



Conseil National Professionnel d'Hépatogastroentérologie

FICHE GENMAD – Septembre 2017

◆ Pancréatite et génétique : diagnostic et prise en charge

Rédacteur : Vinciane Rebours (Clichy-la-Garenne)

Quand penser à une pancréatite d'origine génétique ?

- Pancréatite aiguë chez les patients jeunes (<35 ans) avec ou sans antécédents familiaux de pancréatite sans cause évidente
- Découverte d'une pancréatite chronique (à tout âge) avec des antécédents familiaux de pancréatite aiguë ou chronique

SAVOIR ELIMINER toutes autres causes de pancréatites : biliaire, alcoolique, tumorale+++ (bénigne ou maligne, kystique ou solide)

Quel type de recherche génétique réaliser (après signature d'un consentement éclairé) ?

PRSS1 : gène codant pour le trypsinogène cationique, responsable de la « pancréatite héréditaire »

- Transmission autosomique dominante

SPINK1 : gène codant pour l'inhibiteur du trypsinogène cationique

- Transmission autosomique récessive
- Facilitateur de pancréatite à répétition à l'état hétérozygote

CFTR : gène codant pour les canaux chlore des cellules canalaire

- Transmission autosomique récessive
- Facilitateur de pancréatite à répétition à l'état hétérozygote

CTRC : gène codant pour la chymotrypsine C

- Transmission autosomique récessive
- Facilitateur de pancréatite à répétition à l'état hétérozygote par perte de fonction de sa fonction protectrice (diminution de la dégradation de la trypsine)

Quand peut on parler de «pancréatite héréditaire» ? critères diagnostiques

- Soit critère génétique : présence d'une mutation du gène PRSS1. Mutation de transmission autosomique dominante.

- Soit critère généalogique : présence d'une pancréatite chronique (sans mutation de PRSS1 identifiée) chez au moins 2 apparentés au 1^{er} degré ou 3 apparentés au 2^{ème} degré sans autre cause de pancréatite connue et cherchée.

A quel patient proposer un dépistage génétique ?

- **Chez les patients de < 35 ans** (mineurs ou majeurs) présentant des pancréatites aiguës récidivantes sans cause évidente (pas d'alcoolisme chronique, pas de cause biliaire)

- **Découverte d'une pancréatite chronique** (à tout âge) avec des antécédents familiaux de pancréatite aiguë ou chronique

- **En cas de patient porteur d'une mutation de PRSS1 :**

- Chez les apparentés majeurs au 1^{er} degré, symptomatiques (ou non),

- Chez les apparentés mineurs symptomatiques au 1^{er} degré (le dépistage n'est pas fait si l'enfant mineur est asymptomatique)

- Dépistage anténatal et interruption thérapeutique de grossesse : pas d'attitude consensuelle des centres de dépistage pré-natal. Décision au cas par cas en fonction des centres.

Quel est le phénotype ?

En cas de mutation de PRSS1

- Pancréatites aiguës et douleurs abdominales pancréatiques dès l'enfance

- Insuffisance pancréatique exocrine précoce (dès 25 ans)

- Diabète (dès 40 ans)

- Risque majeur d'adénocarcinome du pancréas (sur-risque de 50 à 80 par rapport à la population générale)

En cas de mutation de SPINK1, CFTR ou CTRC

- Pancréatites aiguës et douleurs abdominales à répétition à tout âge. Présentation clinique très variée selon les mutations

- Chercher des facteurs associés favorisant (car les mutations de SPINK1, CFTR ou CTRC ne sont que facilitatrices en général) : prise chronique d'alcool modérée, tabagisme chronique, anomalies morphologiques (pancréas divisum fréquent en cas de mutation de CFTR)...

Quel bilan morphologique initial réaliser lors de la découverte de la pancréatite à composante génétique ?

- Scanographie pancréatique
- IRM pancréatique avec séquences de wirsungo-IRM
- Echoendoscopie pancréatique

Prise en charge des pancréatites aiguës et de la pancréatite chronique

- Prise en charge des complications aiguës et chroniques similaire à celles des pancréatites chroniques alcooliques : pseudokyste, douleur chronique...
- Dépistage de l'insuffisance pancréatique endocrine : dosage annuel de la glycémie à jeun dès l'âge de 20 ans.
- Dépistage d'une cholestase par compression de la voie biliaire : dosage annuel des phosphatases alcalines, transaminases.
- Règles hygiéno-diététiques : Pas d'indications à des restrictions alimentaires particulières. Régime alimentaire normal, notamment chez les enfants afin de ne pas induire de carence ou de retard de croissance.
- Arrêt du tabagisme associé++
- Savoir adresser les patients dans un centre expert pour organiser le dépistage du cancer du pancréas en cas de mutation de PRSS1

Recommandations proposées pour le dépistage du cancer du pancréas (pas de consensus)

- Uniquement pour les patients porteurs de mutation de PRSS1
- Age de début du dépistage : **40 ans**
- Examens morphologiques à réaliser : wirsungo-IRM annuelle
- Aucune indication au dosage de marqueurs tumoraux
- En cas d'anomalies visualisées : dilatation canalaire ou modification parenchymateuse suspecte, se rapprocher d'un centre expert qui discutera une résection limitée ou étendue selon le degré de dysplasie des lésions de PanIN.

Toutes les prises en charge de ces patients, cliniques et génétiques, doivent être discutées et réalisées dans le cadre d'équipes multidisciplinaires compétentes et si besoin avec l'aide du centre de référence des maladies rares pancréatiques, centre PaRaDis (pancreatic rare diseases).