

Résumé par le Dr. Arnaud Boulling, des recherches en génétique réalisées à l'unité INSERM UMR1078 (Brest) pour l'année 2015.

Sur le plan diagnostic

- Identification de nouveaux facteurs de risques sur les gènes
- CEL (nouveau gène impliqué dans la pancréatite - travail collaboratif)
- CTRC (1er identification de mutations introniques de CTRC dans la pancréatite)

A recombined allele of the lipase gene CEL and its pseudogene CELP confers susceptibility to chronic pancreatitis.

Fjeld K, Weiss FU, Lasher D, Rosendahl J, Chen JM, Johansson BB, Kirsten H, Ruffert C, Masson E, Steine SJ, Bugert P, Cnop M, Grützmann R, Mayerle J, Mössner J, Ringdal M, Schulz HU, Sandler M, Simon P, Sztromwasser P, Torsvik J, Scholz M, Tjora E, Férec C, Witt H, Lerch MM, Njølstad PR, Johansson S, Molven A.

Nat Genet. 2015 May;47(5):518-22.

Report of 2 CTRC Intronic Mutations Associated With Acute or Chronic Pancreatitis and Delineation of Their Pathogenic Molecular Mechanisms.

Masson E, Chen JM, Férec C.

Pancreas. 2015 Aug;44(6):999-1001.

Overrepresentation of Rare CASR Coding Variants in a Sample of Young French Patients With Idiopathic Chronic Pancreatitis.

Masson E, Chen JM, Férec C.

Pancreas. 2015 Aug;44(6):996-8.

- Confirmation des facteurs de risques communs identifiés par le groupe de Whitcomb (USA) à proximité des gènes PRSS1 et CLDN2 (travail collaboratif)
Polymorphisms at PRSS1-PRSS2 and CLDN2-MORC4 loci associate with alcoholic and non-alcoholic chronic pancreatitis in a European replication study.

Derikx MH, Kovacs P, Scholz M, Masson E, Chen JM, Ruffert C, Lichtner P, Te Morsche RH, Cavestro GM; PanEuropean Working group on Alcoholic Chronic Pancreatitis members and collaborators, Férec C, Drenth JP, Witt H, Rosendahl J. Gut. 2015 Sep;64(9):1426-33.

Identification of a functional PRSS1 promoter variant in linkage disequilibrium with the chronic pancreatitis-protecting rs10273639.

Boulling A, Sato M, Masson E, Génin E, Chen JM, Férec C.

Gut. 2015 Aug 5. pii: gutjnl-2015-310254.

Sur le plan thérapeutique

- Le projet de criblage pharmacologique sur modèle levure doit démarrer à la fin de l'année. Il a pour but d'identifier des molécules pouvant avoir un intérêt thérapeutique pour le traitement de la pancréatite chronique. Il s'effectuera dans le cadre d'une thèse.

Veille scientifique 2015 au sujet de la pancréatite héréditaire, par le Dr. Vinciane Rebours.

En 2015, des articles sont parus pour essayer de comprendre les mécanismes en cause au cours des pancréatites liées à des mutations génétiques. Un travail a notamment essayé de comprendre les modifications de fonctionnement liées aux mutations du gène

CTRC, codant pour la chymotrypsine C. La chymotrypsine C est une enzyme qui joue un rôle dans la digestion des protéines et des mutations entraînent un gain de fonction, c'est à dire une hyperactivation de cette enzyme.

Comme vous le savez, peu de traitements sont disponibles à ce jour et nous attendons avec impatience les résultats de l'essai EUROPAC2 sur l'effet au long cours des anti-oxydants pour limiter le nombre et l'intensité des crises douloureuses. Les inclusions sont terminées. 240 patients ont participé à cette étude et nous les remercions. Cet essai thérapeutique européen étudiait l'effet des traitements anti oxydants (vitamine C, Sélénium, bêta carotène...) ou à base de magnésium chez les patients ayant une pancréatite chronique héréditaire douloureuse. En attendant les résultats qui ne seront pas disponibles avant 15 mois, voici les données d'une méta-analyse parue cette année sur ce sujet. Une méta-analyse est la compilation de tous les résultats de plusieurs études qui traitent d'un même sujet. 8 études étaient compilées, soit 446 patients avec une pancréatite chronique alcoolique ou non alcoolique. 234 patients recevaient un traitement anti oxydant et 212 patients n'en recevaient pas. On notait une diminution significative des douleurs dans le groupe traité en comparaison avec les patients non traités (RR, 0.73; 95% CI, 0.58-0.91; P = 0.006). En faisant des analyses de sous-groupes, cette diminution était observée dans le groupe des pancréatites alcooliques et dans le groupe des pancréatites non alcooliques. Ce résultat est très encourageant car un traitement anti-oxydant est facile à prendre sans réel effet secondaire potentiel.

Une deuxième étude a analysé l'intérêt de traitement par endoscopie chez les enfants pour limiter les douleurs. 12 enfants ont participé à cette étude. Tous avaient une pancréatite héréditaire avec de multiples poussées douloureuses. Une analyse fine du pancréas était faite par IRM pour comprendre les lésions du pancréas qui pouvaient être à l'origine des douleurs, notamment des calcifications qui obstruent le canal principal du pancréas (canal de Wirsung). En cas d'obstruction du canal par des calcifications, une CPRE était faite, c'est à dire un examen sous anesthésie générale qui permet de rentrer dans le canal principal via les voies naturelles. Une prothèse pancréatique était posée dans le canal principal pendant 12 mois (un tube en plastique) pour laisser ouvert le canal et permettre un meilleur écoulement des sécrétions pancréatiques. Après un suivi de 3 ans, tous les enfants traités n'avaient pas récidivé des douleurs et ils pouvaient tous suivre une activité quotidienne normale. L'endoscopie est parfois une bonne alternative qui peut permettre de passer un cap. Cependant il faut bien poser l'indication et bien sélectionner les patients qui pourraient en tirer un bénéfice. Il est important de se renseigner et d'être pris en charge dans un centre expert qui a l'expérience de cette maladie et de ce traitement.

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

Références :

- 1/ Antioxidant Therapy for Pain Reduction in Patients With Chronic Pancreatitis- A Systematic Review and Meta-analysis. Tarun Rustagi and Basile Njei. Pancreas 2015;44: 812-818.
- 2/ Therapeutic step-up strategy for management of hereditary pancreatitis in children. Kargl S, Kienbauer M, Duba H, Schöfl, Pumberger. J Pediatr Surg. 2015 Apr;50(4):511-4.