



## Association des Pancréatites Chroniques Héritaires

### **Lettre 2017**

*Par ordre chronologique :*

**18 Février : Assemblée Générale** clôturant l'année 2016.

**28 février EURORDIS, La Journée internationale des maladies rares 2017** a eu lieu le 28 février...  
<http://www.eurordis.org/fr/news/voici-la-video-sur-la-journee-internationale-des-maladies-rares-2017>

**Mars** l'APCH est inscrite sur :  
<https://open.pickasso.io/association/id/50c32003-82c4-41bc-a484-4d1d580c78e0>

**Juin. L'Hôpital Beaujon, est labellisé centre de référence** maladies rares pour les maladies rares du pancréas : (centre PaRaDis pour pancréatic Rare Diseases).  
- centre coordinateur dirigé par le Pr Vinciane Rebours  
- de 6 centres de compétence qui sont des relais, il y a Nantes (Pr Coron), Lyon (Dr Napoléon), Rouen (Pr Michel), Toulouse (Pr Buscail), Reims (Pr Cadiot) et Brest (Pr Férec)  
Beaujon est labellisé pour 5 ans, le but est de faire des plans d'action pour favoriser le soin des patients, l'enseignement, la recherche.

Pour être centre de référence il fallait intégrer une « filière de soins » pour les maladies rares  
Beaujon a intégré la filière FIMATHO (Filière Nationale des Malformations Abdomino-THORaciques) qui est dirigée par le Pr

Gottrand (chef de service de pédiatrie à Lille, CHRU),  
Chargée de missions: Aurélie COUSSAERT, Audrey BARBET Chef de Projet.

Dans cette filière, il existe d'autres centres de référence  
- le centre de Référence des Maladies Rares Digestives centre MARDI, dirigé par Jean Pierre HUGOT, pour les maladies rares digestives de l'enfant  
- le Centre de Référence des Hernies Diaphragmatiques  
- le Centre de Référence des Affections Congénitales et Malformatives de l'œsophage

### **Prochaine Rencontre entre médecins et malades**

**La 6<sup>ème</sup> Table Ronde** sur la Pancréatite Chronique Héritaire se tiendra le 9 juin 2018 à St Germain sur Moine (49) commune voisine de Roussay, (la salle de Roussay n'étant pas disponible) :  
Notez la date, invitation à venir.

**Recherche– Bilan sur l'activité diagnostique réalisée à Brest** dans le cadre de la pancréatite chronique (au 09/11/2017)  
Cela fait maintenant un peu plus de 20 ans que notre laboratoire INSERM basé à Brest mène des recherches en génétique sur la pancréatite chronique. Nous avons fait beaucoup de progrès dans la compréhension de cette maladie, et je vous propose de faire un bilan sur l'efficacité du diagnostic moléculaire que nous réalisons pour la pancréatite chronique.

Bilan sur le diagnostic des pancréatites chroniques héréditaires :

Depuis la découverte d'un premier gène responsable en 1996 par le Pr. Férec à Brest et le Pr. Whitcomb aux Etats Unis, beaucoup de progrès ont été fait dans la compréhension de la génétique de la pancréatite chronique héréditaire.  
En un peu plus de 20 ans, nous avons analysé dans notre service de génétique à Brest l'ADN d'individus appartenant à 99

familles françaises souffrant de pancréatite chronique héréditaire.

Pour qu'une pancréatite chronique soit considérée héréditaire, il faut qu'au moins 3 individus soient atteints dans la même famille, sur au moins 2 générations.

Chez ces 99 familles, nous avons pu identifier une mutation clairement responsable de la maladie pour 65 d'entre elles, soit 65.7% de cas positifs. Il reste donc un tiers des familles pour lesquelles nous n'avons toujours pas d'explication.

Bilan sur le diagnostic des pancréatites chroniques idiopathiques :

Une pancréatite chronique dite idiopathique est une pancréatite chronique pour laquelle il n'y a aucune cause identifiée. Les personnes concernées n'ont pas une consommation excessive d'alcool. Egalement, ce type de pancréatite chronique ne survient pas dans un contexte familial, ce qui permet d'exclure une cause héréditaire.

Pour autant, on retrouve de manière assez fréquente des mutations génétiques pouvant favoriser la survenue d'une pancréatite chronique idiopathique, mais qui ne sont pas responsables à elles seules de la maladie.

Nous avons réalisé un bilan des mutations génétiques identifiées sur les gènes PRSS1, SPINK1 et CTFR dans les cas de pancréatites chroniques idiopathiques analysés dans notre service de génétique à Brest, de mars 2015 à octobre 2017.

Sur un total de 1654 patients, 153 portent une mutation facteur de risque sur l'un de ces 3 gènes, soit un total de 9.3 % de cas positifs. On notera que 4 de ces patients sont porteurs de deux mutations.

Il reste donc probablement de nombreux facteurs de risques génétiques à identifier, et on ne peut exclure un rôle joué par des facteurs environnementaux non identifiés.

Dr.Arnaud Boulling

**30 novembre, Soirée théâtre au profit de l'APCH,**

*Trois comédies en un acte :*

- *Les méfaits du tabac*

- *La demande en mariage*

- *L'ours*

Grace à la compagnie :

Quais de la Manufacture

et à l'Espace Icare (Issy les moulineaux)

Merci à toutes les personnes impliquées dans cette soirée.

### Veille scientifique 2017 au sujet de la pancréatite héréditaire

Pour rappel, la définition de la pancréatite héréditaire retenue 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.

A ce jour, nous ne connaissons pas tous les gènes impliqués dans le développement des pancréatites et pour certains patients, les analyses génétiques sont négatives, c'est à dire que nous ne trouvons pas d'anomalies pour les gènes connus en 2017.

Ces gènes sont PRSS1 mais aussi SPINK1, CTRC ou CFTR.

Cela signifie qu'il existe d'autres gènes impliqués dans les pancréatites héréditaires, qu'il faut découvrir.

Depuis l'essor des techniques de séquençage du génome, il est possible maintenant d'analyser l'ensemble des gènes des patients, pour chercher des mutations ou de simples variations du code génétique. Ces analyses sont faites de plus en plus fréquemment dans de grandes cohortes de patients ayant une pancréatite :

- soit des cohortes de patients avec une cause connue de pancréatite (alcoolique notamment) pour savoir si ces patients ont un « terrain » génétique prédisposant au développement de la pancréatite en plus du facteur de risque connu.
- soit des cohortes de patients ayant une pancréatite de cause inconnue pour chercher des anomalies génétiques nouvelles qui pourraient expliquer le développement de la pancréatite.

Ainsi cette année, une grande étude génétique européenne a été réalisée chez des patients issus de grandes équipes européennes afin de chercher des anomalies génétiques. Les groupes étudiés étaient

- 1959 patients avec une pancréatite chronique alcoolique, 4708 patients sans maladie pancréatique (patients dits « témoins ») et 1332 patients ayant une consommation excessive d'alcool sans pancréatite.
- 1650 patients avec une pancréatite non alcoolique et 6695 patients dits témoins.

Il a été mis en évidence de nouvelles anomalies génétiques de prédisposition à la pancréatite, notamment des anomalies des gènes (CTRB1 et CTRB2) codant pour le chymotrypsinogène.

Le chymotrypsinogène est une [proenzyme](#) (c'est à dire une enzyme pas encore activée) de la chymotrypsine, qui une [enzyme digestive](#). Ces gènes se situent sur le chromosome 16. La chymotrypsine agit dans le tube

digestif (duodénum) permettant la digestion de certaines protéines.

De même, il a été découvert des variations de code génétique plus fréquentes en cas de pancréatite.

La particularité de ces variations était qu'elle intéressait des parties du génome que l'on dit « non codant ». C'est à dire des parties du génome qui ne sont pas sensées s'exprimer.

Au final ces régions ont probablement un rôle de régulation, ce qui explique qu'en cas de variations, les parties « dites codantes » s'expriment moins bien ou mal.

Petit mémo génétique :

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 défailante et les enzymes pancréatiques sont activées en permanence et provoquent des pancréatites aiguës à répétition.

Je vous souhaite de très belles fêtes de fin d'année.

e-mail : [pancreasgene@aol.com](mailto:pancreasgene@aol.com)  
[www.association-apch.org](http://www.association-apch.org)

Bien à vous

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

*Référence*

*Genome-wide association study identifies inversion in the CTRB1-CTRB2 locus to modify risk for alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis. Rosendahl J, et al. Gut 2017;0:1-9.*

Notez bien notre rendez vous **du 9 juin 2018**, dont voici le programme prévu:

9H30 Accueil

10H Pr. Philippe Levy :  
*L'histoire naturelle de la PCH, ses complications et son évolution.*

11H Pr. Sébastien Gaujoux :  
*Les différents types de chirurgie utilisés dans la pancréatite en général et la PCH.*

12H Déjeuner buffet

14H Pr. Claude Ferec :  
*Point sur la recherche génétique.*

15 H Pause

15H30 Pr.Philippe Levy, Dr Mehdi Kaassis,  
Dr.Matthieu Schnee,  
Dr. Jérôme Viala :  
*Questions Réponses.*

17H30 *Fin de la réunion*

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

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