écho-endoscopie, IRM , CPRE)

Conférence de consensus Gastroenterol Clin Biol 2001 *Axon Gut 1984*

Pourquoi des examens génétiques devant une pancréatite ?

1. Distinguer une pancréatite héréditaire d'une pancréatite d'autre origine
2. Expliquer les symptômes
3. Poser le diagnostic chez un enfant et éviter d'autres investigations
4. Evaluer le risque chez les apparentés
5. Définir des stratégies pour prévenir les complications

   MAIS
   - aucun traitement préventif de la pancréatite
   - aucun traitement préventif du cancer
   - pas de consensus sur une stratégie de surveillance
   - conseils : arrêter tabac / alcool

Applebaum Med Clin North Am 2000 *Etemad Gastroenterology 2001*

Recommandations générales sur la pratique des tests génétiques

- Avant le test, des explications claires doivent être données sur

  - la nature de l'examen
  - la signification des résultats
  - les conséquences en termes de suivi ou de traitement
  - les limites (faux négatif ou faux positif)
  - les risques (perturbations psychologiques, discriminations sociales)

- Consentement écrit

- Secret médical

Applebaum Med Clin North Am 2000

A qui proposer une recherche de mutations PRSS1 ?

Recommandations du 3ème Symposium International des Maladies Génétiques du Pancréas

Chez un sujet symptomatique ayant

- **≥ 2 épisodes de pancréatite aiguë sans autre cause**
- **une pancréatite chronique idiopathique (exhaustivité du bilan non précisée)**
- **une histoire familiale de pancréatite chez un apparenté au 1er ou 2nd degré**
- **protocole de recherche**

Ellis Pancreatology 2001

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

- **Chez des sujets asymptomatiques : non recommandé**

  car prévalence dans la population générale

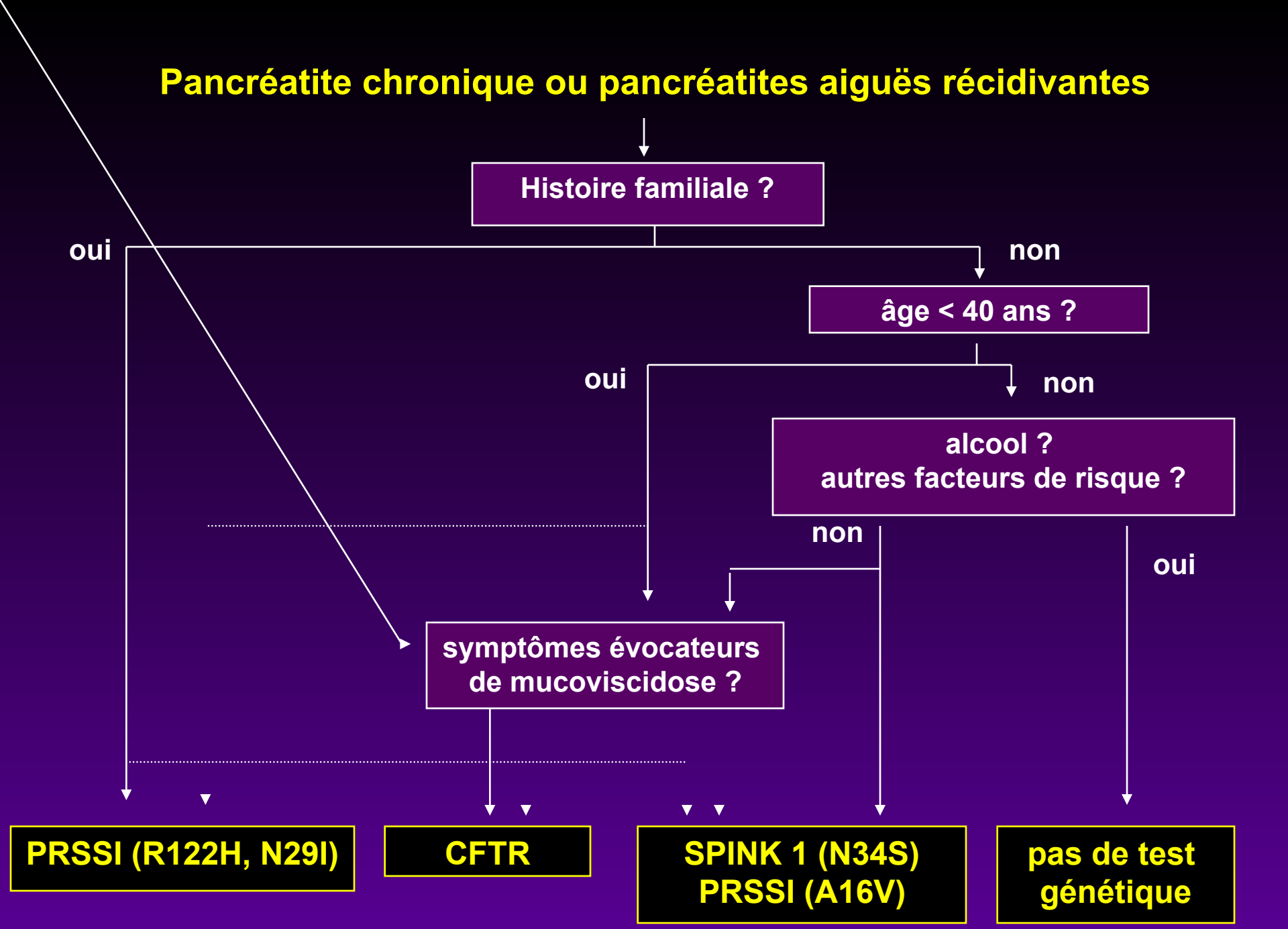
CFTR	5 %
5T	10%
SPINK1	1-4 %

- **Chez les sujets présentant une pancréatite : aucune recommandation ne fait l'objet d 'un consensus**

A discuter si
- antécédent familial de mucoviscidose
- manifestations évocatrices d'une mucoviscidose atypique (affection pulmonaire, asthme, stérilité masculine)
- tests fonctionnels anormaux
- âge < 35 ans mais pas d 'âge seuil discriminant

Teich J Gastroenterol 2002

Pancréatite chronique ou pancréatites aiguës récidivantes



Teich J Gastroenterol 2002

Conclusion (1)

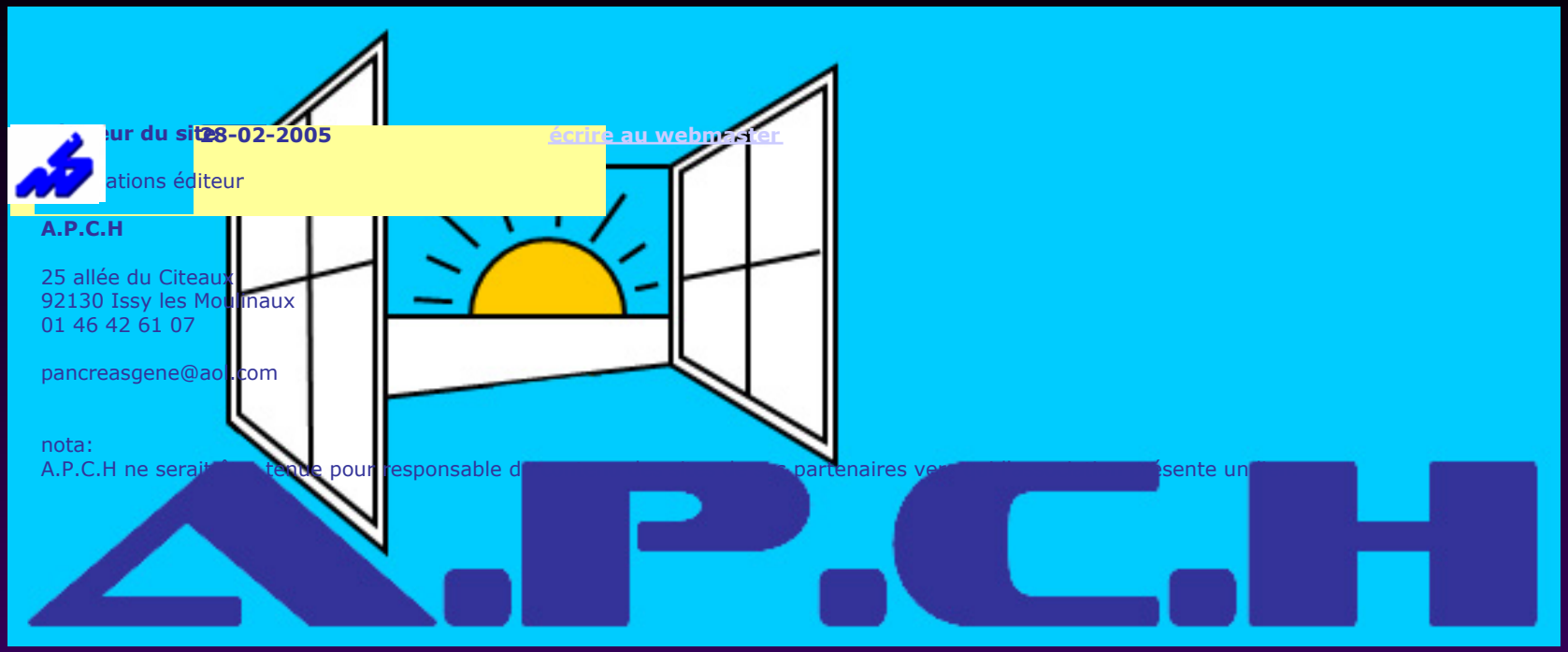
- 3 gènes jouent un rôle important : PRSS1, SPINK1, CFTR
- Facteurs prédictifs : - histoire familiale de pancréatite
  - âge jeune de début des symptômes
- Recherche des mutations PRSS1 : indications établies
  Recherche des mutations SPINK1 et CFTR : pas de consensus
- Un résultat négatif n'élimine pas une pancréatite d'origine génétique
- Ne pas négliger la recherche d'une autre cause (notamment tumorale)

Conclusion (2)

- Conséquences de la découverte d'une cause génétique limitées en l'absence de
  - traitement curatif de la pancréatite héréditaire
  - traitement préventif des poussées
  - prévention efficace du cancer (pas de consensus de dépistage)

- Arrêt tabac / alcool fortement recommandé

- Perspectives :
  - identifier d'autres mutations, voire d'autres gènes impliqués, pour expliquer les 5 à 10 % de pancréatite « idiopathique »
  - comprendre les interactions gènes / environnement
  - stratégie de prévention ...



Association des Pancréatites Chroniques Héréditaires

Solvay Pharma SOLVAY
superassureur.com
MAYOLI-SPINDLER
le gang
SOCAG événements

REMERCIEMENTS

Docteur Frédérique MAIRE

et

Professeur Claude FEREC

A la mémoire de Louis Le Bodic

FMC
HGE