



**Panels de gènes *SPINK1*, *PRSS1*,
CTRC, *CPA1*, *CFTR* et *CASR*
pour le diagnostic des pancréatites
héréditaires**



La pancréatite héréditaire est définie comme une inflammation du pancréas, caractérisée par des épisodes récurrents de pancréatite aiguë et/ou de pancréatite chronique, ces pathologies étant observées chez au moins deux apparentés au premier degré ou au minimum trois apparentés au deuxième degré, et présentes sur deux générations ou plus.

La prévalence des pancréatites héréditaires est estimée à 0,3/100 000 en France¹.

Critères de recherche et caractéristiques d'une pancréatite héréditaire¹

- Histoire familiale de pancréatite aiguë récurrente, de pancréatite chronique, de pancréatite dans l'enfance
- Parentèle porteuse de gènes associés aux pancréatites héréditaires
- Apparition des premiers épisodes de pancréatite dans les deux premières décennies de la vie, souvent avant 15 ans :
 - ▶ pancréatite inexplicée chez un enfant
 - ▶ pancréatite chronique idiopathique chez un patient de moins de 25 ans
- Pancréatite aiguë récurrente d'étiologie indéterminée

Physiopathologie des pancréatites héréditaires

Les cellules acineuses du pancréas produisent des substances indispensables à la digestion des aliments : les enzymes pancréatiques, sous forme de pro-enzymes inactives, ainsi que des inhibiteurs de ces enzymes. Après avoir été transportées dans le suc pancréatique qui se mélange à la bile dans l'intestin, les enzymes deviennent actives dans le tube digestif pour attaquer les aliments ingérés.

Les signes cliniques des pancréatites héréditaires résulteraient d'un déséquilibre entre les protéases normalement sécrétées et leurs inhibiteurs, conduisant à une autodigestion du parenchyme pancréatique.

Quelques gènes mutés retrouvés dans les pancréatites héréditaires codent pour des protéines anormales qui vont activer les protéases ou inhiber les inhibiteurs des protéases et être ainsi à l'origine de l'atteinte du tissu pancréatique.

Quelques exemples sont listés ci-dessous :

| Gène | Protéine codée | Effets délétères de la protéine mutée |
|----------------------|--------------------------------------|---|
| <i>PRSS1</i> | Trypsine cationique | <ul style="list-style-type: none">▶ Conversion du trypsinogène inactif en trypsine avant son excrétion du pancréas▶ Autoactivation inappropriée de la trypsine▶ Stabilité accrue de la trypsine▶ Taux intra-pancréatiques élevés de trypsine |
| <i>SPINK1</i> | Protéine inhibitrice de la trypsine | Concentrations basses de la protéine inhibitrice |
| <i>CTRC</i> | Protéine CTRC | Perte de la fonction de dégradation de la trypsine et du trypsinogène |
| <i>CASR</i> | <i>Calcium-sensing receptor gene</i> | Anomalie du métabolisme calcique |
| <i>CPA1</i> | Cathepsine A1 | Anomalies de structure de la trypsine |
| <i>CFTR</i> | Protéine CFTR | <ul style="list-style-type: none">▶ Anomalie du flux hydro-électrolytique transmembranaire▶ Modification des caractéristiques des sécrétions exocrines |

Le diagnostic des pancréatites héréditaires par Eurofins Biomnis

Le panel Eurofins Biomnis inclut 6 gènes : *SPINK1*, *PRSS1*, *CTRC*, *CPA1*, *CFTR* et *CASR*.

Ces gènes peuvent être classés en deux catégories :

- **gènes responsables des pancréatites** : *PRSS1* et *SPINK1* (hormis la mutation N34S)
- **gènes de susceptibilité** : *CTRC*, *CPA1*, *CFTR* et *CASR* et la mutation N34S de *SPINK1*.

Détails du panel de gènes « pancréatites héréditaires »

| Gènes | Chr | Mode de transmission | Variants décrits dans les bases de données | | Taux de détection (%) | Variants les plus fréquents |
|----------------|-----|----------------------|--|-----------|-----------------------|--|
| | | | ClinVar | HGMD® Pro | | |
| <i>PRSS1</i> * | 7 | AD | 23 | 70 | 5% | p.Ala16Val p.Asn29Ile p.Arg122His p.Arg122Cys |
| <i>SPINK1</i> | 5 | AD | 14 | 48 | 10-15% | p.Asn34Ser p.Pro55Ser |
| <i>CTRC</i> | 1 | AD/AR** | 11 | 52 | 5% | p.R254W et p.K247_R254del |
| <i>CPA1</i> | 7 | AD/AR | | 41 | Très rare | p.Gly225Ser |
| <i>CASR</i> | 3 | AD** | | 3 | Très rare | p.P682L) |
| <i>CFTR</i> | 7 | AD/AR** | 518 | 1918 | 20-30% | >1300 |

AD= autosomique dominante ; AR= autosomique récessive

*Certaines régions du génome sont dupliquées (pseudogènes)

**polygénique et/ou multifactorielle

Méthodologie

La totalité des régions codantes des gènes du panel est analysée par séquençage nouvelle génération (NGS) sur un séquenceur Illumina NextSeq2000. Le pipeline bio-informatique SeqOne est ensuite utilisé pour l'analyse et l'interprétation des données issues du séquençage.

Résultats

- Des mutations du gène PRSS1 sont détectées dans **60-80% des pancréatites héréditaires**.
- Des variations pathogènes dans des gènes tels que CFTR et SPINK1 sont des facteurs de survenue de pancréatite d'apparence idiopathique.
- Dans environ 10% des cas, des mutations de deux gènes peuvent être identifiées ; on parle alors de gènes "trans-hétérozygotes".

Intérêts du panel de gènes « Pancréatites héréditaires »

- Expliquer les symptômes d'un patient,
- Distinguer une pancréatite héréditaire d'une pancréatite d'autre origine,
- Poser le diagnostic de pancréatite héréditaire chez un enfant et éviter ainsi des investigations supplémentaires,
- Evaluer le risque pour les apparentés,
- Mettre en évidence une forme atypique de mucoviscidose dans le cas de mutations dans le gène *CFTR* et offrir le plus tôt possible une prise en charge adaptée en adressant notamment les patients de sexe masculin en consultation spécialisée d'androgologie pour évaluer un risque d'infertilité,
- Définir des stratégies de prise en charge et de prévention des complications,
- Proposer un conseil génétique dans le cas de mutations sévères du gène *CFTR* ou *PRRS1*.

A ce jour, en l'absence de traitement préventif des poussées aiguës et de prise en charge spécifique, il n'y a pas d'intérêt thérapeutique à la mise en évidence d'une cause génétique dans les pancréatites.

Références

1. Raphael KL, Willingham FF. *Clin Exp Gastroenterol*. 2016 Jul 26;9:197-207.
2. Shelton CA, Umapathy C, Stello K, Yadav D, Whitcomb DC. Hereditary pancreatitis in the United States: survival and rates of pancreatic cancer. *Am J Gastroenterol*. 2018;113:1376. PubMed PMID: 30018304.



En pratique

| | |
|----------------------------------|--|
| Test | Panel de 6 gènes « Pancréatites héréditaires » |
| Code analyse | EPANC |
| Délai | 4 semaines Délai allongé en cas d'explorations complémentaires nécessaires |
| Prélèvement | Solo : 5 mL de sang total EDTA ou ADN extrait Duo / Trio : 5mL de sang total EDTA ou ADN extrait par apparenté |
| Conservation et transport | Température ambiante |
| Technique | Séquençage d'exome |
| Prix | Nous contacter à international@biomnis.eurofinseu.com |
| Documents requis | Bon de demande d'analyse B59-INTFR disponible sur www.eurofins-biomnis.com > Référentiel > Code analyse EPANC |
| Test complémentaire | Etude des apparentés par séquençage Sanger : 5 mL de sang total sur EDTA ou ADN par apparenté |

Pour en savoir plus sur le séquençage de l'exome par Eurofins Biomnis, retrouvez notre plaquette d'information dédiée sur www.eurofins-biomnis.com > **Rubrique Expertises** > **Génétique** > **Génétique constitutionnelle postnatal** > **Le séquençage Whole Exome**

Contact

Division internationale

Tel. : +33 (0)4 72 80 23 85

E-mail : international@biomnis.eurofinseu.com



Biomnis

Eurofins Biomnis

17/19 avenue Tony Garnier

BP 7322 - 69357 LYON Cedex 07 - FRANCE

www.eurofins-biomnis.com