

Dépister une maladie Génétique, Pourquoi ?

*Diagnostic de la pancréatite chronique héréditaire (PCH) :
Une population de malades à la recherche de son identité génétique,
support d'espoir thérapeutique*

Pour nous qui souffrons de PCH, être atteint d'une maladie héréditaire, signifie que nous risquons de la transmettre à nos enfants ou que nous l'avons déjà transmise sans le savoir, en même temps que le reste de notre patrimoine génétique. Et nous le ressentons d'abord comme une grande injustice.

Dans l'opinion publique et singulièrement parmi les bien portants, la génétique est souvent perçue comme une menace. On l'associe volontiers aux inquiétantes « manipulations génétiques », aux pernicious organismes génétiquement modifiés (OGM) et à des tests génétiques qui permettraient de ficher l'ensemble de la population.

Pourtant, l'exemple d'autres maladies héréditaires a montré que l'approche génétique peut ouvrir de nouvelles voies prometteuses pour les malades. La mise au point d'un test de diagnostic génétique peut être extrêmement bénéfique si l'identification précoce des porteurs de la maladie permet d'adopter des mesures préventives avant l'apparition de manifestations cliniques sévères et si elle favorise le développement de traitements.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre démarche associative qui allie :

- une démarche scientifique audacieuse : l'optimisation d'un test diagnostic de notre maladie alors même qu'il n'existe pas encore de traitement spécifique
- une démarche de vulgarisation auprès d'autres malades mais aussi d'un public plus large, notamment jeune, afin de leur faire prendre conscience de l'intérêt de la génétique face un discours ambiant hostile à la génétique, volontiers basé sur des arrière-plans idéologiques ou religieux.

Un partenariat entre :



Et



Financé par le Conseil Régional d'Île de France



Notre maladie : la pancréatite chronique héréditaire (PCH).

La PCH est une maladie héréditaire autosomique dominante rare (voir encadré), chronique et douloureuse dont la prévalence est actuellement estimée à 1 malade pour 200 000 habitants. Elle est plus rare que la pancréatite chronique ou la pancréatite aiguë non familiale qui, elles, touchent plus souvent des adultes, et peuvent avoir de multiples causes : traumatismes, malformations, infections, et surtout abus d'alcool...

La PCH se caractérise par une sclérose progressive du tissu pancréatique entraînant la destruction progressive du pancréas dans les cas les plus rares. Plus précisément, les enzymes pancréatiques, dont le rôle est de digérer les aliments dans le tube digestif, sont activées dans le pancréas lui-même qu'elles détruisent localement. À ce jour il n'existe pas de traitement capable d'arrêter l'évolution de la maladie.

La PCH ne se manifeste pas de la même façon chez tous les malades : certains n'auront jamais de crises et ne manifesteront pas la maladie ou très faiblement, d'autres développeront des formes plus ou moins graves selon la nature de la ou des mutations, mais aussi en raison d'une « pénétrance » variable.

Quelques mots de génétique

- Un **gène** est un fragment de chromosome permettant la synthèse d'une protéine particulière.
- Le **génom**e est l'ensemble des gènes d'un organisme.
- Les **chromosomes** sont constitués d'**ADN**. Le noyau de chaque cellule contient 23 paires de chromosomes. Pour chaque paire, l'un provient de la mère, l'autre du père. La 23^e paire de chromosome détermine le sexe de l'individu : chromosomes sexuels XX chez la femme et XY chez l'homme.
- Les **maladies génétiques** sont liées à des mutations entraînant l'absence (délétion) ou à la moindre efficacité de protéines, en particulier d'enzymes.

Une **mutation** est la modification d'un gène. Une même maladie génétique peut être causée par de nombreuses mutations différentes.

- Une maladie génétique peut apparaître isolément dans une famille (**mutation de novo**), ou être transmises par les chromosomes des parents (**maladie héréditaire**)
- Dans une maladie **dominante**, il suffit qu'un des chromosomes (transmis par la mère ou par le père) possède la mutation pour que la maladie puisse se manifester.
- Dans une maladie **récessive**, il faut que les deux chromosomes soient porteurs de la mutation. Un sujet dont un seul chromosome possède la mutation ne manifeste pas la maladie mais peut la transmettre, on dit qu'il est **porteur sain**.
- On parle de maladie autosomique lorsque la mutation responsable de la maladie n'est pas située sur les chromosomes sexuels (X ou Y). La maladie affecte donc autant les hommes que les femmes. À l'inverse, dans une maladie récessive **liée à l'X** seuls les hommes seront atteints.
- Selon les individus, la même mutation peut entraîner des troubles variables. On appelle **pénétrance** la probabilité qu'un sujet porteur d'un gène défectueux développe la maladie au cours de sa vie.

Les maladies rares

Par **définition** une maladie rare affecte **moins d'une personne sur 2 000** soit moins de 30 000 malades pour la France, le plus souvent beaucoup moins. Cette fréquence s'appelle la **prévalence** de la maladie.

Plus de **6 000 maladies rares** sont recensées en France. Ainsi, malgré la rareté de chacune d'elles, on estime que **3 à 5 % de la population** est atteinte d'une maladie rare.

La plupart des maladies rares sont **chroniques**. Les trois quarts d'entre elles **débutent dès l'enfance** et 80 % sont d'**origine génétique**.

Médicalement, ces pathologies sévères, mettant souvent en jeu la vie des malades ont été peu étudiées. Mal connues, leur diagnostic est tardif voire inexistant et les traitements spécifiques le plus souvent absents.

Socialement, mal connues des médecins, leur prise en charge par les systèmes de santé sont également inadaptées. Le déficit en traitements provient non seulement d'un manque de recherches, mais aussi de l'absence de rentabilité commerciale de médicaments destinés à un petit nombre de malades.

Le « **Plan Maladies Rares** », mis en chantier en 2005, vise à améliorer la prise en charge de ces maladies dans leurs différents aspects, diagnostiques, thérapeutiques et sociaux. Ce plan ne peut à lui seul résoudre tous les problèmes, et souligne le rôle des associations de malades dans ces maladies.

L'évolution de la maladie dépend aussi des conditions de vie : consommation d'alcool ou de tabac, alimentation mal équilibrée et trop riche en graisses favorisent son aggravation. Les facteurs environnementaux jouent donc également un rôle.

Les premiers symptômes de la PCH sont des crises douloureuses qui peuvent rester très longtemps inexplicées. Elles débutent généralement entre 5 et 25 ans. Chez certains, la crise sera passagère et durera un ou deux jours, chez d'autres, elle nécessitera une hospitalisation associée à une diète stricte et une réhydratation.

Lorsque la maladie s'installe, deux types de douleurs se manifestent :

Des poussées aiguës : les douleurs, importantes, sont de survenue brutale, croissantes et sans répit jusqu'à la fin de la poussée. Le malade est prostré, et dans l'impossibilité de s'alimenter : l'absorption de nourriture déclenchant à nouveau des douleurs et des vomissements.

L'intensité de la douleur est liée à l'inflammation du pancréas. Dans les cas sévères, cette inflammation peut entraîner des nécroses, des risques infectieux, l'atteinte des organes voisins, la nécessité d'une intervention chirurgicale.

Des douleurs chroniques, répétitives ou quasi permanentes : elles peuvent durer de quelques minutes à plusieurs jours. Elles sont souvent déclenchées par l'alimentation, l'absorption d'alcool et le tabac. Le patient se met généralement de lui-même à la diète ou diminue ses repas ce qui peut entraîner un amaigrissement progressif. La répétition de ces crises est associée à une augmentation d'apparition de cancers du pancréas, le plus souvent mortels.

L'APCH, une approche associative de la maladie

Etre atteint d'une maladie rare signifie être confronté aux problèmes de la maladie elle-même et à ceux spécifiques à la rareté de l'affection qui en fait une maladie mal connue.

Chronologiquement, cela commence le plus souvent par l'errance diagnostique qui peut durer des mois ou des années avant que la maladie ne soit enfin correctement identifiée. *Concernant la PCH cette errance est en moyenne de 9 ans en France* (encadré de témoignages). Or, un diagnostic erroné conduit à des traitements inefficaces voire dangereux.

Faute de réussir à poser un diagnostic, le médecin peut être tenté de douter de la réalité des symptômes rapportés par le malade. Ce déni de la maladie est particulièrement fréquent lorsque le principal symptôme est la douleur. Ce qui est malheureusement le cas dans la PCH.

L'errance diagnostique est ainsi responsable de différents « dommages collatéraux » tels que :

- la conduite inadaptée de l'entourage familial social ou médical lorsque la maladie est niée ou assimilée à des troubles psychologiques (exemple : internement pour cause de douleurs non identifiées « donc » psychiatriques, rejet lorsque le pseudo diagnostic est une consommation immodérée d'alcool.
- la perte de confiance dans la médecine (après des diagnostics successifs et contradictoires !)
- la naissance d'autres enfants porteurs du gène défectueux qui auraient pu être évitée.

La souffrance psychologique qui s'ajoute à la souffrance physique du fait d'une errance diagnostique dont on ne voit pas la fin, la plupart des malades atteints de PCH l'ont vécue.

Il était donc naturel que des malades atteints de PCH s'organisent en association pour prendre en main leur destin. Cette démarche s'alimente à la fois de l'expertise qu'ont les malades de leur maladie et de l'expérience concrète qu'ils ont déjà d'appartenir, à l'échelle de la famille, à une collectivité de malades.

Témoignages :

Pris de douleurs dans l'abdomen à l'âge de 14 ans, ne trouvant pas de cause, on me donne du Valium®. À 22 ans, les douleurs étant constantes et difficilement supportables, on décide de me faire hospitaliser. Là on me fait passer une échographie, l'une des premières en France, et pendant qu'un chirurgien, ayant diagnostiqué une pancréatite m'attendait pour m'opérer, l'interne du service essayait de me persuader de me faire interner pour palier ces douleurs qui étaient sans conteste d'ordre psychosomatique.

Depuis l'opération, je prends des enzymes pancréatiques. Mes douleurs ont pratiquement disparues, mais un diabète déséquilibré fait partie de ma vie. On ne peut pas tout avoir !!!

Jérôme

Le jour de mon mariage, j'ai bu une coupe... et suis tombé raide de douleurs... Les médecins ne trouvaient pas, et affirmèrent que c'était psy, dû au choc du mariage... 2 jours après, toujours les mêmes douleurs, aucun diagnostic physique et me voilà chez les fous ! Je vous passe la suite. J'en suis sortie mais... pas sans mal !

Valérie

Lors du diagnostic de pancréatite chronique de l'aîné, alors âgé de 5 ans, on nous a soupçonnés de l'empoisonner, puis de l'avoir élevé à l'alcool, puis de le taper... Passées ces délicieuses étapes (2ans d'enquête d'assistante sociale...), nous avons eu accès au test génétique : pancréatite chronique héréditaire.

Les médecins : " Oh pardon, c'était génétique ! C'est très rare, on ne pouvait pas y penser".

Marie

Notre propos n'est pas d'accuser les médecins de ne pas connaître chacune de quelques 6 000 maladies rares déjà recensées dont la PCH fait partie. Notre but est plutôt de contribuer à la recherche de solutions pour épargner aux nouveaux malades les épreuves que nous avons traversées et progresser vers la mise au point de traitements.

Bien que récente, l'APCH (fondée en 2004) s'est engagée dès ses premiers pas dans un partenariat avec une équipe scientifique, au travers d'une étude épidémiologique, sorte de photo de la maladie (recensement des malades, évolution de la maladie...)

En effet nous savons que la faiblesse des connaissances scientifiques sur notre maladie est un facteur aggravant : le recensement incomplet des malades contribuant à sous-estimer notre population et partant à minorer les moyens mobilisables pour la recherche sur notre maladie, repoussant à un horizon lointain la mise au point d'un traitement.

APCH et Génétique, une démarche citoyenne originale

Notre engagement en faveur d'un approfondissement de la recherche génétique sur notre malade peut sembler contradictoire avec les règles habituelles de la pratique médicale.

Nous souhaitons en effet que soient mis au point des tests génétiques plus fiables de notre maladie, bien qu'il n'existe pas de traitement spécifique.

Une telle démarche, émanant d'une équipe scientifique, aurait pu être critiquée : « À quoi bon inquiéter inutilement un malade alors que la médecine n'a pas de traitement à lui proposer ? » En tant qu'association de malades, nous n'adhérons pas à un tel discours car la recherche d'un traitement passe par une meilleure connaissance de la maladie donc par l'identification correcte des malades. Tant que tous les malades ne seront pas identifiés, notre maladie a peu de chance de bénéficier d'efforts de recherche.

Les formes mineures de la maladie permettront de mieux comprendre les mécanismes de régulation et ouvriront ainsi des perspectives thérapeutiques à ceux qui souffrent de formes plus sévères.

Enfin, l'absence de diagnostic n'est pas seulement dommageable pour la quête de traitement, elle est source de situations difficiles, d'incompréhensions, d'exclusion. C'est avec notre légitimité d'association de malades que nous revendiquons la mise au point de ces tests.

L'accès au diagnostic est un droit.

- **Pour** être capable de **prendre les mesures préventives** (abstention d'alcool et de tabac) qui limitent les complications (l'évolution possible vers le cancer du pancréas).
- **Pour bénéficier de conseil génétique**, choisir en connaissance de cause de donner ou non naissance ou à des enfants porteurs de la maladie.
- **Pour avoir accès au diagnostic** préimplantatoire (**DPI**) et à l'avortement thérapeutique qui sont des droits reconnus. Chacun doit pouvoir être libre de les exercer en conscience.

Pour cela il faut qu'un test de diagnostic génétique existe.

Recherche génétique sur la pancréatite

« L'objectif de notre recherche au sein de l'unité Inserm U613 est de comprendre les mécanismes et tout particulièrement les mécanismes génétiques qui peuvent conduire à l'apparition d'une pancréatite chronique.

Il existe quelques très rares familles où la maladie pancréatique se transmet sur un mode héréditaire et notre travail dans ce domaine a débuté il y a 12 ans par la localisation du gène responsable de cette affection, le Trypsinogène cationique situé sur le chromosome 7.

Notre recherche est aujourd'hui centrée, non seulement sur l'étude de ce gène (PRSS1) qui code pour la plus importante des enzymes du pancréas, mais également sur son inhibiteur (SPINK1) et sur les autres gènes qui interviennent dans la survenue des pancréatites. A l'intérieur de la cellule pancréatique, sont synthétisées ces enzymes appelées protéases qui vont permettre la digestion des aliments dans le duodénum. Lorsque les enzymes pancréatiques sont synthétisées en excès dans le pancréas, cet excès peut conduire à la destruction des cellules pancréatiques et à l'apparition de crises de pancréatites aiguës qui peuvent évoluer vers la chronicité.

Nos travaux consistent à comprendre et à élucider les différents mécanismes qui peuvent rompre un délicat équilibre qui existe dans les cellules du pancréas, et à identifier les mécanismes génétiques qui peuvent détruire cet équilibre.

Dans ce contexte, nous avons identifié de nombreuses mutations au niveau de ces gènes et de cette région du génome. La compréhension de ces mécanismes doit nous conduire à diagnostiquer plus précocement la maladie, à mieux la prévenir et demain à traiter efficacement les pancréatites chroniques en particulier celles d'origines génétiques. »

**Pr. Claude Ferec, Généticien
Unité Inserm 613**

« Génétique moléculaire et génétique épidémiologique », Brest.

Une démarche associative et citoyenne

Notre demande dépasse clairement la simple recherche de subvention pour une activité de recherche déjà programmée par une équipe scientifique.

Il s'agit d'une réelle collaboration entre une association de malades légitime dans ses attentes et une équipe de scientifiques dont la compétence est établie. En parallèle, dans un contexte de société où l'on suspecte systématiquement les scientifiques, et singulièrement les généticiens, de « dérives éthiques », alors que prises de positions idéologiques ou religieuses contre la recherche scientifique sont complaisamment relayées par les médias, il nous paraissait indispensable de communiquer en tant qu'utilisateurs de la recherche génétique.

Cette communication privilégie le partage d'informations scientifiquement validées, l'exposé de nos expériences concrètes de cette maladie, plutôt que des opinions générales déconnectées des réalités quotidiennes des malades. Le projet que nous avons soumis au PICRI et qui a été retenu associe donc étroitement ces deux aspects également citoyens :

- contribution à la définition des orientations de recherche en accord avec les besoins des intéressés,
- explications fournies au public sur les méthodes et les enjeux scientifiques pour en améliorer la transparence et promouvoir une médecine basée sur des preuves.

Cette plaquette a été réalisée par :



**Association des Pancréatites
Chroniques Hérititaires**

en collaboration avec :



EURORDIS
Rare Diseases Europe

Inserm

**Institut national de la santé
et de la recherche médicale**

Projet soutenu par Le Conseil Régional d'Île de France :



Dans le cadre du PICRI 2006 : Partenariats Institutions Citoyens pour la Recherche et l'Innovation :
« *Génome de la pancréatite chronique héréditaire (PCH), une population de malades à la recherche de son identité génétique, support d'espoir thérapeutique* ».

A.P.C.H. Association des Pancréatites Chroniques Hérititaires.

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 Cîteaux - 92130 Issy les Moulineaux Tél. : 01 46 42 61 07
e-mail : pancreasgene@aol.com www.association-apch.org