

## 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.

Bien à vous

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