

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, CTSC 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 est 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 défaillante 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.

Bien à vous

Pr Vinciane Rebours, service de Gastroentérologie et Pancréatologie.
Hôpital BEAUJON, Clichy (92110). 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.

Voici la référence de l'article qui rapporte notre découverte d'une nouvelle mutation du gène SPINK1. Nous la rechercherons chez les patients atteints de PCH pour lesquels aucune mutation n'a été identifiée, car il est possible qu'elle soit responsable de certains cas de PCH (lorsqu'elle n'est présente qu'une fois, et non deux fois comme le cas du patient décrit dans l'article).

Hum Mutat. 2017 Dec;38(12):1660-1665. doi: 10.1002/humu.23343. Epub 2017 Oct 12.

Severe infantile isolated exocrine pancreatic insufficiency caused by the complete functional loss of the SPINK1 gene.

Venet T(1), Masson E(2)(3), Talbotec C(4), Billiemaz K(1), Touraine R(5), Gay C(6), Destombe S(6), Cooper DN(7), Patural H(1), Chen JM(2)(8)(9), Férec C(2)(3)(8)(9).