



Association des Pancréatites Chroniques
Hérititaires

Lettre 2016
Par ordre chronologique :

20 Février : **Assemblée Générale** clôturant l'année 2015.

17 mars : **Réunion du Conseil Scientifique** de l'APCH.

Le **Dr Vinciane Rebours** fut nommée Professeur en novembre dernier.

Le **Pr Vinciane Rebours**, est par ailleurs nommée Présidente du Congrès Européen du Pancréas EPC qui se tiendra à Paris en 2020.

21/03/2016 par le Dr A. Bouling **Résumé des recherches en génétique** Réalisées à l'unité INSERM UMR1078 (Brest) depuis septembre 2015.

Sur le plan diagnostique :

Identification de nouvelles mutations dans les familles PCH.

Recherche du nouveau gène CEL responsable de PCH (voir compte rendu précédent) chez les familles pour lesquelles aucune mutation n'a été identifiée. Ce gène a été retrouvé dans 4 familles françaises. Il en reste encore une trentaine de familles pour lesquelles aucune cause n'a été identifiée.

Par ailleurs, nous avons identifié une nouvelle forme de ce gène CEL dans les populations asiatiques, mais celle-ci n'a aucun effet néfaste et ne représente pas un risque de développer une pancréatite.

Références :

Zou WB, Boulling A, Masamune A, Issarapu P, Masson E, Wu H, Sun XT, Hu LH, Zhou DZ, He L, Fichou Y, Nakano E, Hamada S, Kakuta Y, Kume K, Isayama H, Paliwal S, Mani KR, Bhaskar S, Cooper DN, Férec C, Shimosegawa T, Chandak GR, Chen JM, Li ZS, Liao Z. No Association Between CEL-HYB Hybrid Allele and Chronic Pancreatitis in Asian Populations. *Gastroenterology*. 2016 Mar 2. pii: S0016-5085(16)00292-4.

Recherche de nouvelles mutations dans les régions inexplorées du gène SPINK1

Nous avons analysé toutes les mutations localisées dans les régions profondes du gène SPINK1. Aucune d'entre elles ne semble jouer un rôle dans la pancréatite.

Références :

Zou WB, Masson E, Boulling A, Cooper DN, Li ZS, Liao Z, Férec C, Chen JM. Digging deeper into the intronic sequences of the SPINK1 gene. *Gut*. 2016 Feb 16. pii: gutjnl-2016-311428.

Zou WB, Boulling A, Masson E, Cooper DN, Liao Z, Li ZS, Férec C, Chen JM. Clarifying the clinical relevance of SPINK1 intronic variants in chronic pancreatitis. *Gut*. 2015 Dec 30.

Sur le plan thérapeutique :

Le projet de criblage pharmacologique sur modèle levure vient de démarrer.

La première étape devrait être finie avant l'été. On saura à ce moment-là si le projet peut continuer ou s'il doit être abandonné.

Pour rappel, ce projet comprend 2 grandes étapes :

Etape 1 : Construction d'un système de criblage de médicaments à l'aide de levures
Si le système fonctionne, on passe à l'étape 2
Etape 2 : Utilisation du système pour identifier quelques molécules potentiellement intéressantes dans le cadre de la pancréatite
Si nous arrivons à identifier quelques molécules intéressantes avec ce système, il sera alors nécessaire de réaliser encore de nombreux tests avec d'autres modèles.
Ces nouveaux tests seront nécessaires pour bien caractériser ces molécules, avant d'envisager de réaliser des essais sur l'homme.

L'Alliance Maladies Rares a organisé des *jours festifs* sur la période du 26 juin au 3 juillet. détails sur le site de l'Alliance : <http://www.alliance-maladies-rares.org/les-festifs-de-lalliance-maladies-rares/>

Eurordis nous informe :

[BREXIT - EURORDIS STANDS UNITED WITH UK RARE DISEASE COMMUNITY](http://www.eurordis.org/2016/06/29/brexit-eurordis-stands-united-with-uk-rare-disease-community) 29 June, 2016 It is still unclear what the outcome of Brexit will mean for people living in the UK and for the EU as a whole. No country has ever left the EU; we are entering unknown territory. [Read in full](#)

Compte rendu des recherches INSERM - UMR1078, Brest (avril à septembre 2016) par le Dr A. Bouling

Amélioration du diagnostic moléculaire de la pancréatite chronique

Publication d'une communication dans le journal *Human Mutation*

Nous avons récemment recherché des mutations dans le promoteur du gène PRSS1 afin d'identifier de nouveaux facteurs de risque génétiques pour la pancréatite chronique. En effet, le promoteur d'un gène est la région qui permet de contrôler son niveau d'expression. Cela signifie que des mutations altérant la

fonction du promoteur de PRSS1 peuvent augmenter ou diminuer la quantité de trypsine produite dans le pancréas, d'où l'intérêt de rechercher des mutations dans cette région en particulier.

Ce travail n'a pas permis d'identifier de nouveaux facteurs de risque, toutefois, nous avons découvert un variant rare conférant un effet protecteur fort (c'est-à-dire qu'il diminue la probabilité qu'un individu développe une pancréatite). Cette variation génétique a été retrouvée chez un individu en bonne santé, ce qui est compatible avec un effet protecteur de celle-ci. Dans le contexte de la pancréatite chronique héréditaire (PCH), il serait intéressant de voir si la présence de tels facteurs permet ou non d'expliquer que, au sein d'une même famille souffrant de PCH, tous les porteurs d'une mutation (comme la PRSS1 R122H par exemple) ne développent pas toujours la maladie.

Référence

Boulling A, Abrantes A, Masson E, Cooper DN, Robaszkiewicz M, Chen JM, Férec C. Discovery and Functional Annotation of PRSS1 Promoter Variants in Chronic Pancreatitis. Human Mutation 2016 Jul 18.

Résumé (anglais)

Octobre 2016 :

Projet thérapeutique en modèle levure

Pour rappel, ce projet comprend 2 grandes étapes :

Etape 1 : Construction d'un système de criblage de médicaments à l'aide de levures

Si le système fonctionne, on passe à l'étape 2

Etape 2 : Utilisation du système pour identifier quelques molécules potentiellement

intéressantes dans le cadre de la pancréatite

Nous sommes actuellement à l'étape 1. Son but consiste à introduire la trypsine humaine dans la levure, en espérant que celle-ci va la « détruire », un peu comme c'est le cas dans les cellules du pancréas humain quand la trypsine s'active accidentellement (à cause d'une mutation par exemple). De ce fait, il sera possible de tester des petites molécules sur ces levures pour voir si elles peuvent stopper leur mort. Pour le moment nous avons introduit avec succès la trypsine dans la levure, et celle-ci est correctement exprimée. Par contre, elle ne semble avoir aucun effet sur les levures, ce qui pose un problème, car si la trypsine ne tue pas les levures, il est impossible d'observer l'effet d'une molécule sur la survie de ces dernières (et donc de déduire que la molécule en question a peut-être un effet inhibiteur sur la trypsine).

Cette absence d'effet peut s'expliquer de diverses manières :

La trypsine humaine produite par la levure dans nos conditions d'expérimentation n'est

pas exactement la même que celle produite par une cellule humaine.

Le milieu intra-cellulaire de la levure (c'est-à-dire le liquide qui « remplit » la levure) ne possède pas les mêmes propriétés que celui de la cellule du pancréas humain. Le pH, la concentration en calcium etc.. de ce milieu peuvent effectivement influencer sur l'activité de la trypsine.

Autres spécificités du modèle levure

(mécanisme de défense contre la trypsine...)

Nous travaillons actuellement pour solutionner ce problème.

Le Président des échanges Ethiques, le Pr. André Lambling, proposera lors des JFHOD,

mars 2017 à Paris, une conférence qui sera menée par le Pr. Jean-Claude Ameisen.

Le sujet précis reste à déterminer,

Cette conférence sera en accès libre, accessible aux patients également.

L'APCH a soutenu à hauteur de 12 000 euros **l'étude clinique européenne**

L'étude touche à sa fin.

Sur l'ensemble de la cohorte, tous pays confondus, environ 20 % des patients n'ont pas terminé l'essai (éléments trop contraignants pour certains... Statistique normale dans ce genre d'étude).

Lors de la dernière réunion de Liverpool il a été décidé de ré-inclure 44 nouveaux patients.

Compte tenu de différents critères dont : L'importance du ratio de participation de patients de Beaujon et du côté financier du projet... le centre de Beaujon ne compte pas inclure de nouveaux patients.

Le contrat étant à échéance, l'étude est pour sa part finie.

L'étude portait sur 240 patients, et le nombre a été respecté.

Les derniers patients européens sont en cours d'inclusion, tous les éléments seront analysés un an après l'inclusion du dernier patient européen, les résultats suivront probablement ensuite rapidement.

Veille scientifique 2016 au sujet de la pancréatite héréditaire

La définition de la pancréatite chronique héréditaire retenue par la communauté scientifique est :

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 trouvée: pas d'alcoolisme chronique, pas de troubles de la régulation des triglycérides, du calcium et du phosphore...) avec des antécédents familiaux de pancréatite idiopathique : 2 parents malades au premier degré ou 3 parents malades au 2° degré.

Cela signifie qu'il existe d'autres gènes impliqués dans les pancréatites héréditaires, comme SPINK1, CTRC ou CFTR.

SPINK1 est un gène qui code pour une protéine régulatrice de l'activation des enzymes pancréatiques. En cas de mutations cela entraîne une cascade enzymatique anarchique et des pancréatites à répétition.

CFTR est impliqué dans la mucoviscidose. En cas de mutation, il existe des répercussions autres que pulmonaires et notamment pancréatiques. Ce gène code pour un canal qui transporte le chlore dans les canaux du pancréas. Ces canaux chlore sont indispensables pour assurer une bonne sécrétion du liquide pancréatique qui lui, permet une bonne activation des enzymes pancréatiques.

CTRC est le gène le moins bien connu car il a été découvert il y a 6 ans seulement. 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.

Deux études rapportent les mutations de gènes trouvées chez des enfants présentant

des pancréatites récidivantes. Dans une étude japonaise, parmi 128 patients mineurs inclus dans ce travail, 50 patients (39%) avaient au moins une mutation génétique. Parmi ces 50 patients, seuls 15 avaient également des antécédents familiaux de pancréatite. L'âge de début des symptômes était 7 ans. Les mutations trouvées portaient sur le gène PRSS1 pour 26 patients, le gène SPINK1 pour 23 patients, CTRC pour 3 patients, CPA1 pour 5 patients. En cas de mutations de SPINK1, CTRC et CPA1, 51% des patients avaient plusieurs mutations soient à l'état homozygote, soit à l'état hétérozygote. Dans la deuxième étude Américaine, les gènes testés chez les enfants étaient PRSS1, SPINK1 et CFTR. 91 enfants ont participé à ce travail. 36% avaient au moins une mutation présente. Les mutations trouvées étaient PRSS1 (7 patients), CFTR (21 patients), SPINK1 (3 patients), SPINK+CFTR (2 patients).

On constate donc que les mutations peuvent s'associer, ce qui explique que les symptômes sont parfois plus ou moins forts chez les patients. Cependant il n'existe pas de règle et pour 2 patients présentant les mêmes mutations des mêmes gènes, les symptômes peuvent très différents avec des répercussions très différentes sur le pancréas (présence ou non de calcifications...). Cela sous-tend qu'il existe d'autres facteurs de régulation qui ne sont pas encore connus :

1/ soit la présence d'autres mutations non connues sur d'autres gènes

2/ soit la présence de mutations (ou de variations) sur la partie « non codante » (introns) ou « promotrice » du gène muté. Cela impliquerait que la mutation s'exprime ou non en raison des modifications de la partie promotrice du gène

3/ soit des modifications « épigénétiques » des gènes mutés. C'est à dire des modifications dans l'activité des gènes, n'impliquant pas de modification de la séquence d'ADN et pouvant être transmis lors des divisions cellulaires. Contrairement aux mutations qui affectent la séquence d'ADN, les modifications épigénétiques sont réversibles. Ces modifications sont liées et propre à chaque individu et pourrait expliquer que des mutations s'expriment plus ou moins fortement d'un patient à l'autre.

Pr Vinciane Rebours, service de Gastroentérologie et Pancréatologie. Hôpital BEAUJON, Clichy (92110). vinciane.rebours@aphp.fr

Référence

1/ Vue PM, McFann K, Narkewicz MR. Genetic Mutations in Pediatric Pancreatitis. *Pancreas*. 2016 Aug;45(7):992-6.
2/ J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2016 Oct;63(4):431-6.
Genetic Analysis of Japanese Children With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis.
Saito N1, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, Sai JK, Shimizu T

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

L'APCH vient de verser 20 000 euros, en soutien à la recherche génétique pour 2017.

Toute manifestation en faveur de l'APCH est bienvenue... et je reste à votre disposition sur ce sujet également.

1 décembre 2016

Concert en faveur de l'APCH :

Merci à toutes les personnes impliquées dans cette soirée.

Toute l'équipe de l'APCH vous présente ses meilleurs vœux pour cette nouvelle année qui arrive à grands pas et vous souhaite d'excellentes fêtes de fin d'année.

A votre écoute,

Bien cordialement

Nadine Meslet
Présidente