



## Association des Pancréatites Chroniques Héritaires

### **LETTRE de décembre 2010** **Informations** **par ordre chronologique**

#### **ALLIANCE et Plan des Maladies Rares :**

6 ans après l'adoption et l'institution du premier plan maladies rares 2005-2008 (PNMR1), un an et demi après l'engagement public du Président de La République sur l'adoption d'un nouveau plan national Maladies Rares, dit PNMR2, élaboré en 2009 pour entrer en vigueur en 2010 ...

Les travaux menés par les 226 experts associés aux groupes de travail (34 réunions), dont des représentants de l'Alliance Maladies Rares et d'autres partenaires de la Plateforme Maladies Rares, ont abouti à un projet de plan ambitieux. Articulées autour de 25 objectifs, les 84 propositions d'action qu'il comporte devraient être en mesure d'apporter des réponses pertinentes aux carences et faiblesses recensées lors de l'évaluation du premier plan.

Les objectifs principaux du second plan sont les suivants :

- Simplifier au quotidien la vie des malades et de leur entourage ;
- Optimiser les ressources allouées aux acteurs des centres de référence et des centres de compétences pour accroître leur efficacité ;
- Articuler les actions d'un plan, qui ne peut être que national en raison de la rareté de l'expertise, avec des actions à l'échelle régionale ;
- Organiser le recueil des données cliniques et biologiques, le suivi des cohortes, et le suivi des activités ;
- Promouvoir la recherche en favorisant la fluidité entre recherche fondamentale, recherche translationnelle, recherche clinique et thérapeutique et les partenariats avec l'industrie ;
- Développer les actions internationales et particulièrement européennes.

...(lire la lettre)

A Alliance Maladies Rares, nous demeurons très attentifs à ce que le Plan conserve sa substance et à ce que les moyens alloués soient en concordance avec les ambitions affichées. Si la déception devait s'avérer être promise, nous nous tenons prêts à agir avec les associations de malades pour redonner au plan toute sa dimension. Nous voulons croire que le PNMR2 ne sera pas le parent pauvre

des plans nationaux de santé publique et que la conjoncture porteuse d'austérité ne viendra pas escamoter les dispositions d'un plan prometteur. Nous y veillons.

A suivre...

Contact : [pnmr2@maladiesrares.org](mailto:pnmr2@maladiesrares.org)

**EURORDIS** propose un accès à ses PowerPoint (principaux résultats de l'enquête concernant le rôle et les attentes des associations de malades vis-à-vis de la recherche.)

[http://download.eurordis.org/documents/pdf/POs\\_RES\\_FR.pdf](http://download.eurordis.org/documents/pdf/POs_RES_FR.pdf)

**Article de Monsieur Roger Humeau,** paru dans le **Courrier de l'Ouest**, juin 2010.

6/2010.  
Courrier de l'Ouest  
Roger Humeau

► **Roussay. La pancréatite est méconnue, Marie-France Verronneau en souffre**

Samedi dernier, 75 patients et des médecins participaient à l'assemblée générale de l'APCH (Association des pancréatites chroniques héréditaires) à la salle des loisirs de Roussay. Beaucoup de thèmes furent abordés : la génétique, l'historique des connaissances ; les interventions ; les traitements ; la douleur ; l'assurance et les droits des malades ; le diagnostic ; l'évolution de la maladie ; le diabète et ses complications ; les greffes (très rares)...

Cette maladie rare provoque des douleurs abdominales, des nausées et vomissements. La PCH peut entraîner la destruction du pancréas. Elle se caractérise par une sclérose progressive du tissu pancréatique qui, associée à une inflammation intermittente, entraîne la destruction progressive du pancréas. Dans les cas les plus graves, il faut avoir recours à la chirurgie. Elle peut se manifester vers 5 ans ; elle a été diagnostiquée sur environ 150 personnes.

A Roussay, Marie-France Verronneau en est atteinte. Elle



M<sup>me</sup> Verronneau vit avec la maladie.

aurait touché sa famille sur cinq générations, dès 1880-1900. Cette maladie fut découverte sur son frère dans les années 1960. Sa sœur, âgée de 55 ans, a subi trois opérations à 9, 17 et 24 ans.

« La découverte de cette maladie chez l'enfant est un problème. Je me rappelle avoir amené mon fils à l'hôpital et avoir été soupçonnée de maltraitance. Il faut beaucoup de visites et de persuasion pour faire admettre que cette maladie existe » confie une maman.

#### **Quelques statistiques du site de l'APCH :**

##### **Vue d'ensemble des sources de trafic**



■ Moteurs de recherche	187,00 (66,79 %)
■ Sites référents	49,00 (17,50 %)
■ Accès directs	44,00 (15,71 %)



238 visites ont été effectuées depuis ce pays/territoire via 80 villes

## N'hésitez pas à utiliser le forum du site

: [http://www.association-apch.org/index.php?option=com\\_fireboard&Itemid=17](http://www.association-apch.org/index.php?option=com_fireboard&Itemid=17)

## Manifestations APCH :

### Juillet 2010 :

Deux manifestations, organisées par :

- Séverine S.

Grâce à l'implication de Claire et Alexandre de l'école Dancing Production, et de toutes les personnes ayant participé à cette soirée dansante, l'APCH a reçu 740 euros.

- Concert par Alain Hamouche, Yann Viet et Arnaud Meslet, qui se sont produits dans une maison de retraite de Bondy, au profit de l'APCH.  
Don de la maison de retraite de 150 euros.



### Octobre 2010 :

« Soutenir l'APCH en achetant des fleurs » : L'APCH (Association des Pancréatites Chroniques Hérititaires) a organisé une vente de fleurs les samedi 2 et dimanche 3 octobre derniers à Intermarché (boulevard Gallieni) afin de soutenir la recherche médicale sur les maladies rares. Nous remercions Monsieur Thierry Cotillard, Directeur de l'Intermarché d'Issy-les-Moulineaux, 100 boulevard Gallieni (92 Issy) qui nous a permis de récolter 500 euros.



### Orphanet communique :

#### « Diagnostic prénatal en France, un bilan des pratiques »

L'année 2009 a vu la mise en place, grâce à des recommandations de bonnes pratiques établies par l'Agence de la biomédecine, du dépistage combiné des anomalies chromosomiques (dont la trisomie 21) au premier trimestre de grossesse : en octobre 2009 était publiée au J.O. la prise en charge par les caisses d'assurance maladie du dépistage par mesure de la clarté nucale et des marqueurs sériques du premier trimestre, une pratique qui venait d'être autorisée par le ministère de la santé en juin 2009. La mise en œuvre du protocole de calcul de risque est complexe, faisant intervenir différents spécialistes « simultanément », il a donc été prévu qu'un suivi soit organisé pour encadrer cette pratique et assurer l'homogénéité de la prise en charge. Des avancées technologiques en génétique moléculaire ont aussi porté leurs fruits au niveau du public après une phase d'expérimentation, avec l'arrivée en 2009 du génotypage du fœtus sans prélèvements fœtaux : le sang circulant de la mère contient des traces d'ADN fœtal. Il est donc désormais possible de déterminer non seulement le sexe de l'enfant pour le dépistage des maladies liées à l'X, mais aussi son groupe Rhésus, grâce à la détection d'une séquence délétée chez les individus Rh-.

Parallèlement à ces avancées, le rapport d'activité de l'Agence de la biomédecine fournit aussi l'intégralité des données chiffrées relatives aux nombres d'analyses et de diagnostics réalisés en cytogénétique, en génétique moléculaire ou par d'autres approches. Ce recueil exhaustif permet de comptabiliser le nombre de diagnostics posés pour

les principales maladies rares et de voir quels sont les signes qui ont généralement poussé au dépistage, entre des facteurs familiaux ou des signes d'appel échographiques ou biologiques. Le bilan de l'activité de diagnostic prénatal montre qu'un caryotype foetal a été réalisé sur 83 576 foetus en 2008, alors qu'un diagnostic en génétique moléculaire en a concerné 3 147, l'examen le plus pratiqué étant le dosage des marqueurs sériques chez 666 262 femmes.

Le pourcentage d'anomalies détectées sur les caryotypes foetaux a été de 4,2% en moyenne, très élevé en cas de signe d'appel échographique (16,9%) alors qu'il n'était que de 2,3% en cas d'âge maternel > à 38 ans. Le taux d'interruption médicale de grossesse a été de 80% en cas d'anomalie chromosomique. Pour l'activité de génétique moléculaire, les maladies ayant conduit au plus grand nombre d'interruption médicale de grossesse sont l'X-fragile (43 IMG), la mucoviscidose (41 IMG), la myopathie de Duchenne (32 IMG), la drépanocytose (30 IMG), la dystrophie myotonique de Steinert (30 IMG). Au total 411 IMG ont été réalisées pour des maladies rares d'origine génétique.

Cette année encore, le recueil complet des données des 48 centres pluridisciplinaires de diagnostic prénatal (CPDPN) autorisés en France permet d'avoir une vision exhaustive de leur activité. Ces centres ont examinés 29 779 dossiers et refusé 0,4% des demandes d'IMG. Le nombre moyen de réunions annuelles reste aussi supérieur à 52, indiquant ainsi une fréquence de réunions au moins hebdomadaire. Le nombre moyen de dossiers examinés par réunion est de 12, avec une grande variabilité entre les centres. Les IMG les plus précoces sont proposées lorsque l'étiologie est génétique, donc avec un diagnostic biologique : pour les IMG avec indications chromosomiques, 76% sont réalisées avant 21 SA (semaines d'aménorrhée). Pour les IMG avec indications géniques, plus de 70% sont effectuées avant 21 SA. En revanche, les indications pour syndrome malformatif restent les plus tardives (55,5% après 21 SA) en raison de leur mode de diagnostic par imagerie essentiellement.

Malgré l'existence d'une pathologie autorisant une IMG et une attestation de gravité, 494 femmes, soit 7,1% des femmes, n'ont pas souhaité poursuivre leur démarche d'IMG. Dans cette situation, la moitié seulement des grossesses ont abouti à la naissance d'un enfant vivant.

[Pour en savoir plus](#)

### **Révision de la directive sur les dispositifs de diagnostic in vitro: le diagnostic génétique des maladies rares en question**

Une consultation publique ouverte en juin dernier par la commission européenne a été l'occasion, jusqu'au 15 septembre, de s'exprimer sur la révision de la directive 98/79 relative aux dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* (IVD). Cette consultation s'est inscrite dans un contexte de simplification de l'environnement réglementaire et

d'évolutions technologiques, et devait préciser une première consultation, plus large, ayant porté sur la refonte des directives relatives aux dispositifs médicaux dans leur ensemble (90/385/CEE, 93/42/CEE et 98/79/CEE).

Différentes organisations et groupes de travail tels que la PHG Foundation, la Société Européenne de Génétique Humaine (ESHG), le réseau Eurogentest, la Société Française de Génétique Humaine (SFGH) et la Fédération Nationale des Centres de Lutte contre le Cancer (FNCRCC) ont répondu à cette consultation et une préoccupation est récurrente : la mise en place d'un marché unique par l'instauration d'un marquage CE-IVD risquerait de réduire la diffusion de l'innovation médicale particulièrement précieuse dans le cadre des pathologies rares. Afin de protéger ce secteur ne pouvant pas bénéficier d'investissements industriels pour le développement de dispositifs labellisés CE, la directive 98/79 prévoyait une exemption de ce marquage. Cette exemption a été soutenue par tous les groupes cités précédemment, et la réglementation déjà existante a été rappelée à ce sujet : seuls les laboratoires accrédités par la norme ISO 15189 sont en mesure de proposer de tels tests diagnostiques, ce qui assure déjà la qualité et la sécurité des tests et de leur mise en œuvre dans l'établissement. Il semblerait donc que le respect de la norme ISO 15189 soit suffisant pour garantir la qualité d'un examen. La question des tests « faits maison », c'est-à-dire développés au sein d'une structure pour une utilisation sur place ponctuelle, a aussi été posée dans cette révision, et là encore, les réactions vont dans le sens d'une dérogation au marquage, l'intérêt étant aussi sensible au niveau financier, puisque des tests mis au point localement peuvent souvent s'avérer beaucoup plus adaptés aux patients et à bien moindre coût qu'un test commercial [Diagnostic prénatal en France, un bilan des pratiques](#)

**La fondation Groupama** nous a permis de communiquer, lors de la semaine de la fondation (octobre 2010), au travers d'une réunion à la Défense.

### **Les Laboratoires Mayoly Spindler**

participent activement au soutien de la recherche génétique portant sur la PCH, par un don de 3 000 euros. Nous les remercions de leur soutien.

**Philippe Levy**, est également à ses heures, auteur de roman :

**Le transit des corps de Philippe Levy, Récits, publiés chez Balland** vient de paraître *'Une chronique saisissante de ce monde à part qu'est l'hôpital, auquel le talent de conteur de Philippe Levy donne une présence extraordinaire'* Je le conseille à qui souhaite prendre un bain de vérité, à travers un livre poignant de vécu, de descriptions, d'observations et de matières à réflexions.

<http://www.librairiedialogues.fr/livre/1739311-le-transit-des-corps-levy-philippe-balland>

## Quelles sont les nouvelles données scientifiques publiées au cours de l'année 2010 au sujet de la pancréatite héréditaire?

Dans toutes les publications scientifiques, les 2 critères actuels pour affirmer le diagnostic de pancréatite héréditaire sont :

1/ Soit être porteur d'une mutation du gène PRSS1. Ce gène se situe sur le chromosome 7 et régule l'activité d'une protéine pancréatique: le trypsinogène cationique. La transmission des mutations est autosomique dominante, c'est-à-dire qu'elle se fait par un parent unique et est suffisante pour donner des symptômes de pancréatite.

2/ Soit avoir des critères généalogiques: être porteur d'une pancréatite chronique idiopathique (c'est-à-dire sans cause de pancréatite connue et retrouvée: pas d'alcoolisme chronique, pas de troubles de la régulation des triglycérides, du calcium et du phosphore, pas de mutations génétiques connues...) avec des antécédents familiaux de pancréatite idiopathique : 2 parents malades au premier degré ou 3 parents malades au 2° degré.

Si on remplit le critère généalogique de pancréatite héréditaire, l'anomalie génétique en cause n'est pas ENCORE connue. Cela s'explique car depuis 1996, plus de 35 mutations de PRSS1 ont été découvertes et de nouvelles mutations sont mises en évidence tous les ans.

Mais il existe également d'autres gènes dont les mutations prédisposent aux pancréatites génétiques et qui peuvent prendre une forme familiale dans certains cas (atteintes de plusieurs générations). L'analyse de tous ces gènes est faite systématiquement en même temps que l'analyse du gène PRSS1. On connaît ainsi le gène SPINK1 depuis plusieurs années et très récemment le gène CTRC.

Grâce à l'aide de l'APCH dans la collecte de fonds auprès de financeurs, un étudiant dans le laboratoire de génétique du Pr Férec à Brest a pu réaliser ses travaux de thèse de sciences sur le gène SPINK1 et les très nombreuses mutations ou variations des différentes parties du gène (codantes ou non).

Le but était aussi d'analyser l'implication de ces variations sur les symptômes des patients. La transmission des mutations de SPINK1 est autosomique récessive, c'est-à-dire qu'il faut une mutation provenant de chaque parent pour développer une pancréatite (ce cas de figure est très rare).

Cependant, on estime actuellement en France que 2% de la population générale présentent une mutation unique de SPINK1 et que seuls 1% de ces patients vont développer une pancréatite. Toutes les mutations n'ont donc pas de traduction clinique ou nécessitent l'association avec un autre

facteur de risque de pancréatite (comme un excès de consommation d'alcool) pour faciliter la formation de celle-ci.

Le gène CTRC est connu depuis peu et ses mécanismes physiopathologiques sont encore en cours d'analyse.

Il apparaît cependant qu'une mutation unique de ce gène pourrait être suffisante pour développer une pancréatite génétique. Ce gène code pour une protéine qui permet de limiter l'activité des enzymes pancréatiques.

Quand une mutation est présente, la régulation est défaillante et les enzymes pancréatiques sont activées en permanence et provoquent des pancréatites aiguës à répétition.

Des études très récentes ont montré que des mutations de ce gène étaient souvent associées à des mutations de SPINK1 en Inde et au Sri Lanka et expliquaient ainsi les pancréatites génétiques (anciennement appelées « tropicales » avant que les anomalies génétiques soient découvertes) très fréquentes dans ces régions.

**Dr Vinciane Rebours**, Service de Gastroentérologie et Pancréatologie.  
Hôpital BEAUJON, Clichy (92110).  
vinciane.rebours@bjn.apch.fr

*Merci aux lecteurs recevant la lettre par courrier, qui possèdent une adresse e-mail de bien vouloir nous la communiquer.*

Excellentes fêtes de fin d'année à chacun de vous.

A votre écoute,

Nadine Meslet

**Association loi 1901 à but non lucratif. J.O. 31 janvier 2004 . SIRET N°453 712 663 00013 .  
code APE 913 E  
25 allée des Citeaux - 92130 Issy les Moulinaux Tél. 01 46 42 61 07  
e-mail : [pancreasgene@aol.com](mailto:pancreasgene@aol.com)  
[www.association-apch.org](http://www.association-apch.org)**