

# ENQUETE GENETIQUE AU COURS DES AFFECTIONS PANCREATIQUES : POUR QUI ET COMMENT ?

**Pascal Hammel, Frédérique Maire**

Pôle des Maladies de l'Appareil Digestif

Hôpital Beaujon

100 boulevard du général Leclerc

92118 CLICHY CEDEX

pascal.hammel@bjn.aphp.fr

## INTRODUCTION

Au cours des quinze dernières années, d'importants progrès ont été faits dans la compréhension des prédispositions génétiques à l'origine de pancréatites familiales ou sporadiques, et de cancers héréditaires.

### **1) Pancréatites :**

Les mutations du gène du trypsinogène cationique (*Protease serine 1, PRSSI*), identifié en 1996, sont responsables des pancréatites héréditaires (PH) de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance de 80 %. Le gène CFTR (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) et impliqué dans la mucoviscidose, est considéré comme un facteur prédisposant aux pancréatites, même en l'absence de mucoviscidose patente. Enfin, des mutations du gène SPINK1 (*Serine Protease Inhibitor Kazal type 1*, appelé également PSTI pour *Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor*) sont présentes chez des malades ayant une pancréatite avec une fréquence supérieure à celle observée dans la population générale.

Deux circonstances font évoquer le diagnostic de pancréatite d'origine génétique : un âge jeune de début des symptômes et une histoire familiale de pancréatite. Mais d'authentiques mutations des gènes sus-cités ont été mises en évidence chez des patients ayant une pancréatite en l'absence de tout antécédent familial. La question se pose alors de savoir à qui et quand demander un bilan génétique devant une pancréatite aiguë ou une pancréatite chronique. Pour y répondre, nous allons voir les différentes mutations des gènes impliqués

dans les pancréatites, avant de proposer une attitude pratique pour la réalisation des tests génétiques.

Avant d'entreprendre une enquête génétique, une démarche de « bon sens » doit être appliquée. Tout d'abord, il faudra confirmer le diagnostic de pancréatite aiguë, comme défini par la conférence de consensus de Janvier 2001 ou celui de pancréatite chronique sur les critères classiques (calcifications pancréatiques ou anomalies canalaire ou lésions histologiques). Il faudra ensuite s'attacher à rechercher les causes les plus fréquentes de pancréatite chronique (consommation d'alcool dans 80 % des cas) et de pancréatite aiguë (lithiase biliaire et alcool dans 40 % des cas chacun). Enfin, un interrogatoire minutieux, un bilan biologique (triglycéridémie, calcémie) et des examens morphologiques (scanographie, écho-endoscopie, pancréato-IRM voire cholangio-pancréatographie rétrograde endoscopique) permettront de rechercher des causes plus rares, en particulier une cause obstructive tumorale.

#### *Recommandations générales sur la pratique des tests génétiques*

**La pratique de tests génétiques impose le respect d'un certain nombre de règles définies par la législation française. L'analyse des caractéristiques génétiques ne peut être réalisée comme un test de routine. Avant le test, le sujet doit avoir compris la nature de l'examen, la signification des résultats et les conséquences éventuelles en termes de suivi ou de traitement. Les limites du test doivent être explicitées avant sa réalisation : a) l'absence de traitement curatif de la pancréatite héréditaire ; b) la possibilité de faux négatif du test : un patient peut être porteur d'une mutation non encore identifiée ; c) la possibilité de faux positif du test : 20 % des sujets porteurs d'une mutation n'auront aucune manifestation de pancréatite au cours de leur vie (pénétrance de 80 %). Le sujet doit avoir donné spécifiquement son consentement écrit avant la réalisation du test. Une fois testé, il peut refuser de connaître ses résultats. Le secret médical doit être respecté vis-à-vis des tiers, y compris les autres membres de la famille. Sauf bénéfice médical individuel direct, les enfants mineurs asymptomatiques ne doivent pas être testés. Les risques d'un test génétique ne doivent pas être négligés. Des perturbations psychologiques (angoisse, syndrome dépressif, déni) ou d'éventuelles discriminations sociales (emploi, assurances) peuvent être induites par un résultat positif.**

### *A qui proposer une recherche de mutations PRSS1 ?*

Le dépistage génétique de la pancréatite héréditaire n'est pas recommandé dans la population générale étant donné la rareté de cette affection et l'absence de prédisposition ethnique ou géographique.

Les recommandations sont de proposer la recherche de mutations PRSS1 chez un sujet symptomatique ayant :

- au moins 2 épisodes de pancréatite aiguë (définies par une augmentation significative des enzymes pancréatiques sériques) pour lesquels aucune autre cause n'a été mise en évidence (lithiase biliaire, alcool ou autre toxique, anomalie anatomique, obstruction canalaire ou ampullaire, traumatisme, infection, hypertriglycéridémie, hypercalcémie...)
- une pancréatite chronique idiopathique (l'exhaustivité du bilan pour parler de pancréatite idiopathique n'étant pas précisée dans ces recommandations)
- une histoire familiale de pancréatite chez un apparenté au 1<sup>er</sup> ou 2<sup>nd</sup> degré

La recherche de mutations peut également être proposée à un patient éligible dans le cadre d'un protocole de recherche.

Chez l'enfant de moins de 16 ans, la décision de réaliser des tests génétiques ne doit être prise que dans son intérêt propre. Les indications retenues par le groupe d'experts sont les suivantes : 1) un épisode de pancréatite ayant nécessité une hospitalisation, de cause indéterminée ; 2) au moins 2 pancréatites de cause indéterminée ; 3) 1 épisode avec un apparenté porteur d'une mutation PRSS1 ; 4) des douleurs abdominales récidivantes d'étiologie indéterminée, lorsque le diagnostic de PH est plausible ; 5) une pancréatite chronique d'étiologie indéterminée, lorsque le diagnostic de PH est plausible.

### *A qui proposer une recherche de mutations des gènes SPINK1 et CFTR ?*

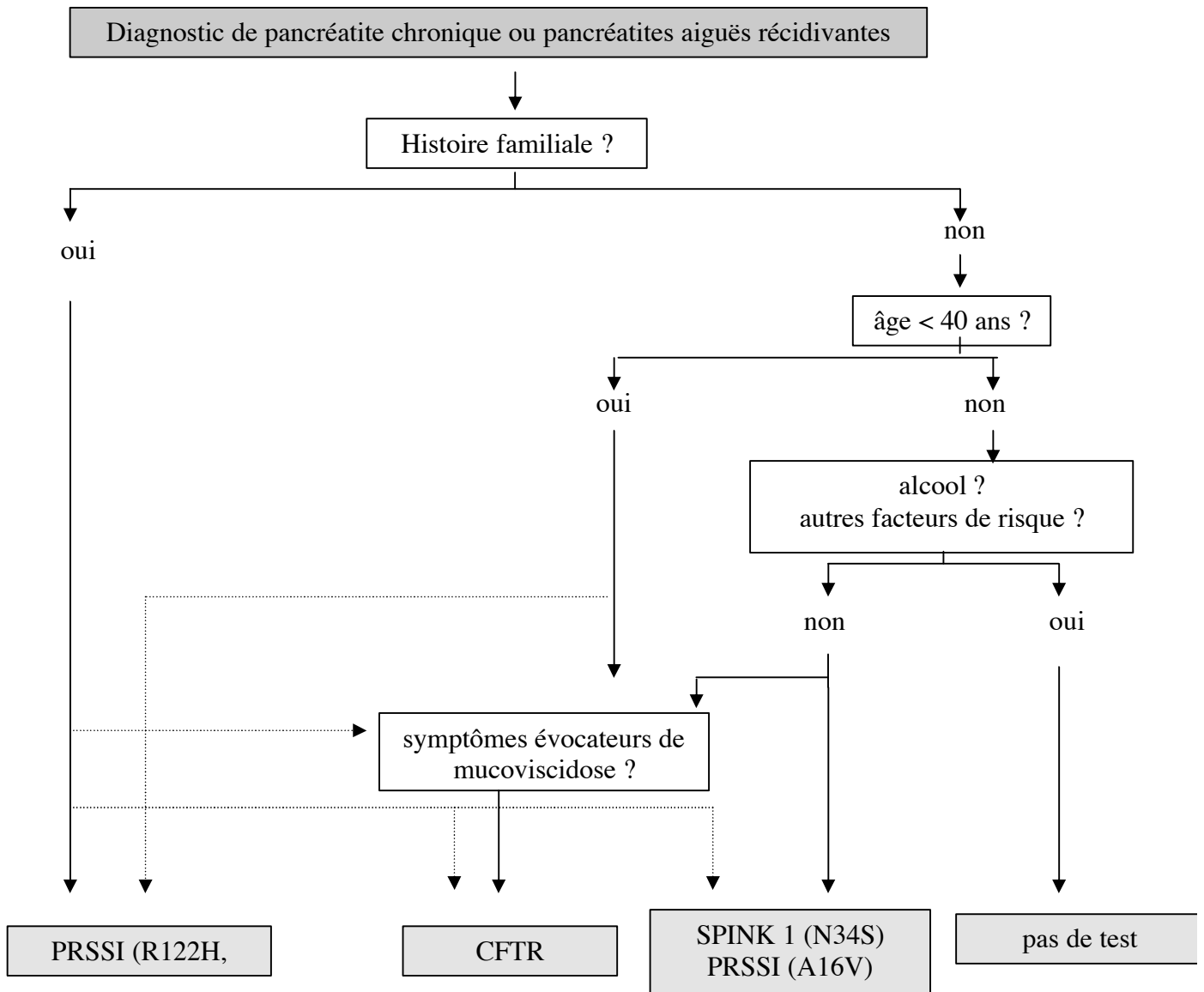
Le dépistage d'anomalies des gènes CFTR et SPINK1 dans le but de dépister des sujets asymptomatiques à risque de pancréatite n'est pas recommandée du fait de la fréquence non négligeable de ces mutations dans la population générale (5% environ pour les mutations CFTR et 1 à 2% pour la mutation N34S de SPINK1). Chez les sujets présentant une pancréatite, aucune recommandation ne fait l'objet d'un consensus pour la recherche des

mutations SPINK1 et CFTR. Un algorithme pour le bilan génétique à réaliser chez un patient présentant une pancréatite chronique ou des poussées itératives de pancréatites aiguës a été proposé (figure 1).

Chez un malade ayant une pancréatite chronique ou des poussées aiguës itératives, quatre circonstances peuvent amener à proposer une recherche de mutations du gène CFTR : a) antécédent familial de mucoviscidose ; b) manifestations cliniques évocatrices d'une mucoviscidose atypique, c'est à dire affection pulmonaire, asthme, stérilité masculine, polypes nasaux ; c) tests fonctionnels (test de la sueur, différence de potentiel nasal) anormaux ; d) sujets âgés de moins de 35 ans, mais l'analyse de la littérature ne permet pas de définir un âge seuil discriminant pour proposer des tests génétiques.

Des kits de recherche ciblée permettent de mettre en évidence une trentaine des mutations CFTR les plus fréquemment observées. D'autres techniques par électrophorèse en gradient d'agents dénaturants (DGGE) ou de chromatographie à haute pression en condition dénaturante (DHPLC), plus longues et plus coûteuses, permettent de rechercher des mutations plus rares. Quant au séquençage complet du gène CFTR, difficile et coûteux, il est à réserver aux travaux de recherche.

**FIGURE 1.** Suggestion d’algorithme pour le bilan génétique à réaliser dans une pancréatite chronique ou des poussées itératives de pancréatites aiguës (d’après Teich N et al. J Gastroenterol 2002).



Flèches pleines : procédure recommandée en 1<sup>ère</sup> intention

Flèches pointillées : procédure recommandée en deuxième intention

#### Abréviations utilisées

CFTR : *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

PH : pancréatite héréditaire

PRSS1 : protéase sérine 1

SPINK : *serine protease inhibitor Kazal type 1*

## **2) Susceptibilité génétique au cancers du pancréas**

Comme pour la plupart des tumeurs solides, une susceptibilité génétique est en cause dans 5 % à 10 % des cas d'adénocarcinomes pancréatiques.

Schématiquement, on distingue les cancers s'intégrant dans un syndrome génétique déterminé et ceux, beaucoup plus fréquents, survenant dans un contexte d'agrégation familiale non syndromique.

Dans le premier groupe, on trouve des affections à expression phénotypique variée : syndromes des cancers du sein et de l'ovaire familiaux (mutation du gène BRCA2), mélanome familial multiple (CDKN2A/p16), syndrome de Peutz-Jeghers (STK11/LKB1), pancréatite chronique héréditaire (PRSS1), HNPCC (MLH1, MSH2, MSH3) ou encore syndrome de Li-Frauméni (TP53). A titre d'exemple, les mutations germinales BRCA2 ou CDKN2A/p16 confèrent un risque de cancer pancréatique de l'ordre de 10 %, sachant que ce chiffre est très variable d'une famille à l'autre. Les malades atteints de pancréatite héréditaire PRSS1 ont un risque cumulé de cancer du pancréas au cours de la vie qui atteint 40 %.

Dans le second groupe, les cancers surviennent par agrégation dans certaines familles. Le ratio d'incidence standardisé varie de 5 à 30 selon le nombre d'apparentés atteints. La recherche d'une mutations germinale est actuellement souvent négative, sauf dans les familles comportant de nombreux cas. Ainsi, lorsqu'il existe trois apparentés atteints ou plus, la probabilité de trouver une mutation germinale du gène BRCA2 est de 15 %.

En pratique, on considère que la survenue d'un cancer chez au moins deux apparentés au premier degré doit faire évoquer une susceptibilité familiale. Par ailleurs, la survenue d'un cancer du pancréas avant 50 ans devrait faire déclencher une enquête familiale.

Le premier problème est d'obtenir des informations fiables concernant l'arbre généalogique. Pour cela, le recueil des données doit répondre aux critères de qualité d'une consultation d'oncogénétique (vérification des données auprès des médecins traitants, obtention des compte-rendus chirurgicaux et anatomopathologiques...). Par la suite, il faut pouvoir établir le degré de risque des sujets apparentés, ce qui est parfois délicat du fait de l'hétérogénéité phénotypique des cancers familiaux et de l'absence de mutation identifiable dans la plupart des familles à risque. Enfin, le dépistage à proprement parler du cancer du pancréas se heurte à différents écueils : 1) les lésions précancéreuses sont difficile à détecter. Les Pan-IN

(*pancreatic intraepithelial neoplasia*) sont des lésions histologiques précancéreuses *a priori* non détectables par les examens d'imagerie. Contrairement aux polypes plans du côlon – dont on connaît déjà la difficulté diagnostique –, l'accès au canal de Wirsung pour effectuer des colorations ou des biopsies (et *a fortiori* aux canaux secondaires !) se heurte à des problèmes d'accessibilité et de iatrogénie (risque de pancréatite aiguë). Cependant, des études récentes ont montré une prévalence élevée d'anomalies à type d'hétérogénéité du parenchyme ou de dilatations canalaire décelables par l'imagerie et l'échoendoscopie (EE) chez les sujets à risque. Certaines d'entre elles correspondent à d'authentiques tumeurs intra-canalaire papillaires et mucineuses (TIPMP). Un traitement prophylactique (résection chirurgicale) peut alors être discuté chez les sujets atteints.

Reste à établir les modalités du dépistage sur la population cible. Les auteurs américains suggèrent de réaliser de façon bisannuelle une scanographie et l'EE avec biopsie éventuelle et/ou pancréatographie rétrograde (PRE) en cas d'anomalie morphologique patente. Il semble exister un rapport bénéfice/coût favorable à un tel dépistage. Mais il pose des problèmes d'acceptabilité pour les patients : il faut convaincre des sujets jeunes, et par définition asymptomatique, de se soumettre à un dépistage assez invasif (EE avec anesthésie générale et éventuellement biopsie, PRE) et répété, sans pouvoir affirmer qu'en cas de détection d'un carcinome invasif et d'un traitement chirurgical précoce, la guérison est garantie...

Malgré ces réserves, la mise en place d'un réseau organisé de dépistage des sujets à risque paraît une nécessité et pourrait permettre de traiter des patients à un stade où les lésions sont curables. De tels réseaux existent dans certains pays (USA, Angleterre...) mais pas en France. Un groupe d'experts s'est réuni en 2006 sous l'égide du Club Français du Pancréas (CFP) dans le but de structurer ce dépistage dans notre pays. Des recommandations ont été proposées pour conseiller les cliniciens et les généticiens concernant la conduite pratique à tenir (Quels sujets dépistage ? Quels examens morphologiques proposer ? Quels prélèvements pour des études moléculaires ?).

Les recommandations discutées lors de la dernière réunion du CFP (septembre 2006) seront présentées le 12 janvier lors de l'EPU Paris VII.

Pour en savoir plus :

- Maire F. Quand demander un bilan génétique devant une pancréatite aiguë ou une pancréatite chronique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2005 ;29 :715-23
- [Brentnall TA](#). Management strategies for patients with hereditary pancreatic cancer. [Curr Treat Options Oncol](#) 2005;6:437-45