
Nº

pour le

DES de Pédiatrie

Née le 24 Août 1992 à Pontivy (56)

Membres du jury : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT
Madame le Professeur Elise LAUNAY
Monsieur le Docteur Matthieu SCHNEE

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2020

Nº

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

DES de Pédiatrie

Par

Ophélie BERTHO épouse LE GENTIL

Née le 24 Août 1992 à Pontivy (56)

Présentée et soutenue publiquement le 6 Octobre 2020

Corrélation phénotype génotype des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 chez l'enfant : une série française multicentrique

Président : Madame le Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Hugues PILOQUET

Membres du jury : Monsieur le Professeur Cyril FLAMANT
Madame le Professeur Elise LAUNAY
Monsieur le Docteur Matthieu SCHNEE

Auteurs : Ophélie BERTHO-LE GENTIL ^a, Professeur Claude FEREC ^b, Docteur Dominique CALDARI ^a, Docteur Alain DABADIE ^c, Docteur Isabelle GRIMAL ^d, Docteur Emilie CHAILLOU-LEGAULT ^e, Docteur Julie MACHER ^f, Docteur Estelle BRETON ^g, Docteur Matthieu SCHNEE ^f et Docteur Hugues PILOQUET ^a.

^a CHU de Nantes, 38 Boulevard Jean Monnet 44093 Nantes, France. ophelia.bertho@chu-nantes.fr, hugues.piloquet@chu-nantes.fr, dominique.caldari@chu-nantes.fr

^b CHU de Brest, Laboratoire de Génétique Moléculaire INSERM UMR 1078, 2 Avenue Foch 29200 Brest, France. claud.ferec@chu-brest.fr

^c CHU de Rennes Hôpital Sud, 16 Boulevard de Bulgarie 35200 Rennes, France. alain.dabadie@chu-rennes.fr

^d CH de Cholet, 1 rue de Marengo, 49300 Cholet, France. isabelle.grimal@ch-cholet.fr

^e CHU d'Angers, 4 rue Larrey 49933 Angers Cedex 9, France. EmChaillou@chu-angers.fr

^f CHD de La Roche-Sur-Yon, Boulevard Stéphane Moreau 85925 La Roche-Sur-Yon, France. julie.macher@chd-vendee.fr, matthieu.schnee@chd-vendee.fr

^g CH de Saint-Brieuc, 10 rue Marcel Proust 22000 Saint-Brieuc, France. estelle.breton@ch-stbrieuc.fr

Conflits d'intérêts : Aucun

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque. »

REMERCIEMENTS

Au Professeur Christèle GRAS-LE GUEN, Merci de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Evoluer dans un hôpital où la Pédiatrie est portée de manière aussi dynamique est une chance, vous avez cette capacité à transmettre l'essence de votre discipline à chaque échange, merci pour cela.

Au Docteur Hugues PILOQUET, Merci d'avoir été à l'origine de ce projet, et d'y avoir porté un enthousiasme tout au long du travail. Merci pour votre enseignement durant ces années, pour les fréquentes remises en questions qui m'ont permises de progresser, et pour votre humour dès 8h45 au staff le matin.

Au Professeur Elise LAUNAY, Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury. C'était un réel plaisir de travailler ensemble pour le mémoire de DES, riche en apprentissages et avec une sensation agréable d'être allée dans la profondeur des problématiques. Merci pour cette émulation positive mise au profit des étudiants, dès l'externat, cela fait une grande différence.

Au Professeur Cyril FLAMANT, Merci d'avoir accepté d'évaluer mon travail de thèse en participant à ce jury. Merci de ton implication totale auprès des étudiants et notamment des internes dans leur formation en Néonatalogie et plus encore, de toujours prendre en compte les remarques, qu'elles soient positives ou négatives, pour améliorer le parcours de chacun.

Au Docteur Matthieu SCHNEE, Merci de m'avoir intégrée à bras ouvert dans le monde des adultes. Cette expérience, en plus d'avoir le plaisir de me confirmer mon attrait certain pour la Pédiatrie, est riche de rencontres et d'acquisitions de compétences qui j'espère me suivront ensuite. Merci pour ta pédagogie constante, que ce soit dans le domaine de l'Hépatogastro-Entérologie ou dans ceux de l'archéologie, de l'Histoire, ou d'autres encore.

Au Docteur Anne FRONDAS, Merci pour ton accueil chaleureux en Néonatalogie et ta précieuse aide dans la réalisation des statistiques.

Au Docteur Dominique CALDARI, Merci pour ce compagnonnage dès l'instant où mon chemin a bifurqué vers la Gastro-Entérologie pédiatrique. C'est un privilège d'apprendre à tes côtés.

Aux Docteurs Pauline LABBE, Gaëlle HUBERT et Julie MACHER, Merci pour votre bonne humeur, vos conseils et connaissances partagés au long des semestres.

Aux équipes médicales et paramédicales des différents services de mon parcours, qui ont souvent fait preuve de bienveillance et de pédagogie.

A mes co-internes, Merci pour tous ces moments partagés, pour cette complicité qui a toujours rendu les fins de stage difficiles, a embelli les journées plus maussades et a contribué à la motivation de se lever chaque matin.

A la famille Bouéni, Pauline, Tristan et Pauline, pour ce séjour à Mayotte qui restera à jamais gravé dans ma mémoire. Merci à l'équipe du service de Pédiatrie du CH de Mamoudzou, c'est vous qui m'avez convaincue de faire ce métier.

Aux référentes des internes de Pédiatrie, Merci à Emma pour ta transmission de ce rôle qui m'a enthousiasmée pendant plus de deux ans, et merci à Adé de reprendre si bien le flambeau. Les internes ont de la chance d'être représentés par quelqu'un de si volontaire.

A Lydie et Sandie, merci pour ces semaines de séminaires que nous avons partagé ensemble, ces appartements sans literie et avec option cafards, et pour cette merveilleuse combinaison « pizzas/films-à-éviter » qui ont fait de ce DIU une sacrée aventure !

A Alice, parce que je sais que même la version 25.0 de toi-même sera toujours là pour moi dans les épreuves de la vie.

A ma chère Sophie, merci pour ta bienveillance sans faille, ta détermination et ton courage qui sont un modèle pour moi.

A Camille, Merci pour ce merveilleux voyage en Irlande que je n'oublierais jamais. Je me réjouis tellement de ton arrivée prochaine en région nantaise.

A mes amis de Nantes, Orane, Oussama, Perrine, Armance, Rudy, Pauline, Mathilde, Charlotte et Capucine. L'internat à Nantes, c'était surtout chouette grâce à vous.

A mes parents, pour leur soutien à toute épreuve. Merci d'avoir tout fait pour qu'à l'origine cette aventure puisse débuter, j'en ai pleinement conscience. Cette thèse, c'est la vôtre. Papa, Merci pour la rigueur et le sens du mérite que tu m'as inculqué. Merci de ton écoute toujours juste, de tes avis parfois trop tranchés mais toujours remplis de bon sens, et surtout de l'amour dont tu nous as toujours inondés.

Maman, Merci pour ton optimisme inébranlable, qui m'a toujours remise sur pieds dans les plus grands moments de doute. Merci pour ta douceur et ta tolérance.

A Gwendoline, Norman et Johan, mes frères et sœur, pour cette enfance épanouie qui permet de construire le reste. Garou, Lorie et Hélène Ségara ne savent pas à côté de quoi ils sont passés !

A mon neveu et ma nièce, Aymeric et Leya, pour leurs photos et vidéos qui redonnent systématiquement le sourire après une journée difficile. Merci à leurs parents pour leur qualité de paparazzi.

A ma Tata Fabienne et mon Parrain, à ma Mamie Francine, à Viviane, pour vos encouragements et ces beaux moments familiaux.

A la famille Porrot, Merci pour votre présence à chaque étape, indispensable depuis un long moment maintenant. Vous êtes notre famille de cœur, celle qu'on a choisi.

A ma belle-famille, Hervé et Sylvie mais également Yannick, Brunella et la bande des Manach. Merci pour votre accueil sans égal dans une période de vie pourtant si difficile pour vous, et pour tous les beaux moments que nous vivons ensemble depuis. J'ai de la chance d'avoir atterri au milieu des abers.

A Mimi, qui grandit chaque jour dans notre cœur.

A Sylvain, mon mari, quelques lignes de remerciements ne suffiraient pas à résumer ma gratitude quant à ton soutien quotidien, dans mon parcours professionnel comme dans nos projets personnels. Merci d'être là, merci de ton amour. T'es cool.

ABSTRACT

Words : 294

Background and aims : Limited data are available about natural course of hereditary pancreatitis (HP) in children, which is increasing last years. PRSS1 (cationic trypsinogen gene) is the most common gene involved. The objective was to investigate the clinical course of HP with PRSS1 mutation in children and evaluate phenotype-genotype correlation between the different mutations on PRSS1.

Methods : 45 children from genetic file of Brest University Hospital, screened for PRSS1 mutation. In each mutation group, medical records of those patients were reviewed for data on clinical, biological and radiological presentation, diagnostic findings, and treatment, and differences were analyzed.

Results : 36 children were included in 7 hospital centers in France. 27 (75%) carried the R122H, 4 (11%) the N29I, 2 the A16V, 1 had PRSS1 duplication and 2 had compound heterozygous form R122H/N34S on SPINK1 gene (Serum Protease Inhibitor Kazal type 1). 26 (72%) had symptoms. Family history was positive in 97% of children. The mean disease onset was $5,02 \pm 3,68$ years. All patients had abdominal pain. Patients were hospitalized $2,96 \pm 2,27$ times. 35% had cytolytic, 19% had cholestasis. HP was responsible for calcifications or ductal anomalies (46%), pseudocysts (27%), parenteral nutrition (12%), chronic analgesia (15%), exocrine pancreatic insufficiency (27%). 2 patients (8%) underwent surgery or endoscopy. 8% had severe acute pancreatitis. There were significant discrepancies between groups in the number of hospitalizations ($p=0,002$), number of acute pancreatitis ($p=0,012$), fever ($p=0,031$), cholestasis ($p=0,031$), parenteral nutrition ($p=0,009$), surgical or endoscopic treatment ($p=0,003$), chronic analgesia ($p=0,018$).

Conclusion : Compound heterozygous form R122H/N34S seems to be more severe variant of chronic pancreatitis, despite the same age of onset, compared to single mutations.

Exocrine pancreatic insufficiency is a common complication in children with hereditary pancreatitis, with just over half of the patients receiving supplementation.

Key Words : Hereditary pancreatitis, Children, PRSS1 mutation, Cationic trypsinogen gene, Compound heterozygous form, Clinical course

RESUME

Mots : 310

Introduction : Les pancréatites héréditaires de l'enfant augmentent ces dernières années, mais les données concernant leur histoire naturelle sont limitées. PRSS1 est le gène le plus souvent en cause. L'objectif de l'étude était d'étudier l'histoire naturelle des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 chez l'enfant, et d'évaluer la corrélation phénotype génotype entre les différentes mutations de ce gène.

Matériels et Méthodes : 45 enfants avec mutation du gène PRSS1 ont été retrouvés à partir du fichier génétique du CHU de Brest. Pour chaque mutation, les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients étaient recueillies à partir des dossiers médicaux. Les différences selon les mutations étaient analysées.

Résultats : 36 enfants ont été inclus dans 7 centres hospitaliers français. 27 (75%) avaient la mutation N122H, 4 la N29I, 2 la A16V, 1 une duplication PRSS1 et 2 une mutation composite R122H/N34S du gène SPINK1. 72% étaient symptomatiques. 97% des enfants avaient des antécédents familiaux. L'âge de début de la maladie était de $5,02 \pm 3,68$ années. Tous les patients avaient une douleur abdominale. Les patients étaient hospitalisés 2,96 fois. 35% avaient une cytolyse, 19% une cholestase. La PH était responsable de calcifications et anomalies canalaire (46%), pseudokystes (27%), nutrition parentérale (12%), analgésie chronique (15%), insuffisance pancréatique exocrine (27%). 2 patients avaient subi une intervention chirurgicale ou endoscopique. 8% présentaient une PA sévère. Il y avait une différence significative entre les groupes concernant le nombre d'hospitalisations ($p=0,002$), le nombre de PA ($p=0,012$), la fièvre ($p=0,031$), la cholestase ($p=0,031$), la nutrition parentérale ($p=0,009$), le traitement chirurgical ou endoscopique ($p=0,003$), l'analgésie chronique ($p=0,018$).

Conclusion : La double hétérozygotie R122H/N34S semble être une variante plus sévère de la pancréatite chronique, malgré un même âge de début de la maladie, en comparaison aux mutations uniques. L'insuffisance pancréatique exocrine est une complication fréquente chez l'enfant avec PH, et seulement la moitié des patients reçoit une supplémentation.

Mots clés : Pancréatite héréditaire, enfant, mutation PRSS1, gène du trypsinogène cationique, double hétérozygotie, histoire naturelle

ABBREVIATIONS

CFTR : Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CPRE : Cholangiopancréatographie Rétrograde Endoscopique

CRP : Protéine C-Réactive

CTRC : Chymotrypsin C

DS : Déviation Standard

ET : Ecart type

EUROPAC : European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer

GNEDS : Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé

IMC : Indice de Masse Corporelle

INSPPIRE : International Study Group of Pediatric Pancreatitis : In Search for a CuRE

IP : Insuffisance Pancréatique

IPP : Inhibiteurs de la Pompe à Protons

IRM : Imagerie par Résonnance Magnétique

MAP : Mild Acute Pancreatitis

MSAP : Moderately Severe Acute Pancreatitis

NASPGHAN : North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition

Nb : Nombre

PA : Pancréatite Aigüe

PC : Pancréatite Chronique

PH : Pancréatite Héréditaire

PRSS1 : Protease Sérine 1

PSTI : Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor

SAP : Severe Acute Pancreatitis

SPINK 1 : Serum Protease Inhibitor Kazal type 1

TDM : Tomodensitométrie

USC : Unité de Soins Continus

TABLE DES MATIERES

1. Introduction.....	14
2. Matériel et méthodes.....	18
2.1. Objectifs de l'étude	18
2.2. Population étudiée	21
2.3. Design de l'étude.....	22
2.4. Analyse des données	23
3. Résultats.....	24
3.1. Caractéristiques de la population	24
3.2. Histoire naturelle : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques	26
3.3. Comparaison des caractéristiques selon la mutation.....	29
3.4. Double hétérozygotie R122H/N34S : une présentation clinique plus sévère ?.....	31
4. Discussion	32
5. Conclusion	36
ANNEXES	39

1. Introduction

Les diagnostics de pancréatite aiguë chez l'enfant ont augmenté ces dernières années, avec une incidence estimée à 13,2/100 000 enfants dans une étude américaine (1). La pancréatite chronique est une entité rare mais non exceptionnelle. Il s'agit d'un processus inflammatoire chronique caractérisé par une succession d'épisodes de pancréatites aiguës et des modifications morphologiques irréversibles associées à une fibrose du parenchyme pancréatique (2). Les étiologies de pancréatite chronique chez l'enfant sont différentes de celles de l'adulte et comprennent les causes anatomiques, biliaires, infectieuses, traumatiques, toxiques, métaboliques, génétiques, auto-immunes, et sont également décrites dans certaines maladies systémiques (3). Les causes génétiques sont les plus fréquentes des pancréatites chroniques de l'enfant.

La pancréatite héréditaire a été pour la première fois décrite en 1952, mais il s'agissait alors uniquement de description familiale avec transmission autosomique dominante (4). Les constants progrès de la génétique dans cette pathologie ont permis de mieux la comprendre. Depuis la description de la mutation R122H du gène PRSS1 (Protease Serine 1) en 1996 par Whitcomb et al. (5), confirmée par l'équipe du Professeur Ferec en 1999 (6), la génothèque s'est enrichie et recense actuellement de multiples mutations pathogènes des pancréatites (gènes SPINK1 (Serum Protease Inhibitor Kazal type 1), CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator), CTSC (Chymotrypsin C), etc.) (7).

Le gène PRSS1, situé sur le chromosome 7 (locus 7q34), codant pour le trypsinogène cationique, est le plus souvent muté (8–10). Les deux mutations les plus fréquentes de ce gène sont R122H (responsable de la substitution d'une arginine par une histidine sur le codon 122) et N29I (responsable de la substitution d'une asparagine par une isoleucine sur le codon 29).

Actuellement plus de 40 mutations ont été décrites sur le gène PRSS1, certaines seulement étant reconnues comme pathogènes au niveau pancréatique.

Sur le plan physiopathologique, le trypsinogène est à l'état inactif dans le pancréas, et se transforme en trypsine, qui est l'enzyme à l'origine des propriétés de dégradation. Il existe normalement une régulation à plusieurs niveaux, avec notamment un rétrocontrôle négatif assuré par le PRSS1. A titre d'exemple, la mutation R122H du gène PRSS1, la plus fréquemment retrouvée, provoque une altération d'un site d'auto-clivage de la molécule de trypsine, qui en s'accumulant, active une cascade enzymatique aboutissant à l'autodigestion du parenchyme pancréatique. Une inhibition directe de l'activation du trypsinogène est par ailleurs assurée par SPINK1, également appelé PSTI (Pancreatic Secretory Trypsin Inhibitor), par blocage de son site actif. La mutation la plus fréquente de SPINK1, situé sur le chromosome 5, est la mutation N34S, correspondant à la substitution de l'asparagine par une sérine sur le codon 34. Ce mécanisme de régulation est schématisé Figure 1.

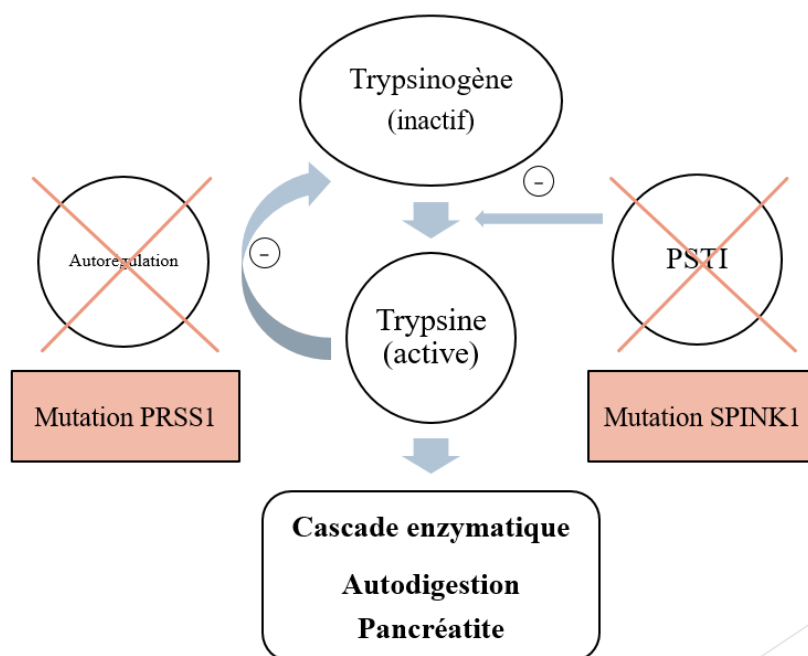


Figure 1 : Physiopathologie simplifiée de la pancréatite génétique avec mutation de PRSS1

Une étude américaine de 1993 avait montré que les pancréatites familiales avaient un début de la maladie plus précoce que les autres, avec un âge moyen de début des symptômes de 7 ans versus 12 ans (11). Plus récemment, une étude en population adulte a conclu que parmi les pancréatites héréditaires, les patients avec mutation sur le gène PRSS1 avaient une forme plus sévère, avec un début de la maladie précoce et une évolution vers une pancréatite chronique dans la décennie (12). Une étude pédiatrique semble tendre vers cette même conclusion, avec une représentation plus importante des patients avec mutation du gène PRSS1 dans les pancréatites chroniques que dans les pancréatites aiguës récurrentes (8). Enfin, dans une étude récente, l'étiologie génétique était plus représentée chez les enfants avec début de maladie précoce, avec une association encore plus forte pour PRSS1 (13).

La présentation clinique des patients avec mutation du gène PRSS1 est très hétérogène, avec une pénétrance habituellement décrite de 80% pour la mutation R122H (14), allant donc de la personne totalement asymptomatique à un patient avec début de maladie précoce et complications graves, en passant par de nombreuses situations intermédiaires. La série EUROPAC (European Registry of Hereditary Pancreatitis and Pancreatic Cancer) a étudié la corrélation phénotype génotype des pancréatites familiales en Europe, et retrouvait des différences de présentation clinique selon le type de mutation au sein même du gène PRSS1 (15). La série pédiatrique d'Oracz et al. est la plus importante (42 patients) parmi les publications de pancréatites héréditaires pédiatriques, et s'intéresse à l'histoire naturelle de ces pancréatites héréditaires en comparaison aux pancréatites d'étiologie autre (9).

A l'heure actuelle, il n'existe pas d'étude pédiatrique sur l'histoire naturelle des pancréatites avec mutation du gène PRSS1, et notamment sur la corrélation phénotype génotype des différentes mutations de ce gène. Dans l'hypothèse que chaque mutation intervient à un niveau donné du mécanisme de formation des protéines du pancréas, il semble donc intéressant de rechercher s'il existe une différence de présentation clinique en fonction de la mutation en cause

sur le gène PRSS1. La mise en évidence d'une différence de présentation clinique selon la mutation en cause pourrait permettre d'envisager une prévention précoce chez ces enfants. En effet, il est important de rappeler qu'une des complications à long terme de ces patients arrivés à l'âge adulte est l'adénocarcinome pancréatique, de pronostic redoutable, dont le risque d'apparition est augmenté de cinquante fois par rapport à la population générale, avec un risque cumulatif évalué à 40% à l'âge de 70 ans (15).

Nous proposons donc d'évaluer la corrélation phénotype génotype des pancréatites héréditaires de l'enfant avec mutation sur le gène PRSS1, avec description de l'histoire naturelle de ces pancréatites, en recherchant en priorité une présentation plus sévère de la maladie selon la mutation en cause. Un cas japonais décrit une présentation clinique particulièrement sévère chez un enfant de 9 ans présentant une double hétérozygotie PRSS1 (mutation R122H)/SPINK1 (mutation N34S) (16). En s'appuyant sur la théorie d'une origine multifactorielle des pancréatites chroniques (8), nous rechercherons une gravité particulière chez les enfants double hétérozygotes de notre étude.

2. Matériel et méthodes

2.1. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer la corrélation phénotype-génotype des pancréatites héréditaires avec mutation sur le gène PRSS1, et plus précisément, la sévérité de la présentation clinique en fonction de la mutation en cause sur ce gène.

Le critère d'évaluation principal était le nombre d'hospitalisation(s) pour poussée de pancréatite aiguë chez les enfants symptomatiques. Une poussée de pancréatite aiguë était définie selon la définition INSPPIRE (International Study Group of Pediatric Pancreatitis : In Search for a CuRE) par la présence de deux critères parmi une douleur abdominale compatible avec une pancréatite aiguë, une élévation de l'amylase ou de la lipase supérieure ou égale à trois fois la normale, et/ou une imagerie avec des signes de pancréatite aiguë (2). Ce nombre d'hospitalisation(s) a été comparé entre les différentes mutations en cause sur le gène PRSS1, afin de mettre en évidence un génotype prédisposant à une forme de pancréatite plus sévère. Les doubles mutations PRSS1-Autre mutation ont également été analysées, pour voir si une mutation composite s'associait à une présentation clinique plus marquée.

Les critères secondaires marqueurs de sévérité de la maladie étudiés étaient : l'âge de la première poussée, les signes radiologiques de pancréatite aiguë et de pancréatite chronique, le score de Balthazar, la sévérité selon le score de Balthazar modifié et selon la classification NASPGHAN (North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition), l'hospitalisation dans un service de réanimation ou dans une Unité de Soins Continus (USC), le niveau d'analgésie requis en aigu, la nécessité d'une nutrition entérale ou parentérale, la nécessité d'une intervention chirurgicale ou endoscopique, la nécessité d'une analgésie chronique.

Les signes radiologiques positifs de pancréatite aiguë étaient définis par la présence d'au moins un élément parmi : œdème pancréatique, nécrose pancréatique ou péri-pancréatique, inflammation péri-pancréatique, collection liquidienne, hémorragie pancréatique, abcès pancréatique, pseudokyste (2). Les signes radiologiques de pancréatite chronique, évalués par échographie, TDM (Tomodensitométrie), IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) ou CPRE (Cholangiopancréatographie Rétrograde Endoscopique), étaient définis par la présence de calcifications ou d'anomalies canalaire.

Le score de Balthazar est un score scanographique séparant les images en cinq niveaux d'atteinte : stade A (pancréas normal), stade B (élargissement focal ou diffus du pancréas), stade C (densification de la graisse péri-pancréatique), stade D (coulée de nécrose péri-pancréatique unique) et stade E (coulées de nécrose multiples ou présence de bulles de gaz au sein d'une coulée). La sévérité selon le score de Balthazar modifié était divisée en trois niveaux : pancréatite aiguë légère (correspondant à un score de Balthazar de A à C), modérément sévère (Balthazar D) et sévère (Balthazar E) (17).

La sévérité selon la classification NASPGHAN repose sur des critères cliniques et a permis une séparation en trois groupes : MAP (Mild Acute Pancreatitis), MSAP (Moderately Severe Acute Pancreatitis) et SAP (Severe Acute Pancreatitis) ; chez tous les patients, y compris ceux n'ayant pas bénéficié de tomodensitométrie (18). Les MAP étaient définies par une pancréatite aiguë sans atteinte d'organe ni complication locale ou systémique, les MSAP par une atteinte d'organe transitoire (inférieure à 48 heures) ou une complication locale ou systémique, et les SAP par une atteinte d'organe persistante après 48 heures.

D'autre part, différentes données cliniques et biologiques ont été recueillies afin de décrire de manière globale l'histoire naturelle des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 ; les antécédents familiaux de pancréatite aiguë et chronique, l'état de la fratrie (notamment leur statut génétique et leur symptomatologie), l'âge au diagnostic et le délai

diagnostique, le nombre d'épisodes totaux de pancréatite aiguë (avec hospitalisation ou non), les symptômes cliniques principaux au moment des poussées, l'augmentation de la lipase à plus de 10 fois la normale, la présence d'une cytolyse ou d'une cholestase, l'augmentation de la CRP (Protéine C-Réactive) > 5 mg/L, les traitements lors des poussées (repos digestif, régime sans graisse, sandostatine, extraits pancréatiques, IPP (Inhibiteurs de la Pompe à Protons)), le déclenchement des crises favorisé par une alimentation riche en graisses, le régime sans graisse au long cours, l'hérédité maternelle ou paternelle de la mutation, le nombre de générations affectées dans la famille, l'évolution des pseudokystes et autres complications, l'insuffisance pancréatique exocrine (définie par une élastase fécale < 100 µg/g de selles ou une stéatorrhée > 7g/24H), le diabète, le cancer du pancréas, le décès, le temps de recul d'observation, les derniers poids, taille et IMC (Indice de Masse Corporelle) recueillis. Les valeurs des mensurations recueillies ont été rapportées en percentile pour le poids et l'IMC, et en déviations standards (DS) pour la taille selon les courbes de référence françaises en vigueur.

2.2. Population étudiée

La population étudiée était issue du fichier du laboratoire de Génétique Moléculaire du CHU de Brest, recensant tous les patients français pour qui une mutation sur le gène PRSS1 avait été retrouvée. Sur les 558 patients recensés, 101 relevaient d'une population pédiatrique (soit ceux ayant jusqu'à 18 ans inclus au 1^{er} janvier 2019).

L'étude a été réalisée dans différents centres hospitaliers du Grand Ouest de la France : Nantes, Rennes, Angers, Cholet, La Roche-Sur-Yon, Saint-Brieuc, Brest, Le Mans, Poitiers et Tours.

Ont été exclus de l'étude les patients adultes de 19 ans et plus au 1^{er} janvier 2019, ou ceux dont l'analyse génétique a été demandée dans un autre centre que ceux précités. Les patients avec insuffisance pancréatique exocrine en lien avec une mucoviscidose (la mutation du gène CFTR pouvant être responsable de pancréatite héréditaire), ont également été exclus de l'étude.

En cas d'absence de réponse ou de réponse négative de la part d'un des centres hospitaliers, les patients issus de ce centre n'étaient pas inclus.

2.3. Design de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle multicentrique, descriptive sur le plan clinique et génétique, à partir de dossiers médicaux de patients. Le recueil de données a été réalisé de manière rétrospective.

Les identités des enfants ont été retrouvées grâce au fichier fourni par le laboratoire de génétique moléculaire du CHU (Centre Hospitalier Universitaire) de Brest, avec nom, prénom, date de naissance et centre hospitalier à l'origine de la recherche génétique pour permettre le recueil des informations.

Les exons 1 à 3 du gène PRSS1 et le locus 7q34 avaient été analysés pour chaque patient.

Le GNEDS (Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé) a émis un avis favorable concernant cette recherche lors de la commission du 18 juin 2019 (Avis en annexe pages 44-45). Cette étude a bénéficié du consentement écrit des parents au moment de l'analyse génétique, avec autorisation d'utilisation ultérieure des données.

Les référents gastroentérologues pédiatres des différents centres ont été contactés afin de faire la demande de dossiers médicaux aux archives locales, et organiser une rencontre pour la réalisation du recueil de données. Les données médicales ont été recueillies entre juin et août 2019 par visite dans les différents centres.

Les données ont été recueillies dans un fichier Excel, anonymisées après le recueil en ne conservant que l'âge de l'enfant. Les données recueillies au cours de l'étude seront conservées dans un fichier informatique respectant la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée, la loi n° 2018-493 du 20 juin 2018 relative à la protection des données personnelles et le Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données.

2.4. Analyse des données

Les analyses statistiques ont été présentées par des moyennes avec déviation standard, des médianes avec interquartiles, ou des fréquences en pourcentage. Les caractéristiques des patients et les variables cliniques ont été comparées entre les groupes de différente mutation par test t de Student ou analyse de variances (ANOVA) pour les variables quantitatives, et par test d'indépendance du Chi 2 ou test exact de Fisher pour les variables catégorielles.

Les résultats de ces analyses statistiques ont été rendus par leur différence de moyenne ou médiane et risque relatif, avec intervalle de confiance à 95% et une valeur p. Une valeur $p < 0,05$ était considérée comme significative. Dans le cas de données manquantes, l'analyse statistique était réalisée uniquement sur les données disponibles.

Les analyses statistiques ont été réalisées avec le logiciel SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) v24 (SPSS Inc, Chicago, Illinois).

3. Résultats

3.1. Caractéristiques de la population

Sur les 558 patients du fichier génétique, 101 avaient jusqu'à 18 ans inclus au 1^{er} janvier 2019. Quarante-cinq patients avaient réalisé leur analyse génétique dans un des centres hospitaliers du Grand Ouest. Trois centres n'ont pas répondu positivement, ainsi les patients de ces centres (9 patients) ont été exclus de l'étude. Trente-six patients ont été inclus au sein des CHU de Nantes (10), Rennes (7), Angers (4), Brest (1) et des CH de Cholet (7), La Roche-Sur-Yon (4) et Saint-Brieuc (3). Le flow chart de l'étude est présenté Figure 2.

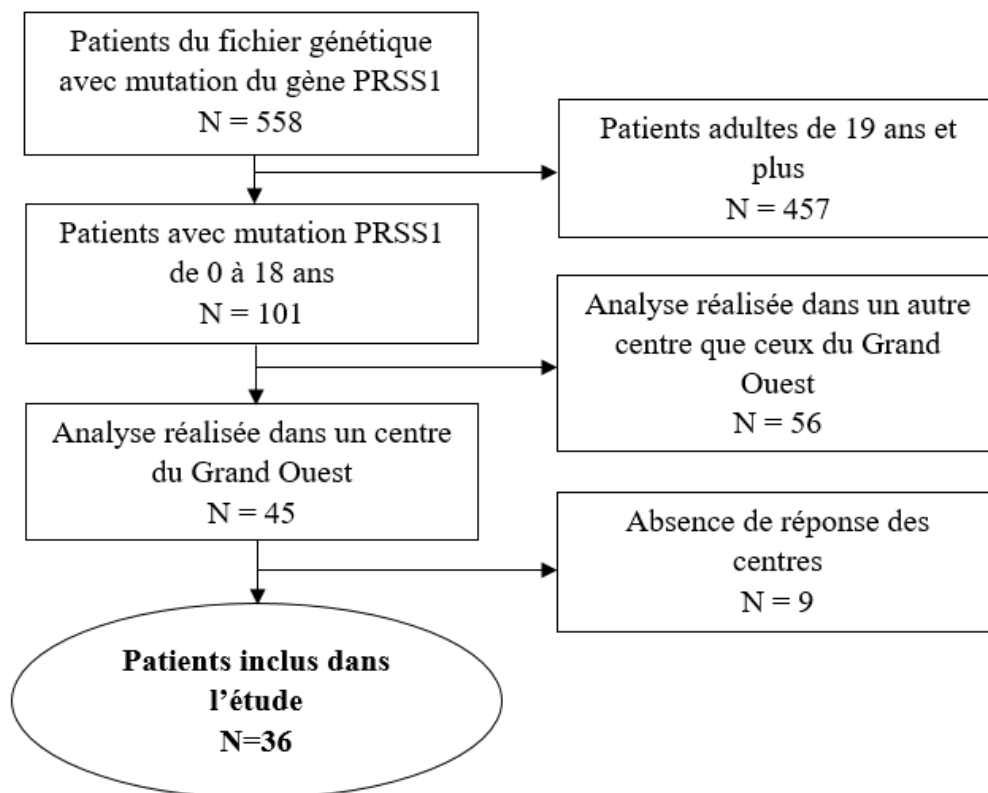


Figure 2 : Flow chart de l'étude

La moyenne d'âge à l'inclusion était de 11,39 années [de 2,26 à 18,98 années, écart-type 4,30]. Vingt (56%) étaient des garçons.

Les patients ont été différenciés en cinq groupes en fonction de leur mutation sur le gène PRSS1. Les mutations en cause étaient R122H, N29I, A16V et une duplication du gène PRSS1, retrouvées respectivement chez 27 (75%), 4 (11%), 2 (6%) et 1 (3%) patients. Deux patients (6%) présentaient une double hétérozygotie associant la mutation R122H sur le gène PRSS1 et pN34S sur le gène SPINK1.

Le temps de recul d'observation médian était de 3,62 années [Q1=1,14 ; Q3=5,06 années]. Ces caractéristiques sont détaillées en annexe, Tableau 1.

3.2. Histoire naturelle : caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques

Vingt-six des 36 patients avec mutation du gène PRSS1 étaient symptomatiques (72%). Parmi les patients symptomatiques, 61% étaient des garçons (vs 39% filles, $p=0,29$).

Un antécédent familial de pancréatite aiguë était retrouvé dans 97% des cas, et une histoire familiale de pancréatite chronique dans 91% des cas. Deux virgule quatre-vingt-seize générations étaient en moyenne atteintes [IC 2 ; 3,92]. La fratrie avait la mutation dans 60% des cas, dont 22% des cas asymptomatiques et 38% des cas symptomatiques. Soixante-seize pour cent des frères et sœurs avaient un statut différent pour le gène PRSS1. Deux patients étaient des jumeaux homozygotes, tous deux symptomatiques, avec une présentation clinique comparable. La mutation était héritée de la mère dans 62% des cas.

Concernant les autres facteurs de risque identifiés, un seul patient avait une consommation alcoolo-tabagique, avec une première poussée à l'âge de 17,62 ans.

L'âge moyen de la première poussée était 5,02 années [IC 1,35 ; 8,70], et l'âge au diagnostic 5,95 années [IC 1,80 ; 10,09]. Le délai diagnostic moyen était de 0,89 années soit 10,7 mois [IC - ; 2,42]. Les enfants ont été en moyenne hospitalisés 2,96 fois pour un épisode de pancréatite aiguë durant la période d'observation [IC 0,69 ; 5,23], pour un nombre total de 4,42 épisodes de poussée [IC 1,33 ; 7,51].

Cliniquement, la douleur abdominale était le principal symptôme retrouvé, présent chez 100% des patients symptomatiques. La douleur était épigastrique dans 62% des cas (16/26), péri-ombilicale à 12% (3/26), au niveau épigastrique et de l'hypochondre droit ou gauche à 15% (4/26), indéterminée dans 12% des cas (3/26). Les autres symptômes cliniques retrouvés étaient une intolérance alimentaire, une anorexie ou un amaigrissement, une fièvre, un arrêt du

transit, et des diarrhées, présents respectivement chez 73% (19/26), 35% (9/26), 19% (5/26), 19% (5/26) et 8% (2/26) des patients.

Sur le plan biologique, 100% des patients avaient une élévation de la lipase supérieure à 3 fois la normale au moment des poussées, dont 92% (24/26) supérieure à 10 fois la normale, 35% (9/26) avaient une cytolyse, 19% (5/26) une cholestase, 54% (14/26) une CRP > 5 mg/L. Un patient a présenté une thrombopénie, un patient une insuffisance rénale aiguë, et un patient des troubles de l'hémostase avec un TP abaissé.

Sur le plan radiologique, 100% des patients ont eu une échographie, 38% (10/26) un scanner abdominal, 38% (10/26) une IRM abdominale, 4% (1/26) une CPRE. L'imagerie était normale dans seulement 8% des cas (2/26). Quatre-vingt-neuf pour cent des patients (23/26) présentaient des signes radiologiques de pancréatite aiguë, et 46% (12/26) des critères radiologiques de pancréatite chronique.

Les anomalies retrouvées étaient un épanchement intra abdominal (65%), un œdème pancréatique (62%), une infiltration de la graisse péri-pancréatique (46%), une hétérogénéité du parenchyme (42%), des anomalies canalaies (42%) à type de dilatations, irrégularités et sténoses du canal du Wirsung ou des canaux secondaires, une atrophie parenchymateuse (27%), des pseudokystes (27%), des calcifications (12%), des coulées de nécrose (8%) et une ascite (4%). Trois patients (12%) présentaient une malformation anatomique à type de pancreas divisum, associée à une anomalie de la jonction bilio-pancréatique chez un patient.

Quatre-vingt pour cent des patients ayant bénéficié d'un scanner avait un score de Balthazar à C ou plus. Dix pour cent des patients avaient un épisode de pancréatite aiguë sévère selon le score de Balthazar modifié et 8% selon le score de sévérité de la NASPGHAN.

Concernant la prise en charge, 12% (3/26) des patients ont dû être hospitalisés dans un service de réanimation ou unité de soins intensifs. Trente-huit pour cent (10/26) ont nécessité des antalgiques de pallier III. Tous les patients ont été mis au repos digestif pendant

l'hospitalisation, 88% (23/26) ont reçu un régime sans graisse, 19% (5/26) ont nécessité une nutrition entérale et 12% (3/26) une nutrition parentérale. Vingt-trois pour cent des patients (6/26) ont été traités par IPP, 15% (4/26) par extraits pancréatiques, 8% (2/26) par sandostatine, 8% (2/26) par antibiotiques pour infection de collection et angiocholite, 4% (1/26) par albumine après une ponction d'ascite, 4% (1/26) par amitriptyline comme antalgique de seconde ligne, 4% (1/26) par acide ursodésoxycholique. Cinquante-huit pour cent (15/26) avaient un régime sans graisse au long cours, alors que 35% (9/26) seulement décrivaient des crises favorisées par une alimentation grasse. Quinze pour cent (4/26) nécessitaient une analgésie chronique.

Les pseudokystes se compliquaient dans 71% des cas (5/7), avec notamment sténose inflammatoire de la jonction bilio-pancréatique et dilatation des voies biliaires, angiocholite, effet de masse du kyste sur le duodénum et les structures vasculaires adjacentes, infection de la collection, rupture de kyste avec fistule et ascite pancréatique réfractaire. Un patient a bénéficié d'une intervention endoscopique, avec kystogastrostomie et mise en place de deux prothèses en queue de cochon. Un patient a été traité chirurgicalement par duodénotomie, cholecystectomie et dérivation kysto-jéjunale et wirsung-jéjunale caudale sur anse en Y.

Durant la période de suivi, 27% (7/26) ont développé une insuffisance pancréatique exocrine. Il n'y a eu aucun diabète, cancer pancréatique ou décès dans cette série. Lors de la dernière visite médicale, les patients avaient en moyenne un poids au 64,9^{ème} percentile [IC 33,9 ; 95,8], une taille à +0,42 DS [IC -0,75 ; +1,58] et un IMC au 54,6^{ème} percentile [IC 20,4 ; 88,9].

3.3. Comparaison des caractéristiques selon la mutation

Les résultats des tests statistiques pour la comparaison des différents critères d'évaluation selon la mutation sont détaillés en annexe, Tableau 2.

La proportion de patients symptomatiques selon la mutation n'était pas significativement différente ($p=0,051$). Concernant le critère de jugement principal, il existe un nombre d'hospitalisations significativement différent entre les différentes mutations ($p=0,021$). La fréquence de la fièvre et de la diarrhée était significativement différente entre les groupes ($p=0,025$ et $p<0,001$, respectivement).

Sur le plan biologique, la cytolyse et la cholestase étaient des facteurs qui différaient entre les groupes ($p=0,03$ et $p=0,025$, respectivement).

La présence de pseudokystes ou d'ascite en imagerie était significativement différente selon la mutation ($p=0,025$ et $p=0,006$, respectivement).

Les autres critères cliniques, biologiques et radiologiques ne différaient pas entre les groupes.

Sur le plan thérapeutique, seules les nécessités de nutrition par voie parentérale, de recours à la chirurgie ou à l'endoscopie interventionnelle ou d'analgésie chronique étaient différentes ($p=0,01$, $p=0,006$, $p=0,006$ et $p=0,007$, respectivement).

Il n'y avait pas de différence significative concernant la croissance staturopondérale. La proportion de patients avec un poids $> 90^{\text{e}}$ percentile ou un IMC au 90^{e} percentile était comparable entre les groupes ($p=0,729$ et $p=0,742$, respectivement).

L'âge de début de la maladie n'était pas dépendant de l'origine héréditaire maternelle ou paternelle de la mutation ($p=0,378$). L'observation spécifique des formes précoces avant 5 ans ne retrouvait pas de surreprésentation significative d'un groupe de mutation ($p=0,475$).

Pour ces différents critères de jugement, le groupe avec la double hétérozygotie R122H/N34S semblait souvent la population la plus sévèrement atteinte. Des tests statistiques complémentaires ont été réalisés pour comparer cette mutation aux autres (mutations uniques).

3.4. Double hétérozygotie R122H/N34S : une présentation clinique plus sévère ?

Les résultats de la comparaison du groupe double hétérozygotie vs autres mutations sont détaillés en annexe, Tableau 3.

Cette analyse permet de confirmer le nombre plus important d'hospitalisations pour poussées dans le groupe R122H/N34S avec 7,5 hospitalisations [IC 5,38 ; 9,62] versus 2,58 [IC 0,72 ; 4,44] pour les autres mutations ($p=0,002$). Le nombre total de poussées était également plus important ($9,5 \pm 0,71$ versus $4 \pm 2,81$, $p=0,012$).

Parmi les différents symptômes, seule la fièvre était significativement plus fréquente dans ce groupe ($p=0,031$). La cholestase était présente chez tous les patients (versus 13% pour les mutations uniques, $p=0,031$). Dans cette analyse, il n'y avait pas de différence significative concernant la présence de cytolyse, de pseudokyste ou d'ascite.

La prise en charge thérapeutique était significativement plus lourde chez ces patients, avec 100% ayant nécessité une nutrition parentérale et une prise en charge chirurgicale ou endoscopique ($p=0,009$ et $p=0,003$, respectivement). Les IPP étaient plus souvent prescrit chez les patients double hétérozygotes ($p=0,046$). Enfin, ils ont tous nécessité une analgésie chronique à domicile ($p=0,018$).

La croissance staturopondérale ne différait pas des patients avec autre mutation, et la proportion de patients avec poids ou IMC > 90^e percentile était similaire ($p=0,462$ et $p=0,529$, respectivement).

4. Discussion

Cette étude détaillée de l'histoire naturelle des pancréatites héréditaires pédiatriques avec mutation du gène PRSS1 est la première à analyser la corrélation génotype phénotype des différentes mutations de ce gène.

La pénétrance à 72% est légèrement inférieure à celle des autres études semblables (14,15,19), ceci pouvant être expliqué par le fait qu'elle était alors évaluée sur population adulte. L'âge moyen de première poussée était plus précoce que dans les autres séries de pancréatites héréditaires (5 ans versus 7 à 10 ans) (8–11,15,17). Dans notre étude, le délai diagnostic était très faible (< 1 an) contre 2 ans pour l'étude d'Oracz et al. (9) et 9 ans en population adulte (19). Nos cas étant tous atteints de pancréatite héréditaire, ce contexte génétique (avec atteinte de la fratrie ou des parents) semble accroître la sensibilité du personnel médical, avec un test génétique réalisé la plupart du temps dès la première consultation aux urgences pour douleur abdominale. De ce fait, contrairement aux recommandations, le bilan étiologique de première poussée de pancréatite (bilan phosphocalcique, examen des anomalies lipidiques, recherche d'auto-immunité, recherche virale, test de la sueur, recherche de médicaments ou toxique) n'était souvent pas réalisé. Cela semble préjudiciable, car une association causale étant tout à fait possible, le traitement étiologique permettrait possiblement un contrôle partiel de la maladie.

Parmi les différentes mutations, R122H est largement la plus représentée, ce qui est également retrouvé dans la littérature (9,10,15,19).

Il n'y avait pas de diabète ni de cancer pancréatique dans cette étude, en raison d'une apparition plus tardive de ces complications (âge médian de diabète à 38 ans et de cancer pancréatique à 55 ans dans l'étude nationale française) (19). Une étude plus longue permettrait d'appréhender ces complications apparaissant à l'âge adulte.

Le taux d'apparition d'insuffisance pancréatique exocrine était en revanche comparable. Nous observons dans cette étude que seulement 15% des patients recevaient des extraits pancréatiques, alors que 27% avaient des signes d'insuffisance pancréatique exocrine.

La dominance de l'origine héréditaire maternelle décrite dans les précédentes études était ici confirmée, par contre l'âge des premiers symptômes n'étaient pas différents selon l'hérédité maternelle ou paternelle (9,19).

Malgré une perte de poids chez plus d'un tiers des patients au moment du diagnostic, seulement 2 patients (8%) avaient un IMC en dessous du 3^{ème} percentile à la dernière consultation du suivi. Cette donnée est comparable dans les autres études avec un IMC moyen entre le 50^{ème} et le 60^{ème} percentile (8,9). Il est d'ailleurs étonnant d'observer une croissance correcte, dans cette série où plus d'un quart des patients présente une insuffisance pancréatique exocrine, avec une malabsorption probablement associée à la stéatorrhée.

La principale limite de notre étude est le faible nombre de patients inclus, et donc la faible puissance pour bon nombre d'analyses. Le CHU de Brest centralisant ces analyses génétiques, notre série compte plus de 35% des patients atteints en France entre 0 et 18 ans inclus, soit un échantillon de plus d'un tiers de la population nationale.

L'étude de données était rétrospective, ce qui constitue une autre faiblesse de cette étude. La précision des données rapportées dépendait essentiellement du détail des informations fournies dans les dossiers d'hospitalisations et les comptes rendus de consultations de suivi. Certains caractères pathologiques sont donc probablement restés inconnus et n'ont pas pu être recensés dans l'étude. Les études prospectives avec un nombre conséquent de sujets semblent cependant difficiles à réaliser dans cette maladie rare de l'enfant.

Par ailleurs, le nombre total de poussées a probablement été sous-estimé, car uniquement rapporté à l'interrogatoire lors des consultations ou hospitalisations. Cependant, cette sous-estimation devrait normalement être présente dans tous les groupes.

Pour les comparaisons des différents groupes de mutation, les résultats significatifs sont à interpréter avec prudence, car le test de Chi 2 n'est pas adapté aux sous-groupes avec faibles effectifs. Toutefois, même si les différences entre les groupes sont probablement surestimées, cette première analyse a permis de suspecter une différence significative de présentation clinique chez les patients porteurs de la double hétérozygotie R122H/N34S, confirmée ensuite par le test exact de Fisher, adapté aux petits effectifs.

La richesse de cette étude est donc très certainement la présence de deux patients avec la double hétérozygotie R122H/SPINK1, très peu décrite dans la littérature. Le rôle pathogène de SPINK1 a été longtemps débattu, notamment du fait de ses mutations relativement fréquentes dans la population générale (1-3%) (9,13,16,20). Dans l'étude japonaise de Saito et al., 15 des 23 mutations du gène SPINK1 étaient associées à une autre mutation (10). Il semble être un gène de prédisposition aux pancréatites, parlant la plupart du temps quand associé à un autre facteur de risque, et avec notamment un effet synergique en association avec une mutation connue pathogène. Malgré les faibles effectifs, cette association de mutations sur SPINK1 et PRSS1 semble responsable d'une présentation clinique plus sévère, avec des épisodes de pancréatite aiguë plus nombreux, des hospitalisations plus nombreuses, et surtout avec conséquences thérapeutiques majeures (nécessité de nutrition parentérale, prolongée chez un cas, interventions chirurgicales et endoscopiques). Dans un des premiers case reports décrivant cette double mutation, l'enfant a présenté des symptômes précocement vers l'âge de 4 ans, avec signes radiologiques de pancréatite chronique à l'âge de 9 ans au moment du diagnostic, et a également nécessité une intervention avec dissection de l'ampoule de Vater et pose de prothèse

(16). Il est étonnant de constater dans notre série que l'âge de début de la maladie et le taux de pancréatites aiguës sévères ne sont par contre pas modifiés par rapport aux mutations uniques.

Il serait intéressant d'évaluer la qualité de vie de ces patients, qui est possiblement impactées devant la répétition des hospitalisations et la nécessité d'une antalgie au long cours.

Afin de confirmer ces observations, il existe un intérêt certain à la réalisation d'une autre étude centrée sur cette double mutation (35 adultes et enfants double hétérozygotes étant référencés au total dans le fichier génétique français).

Dans notre série, il n'y a pas eu de récurrence de poussée après traitement chirurgical et endoscopique chez les deux enfants. Cette même observation est décrite par Saito et al. chez 7 enfants (10). Ainsi, au cas par cas chez ces patients avec forme sévère, il se pose la question d'un traitement endoscopique ou chirurgical précoce en prévention des récurrences. Une étude avec effectifs plus conséquents est nécessaire avant toute déduction.

5. Conclusion

En conclusion, il existe dans cette étude une corrélation phénotype-génotype en fonction de la mutation en cause, les patients double hétérozygotes R122H du gène PRSS1 et N34S du gène SPINK1 ayant une présentation de la maladie significativement plus sévère qu'avec une mutation unique.

L'insuffisance pancréatique exocrine est une complication fréquente chez les enfants porteurs de pancréatite héréditaire, avec seulement un peu plus de la moitié des patients concernés recevant une supplémentation.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Morinville VD, Barmada MM, Lowe ME. Increasing incidence of acute pancreatitis at an American pediatric tertiary care center: is greater awareness among physicians responsible? *Pancreas*. janv 2010;39(1):5-8.
2. Morinville VD, Husain SZ, Bai H, Barth B, Alhosh R, Durie PR, et al. Definitions of pediatric pancreatitis and survey of present clinical practices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. sept 2012;55(3):261-5.
3. Abu-El-Haija M, Kumar S, Quiros JA, Balakrishnan K, Barth B, Bitton S, et al. Management of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: A Clinical Report From the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2018;66(1):159-76.
4. Comfort MW, Steinberg AG. Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing pancreatitis. *Gastroenterology*. mai 1952;21(1):54-63.
5. Whitcomb DC, Gorry MC, Preston RA, Furey W, Sossenheimer MJ, Ulrich CD, et al. Hereditary pancreatitis is caused by a mutation in the cationic trypsinogen gene. *Nat Genet*. oct 1996;14(2):141-5.
6. Férec C, Raguénès O, Salomon R, Roche C, Bernard JP, Guillot M, et al. Mutations in the cationic trypsinogen gene and evidence for genetic heterogeneity in hereditary pancreatitis. *J Med Genet*. 1 mars 1999;36(3):228-32.
7. Chen J-M, Férec C. Genetics and pathogenesis of chronic pancreatitis: the 2012 update. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. août 2012;36(4):334-40.
8. Kumar S, Ooi CY, Werlin S, Abu-El-Haija M, Barth B, Bellin MD, et al. Risk Factors Associated With Pediatric Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis: Lessons From INSPPIRE. *JAMA Pediatr*. 01 2016;170(6):562-9.
9. Oracz G, Kolodziejczyk E, Sobczynska-Tomaszewska A, Wejnarska K, Dadalski M, Grabarczyk AM, et al. The clinical course of hereditary pancreatitis in children - A comprehensive analysis of 41 cases. *Pancreatol Off J Int Assoc Pancreatol IAP Al*. août 2016;16(4):535-41.
10. Saito N, Suzuki M, Sakurai Y, Nakano S, Naritaka N, Minowa K, et al. Genetic Analysis of Japanese Children With Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2016;63(4):431-6.
11. Konzen KM, Perrault J, Moir C, Zinsmeister AR. Long-term follow-up of young patients with chronic hereditary or idiopathic pancreatitis. *Mayo Clin Proc*. mai 1993;68(5):449-53.
12. Whitcomb DC. Genetic risk factors for pancreatic disorders. *Gastroenterology*. juin 2013;144(6):1292-302.

13. Giefer MJ, Lowe ME, Werlin SL, Zimmerman B, Wilschanski M, Troendle D, et al. Early-Onset Acute Recurrent and Chronic Pancreatitis Is Associated with PRSS1 or CTSC Gene Mutations. *J Pediatr*. 2017;186:95-100.
14. Le Bodic L, Schnee M, Georgelin T, Soulard F, Ferec C, Bignon JD, et al. An exceptional genealogy for hereditary chronic pancreatitis. *Dig Dis Sci*. juill 1996;41(7):1504-10.
15. Howes N, Lerch MM, Greenhalf W, Stocken DD, Ellis I, Simon P, et al. Clinical and genetic characteristics of hereditary pancreatitis in Europe. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. mars 2004;2(3):252-61.
16. Awano H, Lee T, Yagi M, Masamune A, Kume K, Takeshima Y, et al. Childhood-onset hereditary pancreatitis with mutations in the CT gene and SPINK1 gene. *Pediatr Int Off J Jpn Pediatr Soc*. oct 2013;55(5):646-9.
17. Li W, Luo S, Zhu Y, Shu M, Wen Y, Wang Z, et al. Concordance of the Balthazar Grade and the Revised Atlanta Classification: Proposing a Modified Balthazar Grade to Predict the Severity of Acute Pancreatitis in Pediatric Population. *Pancreas*. déc 2018;47(10):1312-6.
18. Abu-El-Haija M, Kumar S, Szabo F, Werlin S, Conwell D, Banks P, et al. Classification of Acute Pancreatitis in the Pediatric Population: Clinical Report From the NASPGHAN Pancreas Committee. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2017;64(6):984-90.
19. Rebours V, Boutron-Ruault M-C, Schnee M, Férec C, Le Maréchal C, Hentic O, et al. The natural history of hereditary pancreatitis: a national series. *Gut*. janv 2009;58(1):97-103.
20. Aoun E, Muddana V, Papachristou GI, Whitcomb DC. SPINK1 N34S is strongly associated with recurrent acute pancreatitis but is not a risk factor for the first or sentinel acute pancreatitis event. *Am J Gastroenterol*. févr 2010;105(2):446-51.

ANNEXES

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus

Caractéristiques	Total	R122H	N29I	A16V	Duplication PRSS1	R122H/ N34S	P
Nombre, n (%)	36 (100)	27 (75)	4 (11)	2 (6)	1 (3)	2 (6)	-
Garçons, n (%)	20 (56)	15 (56)	2 (50)	2 (100)	0 (0)	1 (50)	0,570
Age inclusion, moyenne ± ET, années	11,39 ±4,30	11,41 ±4,66	12,97 ±3,10	12,80 ±1,81	8,03	8,31 ±2,67	0,688
Symptômes, n (%)	26 (72)	22 (82)	1 (25)	1 (50)	0 (0)	2 (100)	0,051
Temps de recul, moyenne ± ET, années	3,73 ±2,84	3,17 ±2,69	7,24	7,29	-	6,38 ±1,77	0,688

Tableau 2. Comparaison entre les différentes mutations

Caractéristiques	Total	R122H	N29I	A16V	R122H/N34S	P
Antécédent familial PA, n (%)	31 (97)	27 (100)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	NS
Antécédent familial PC, n (%)	29 (91)	25 (93)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	NS
Intolérance alimentaire, n (%)	19 (73)	15 (68)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0,628
Fièvre, n (%)	5 (19)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,025
Arrêt transit, n (%)	5 (19)	4 (18)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,635
Diarrhées, n (%)	2 (8)	0 (0)	0 (0)	1 (100)	1 (50)	<0,001
Anorexie, n (%)	9 (35)	6 (27)	0 (0)	1 (100)	2 (100)	0,081
Age 1 ^{ère} poussée, moyenne ± ET, années	5,02 ± 3,68	5,48 ± 3,8	4,1	1,58	2,17 ± 1,05	0,502
Nb hospitalisations, moyenne ± ET	2,96 ± 2,27	2,59 ± 1,94	2	3	7,5 ± 2,12	0,021
Nb poussées, moyenne ± ET	4,42 ± 3,09	4,14 ± 2,9	2	3	9,5 ± 0,71	0,083
Lipase > 10N, n (%)	24 (92)	20 (91)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0,941
Cytolyse, n (%)	9 (35)	5 (23)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0,030
Cholestase, n (%)	5 (19)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,025
CRP > 5 mg/L, n (%)	14 (54)	12 (55)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,256

Caractéristiques	Total	R122H	N29I	A16V	R122H/N34S	P
Imagerie normale, n (%)	2 (8)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,941
Signes radio PA, n (%)	23 (89)	19 (86)	1 (100)	1 (100)	2 (100)	0,893
Critères radio PC, n (%)	12 (46)	10 (46)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,256
Calcifications, n (%)	3 (12)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,349
Anomalies canalaire, n (%)	11 (42)	9 (41)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,240
Œdème, n (%)	16 (62)	13 (59)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	0,317
Atrophie, n (%)	7 (27)	5 (23)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,095
Hétérogénéité, n (%)	11 (42)	8 (36)	0 (0)	1 (100)	2 (100)	0,162
Infiltration, n (%)	12 (46)	10 (46)	1 (100)	0 (0)	1 (50)	0,564
Epanchement, n (%)	17 (65)	14 (64)	1 (100)	1 (100)	1 (50)	0,730
Nécrose, n (%)	2 (8)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,941
Pseudokystes, n (%)	7 (27)	4 (18)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	0,025
Ascite, n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,006
Malformation, n (%)	3 (12)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0,893
Morphine, n (%)	10 (39)	7 (32)	1 (100)	0 (0)	2 (100)	0,091
Réa/USC, n (%)	3 (12)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,349
SAP, n (%)	2 (8)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,193
Nutrition entérale, n (%)	5 (19)	4 (18)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,635
Nutrition parentérale, n (%)	3 (12)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,001

Caractéristiques	Total	R122H	N29I	A16V	R122H/N34S	P
Extraits pancréatiques, n (%)	4 (15)	3 (14)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,521
Sandostatine, n (%)	2 (8)	1 (5)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,138
IPP, n (%)	6 (23)	4 (18)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,056
Complications kystes, n (%)	5 (71)	2 (50)	1 (100)	-	2 (100)	0,350
Nb générations, moyenne ± ET	2,96 ± 0,958	3 ± 0,816	3	1	3,5 ± 2,121	0,183
IP exocrine, n (%)	7 (27)	5 (23)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,095
Chirurgie, n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,006
Endoscopie, n (%)	1 (4)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (50)	0,006
Analgésie chronique, n (%)	4 (15)	2 (9)	0 (0)	0 (0)	2 (100)	0,007
Régime sans graisse, n (%)	15 (58)	12 (55)	0 (0)	1 (100)	2 (100)	0,301
Poids, moyenne ± ET, percentile	64,9 ± 30,9	63,6 ± 32,9	60	70	79,5 ± 27,6	0,921
Taille, moyenne ± ET, DS	0,4 ± 1,2	0,4 ± 1,2	0,5	0	0,5 ± 2,1	0,988
IMC, moyenne ± ET, percentile	54,6 ± 34,2	52,9 ± 36,3	50	50	74,5 ± 34,7	0,877

Tableau 3. Comparaison entre mutation unique et double hétérozygotie

Caractéristiques	Mutation unique	R122H/N34S	P
Antécédent familial PA, n (%)	29 (97)	2 (100)	1
Antécédent familial PC, n (%)	27 (90)	2 (100)	1
Intolérance alimentaire, n (%)	17 (71)	2 (100)	1
Fièvre, n (%)	3 (13)	2 (100)	0,031
Arrêt transit, n (%)	4 (17)	1 (50)	0,354
Diarrhées, n (%)	1 (4)	1 (50)	0,151
Anorexie, n (%)	7 (29)	2 (100)	0,111
Age 1 ^{ère} poussée, moyenne $\pm$ ET, années	5,26 $\pm$ 3,72	2,17 $\pm$ 1,05	0,261
Nb hospitalisations, moyenne $\pm$ ET	2,58 $\pm$ 1,86	7,5 $\pm$ 2,12	0,002
Nb poussées, moyenne $\pm$ ET	4 $\pm$ 2,81	9,5 $\pm$ 0,71	0,012
Lipase > 10N, n (%)	22 (92)	2 (100)	1
Cytolyse, n (%)	7 (29)	2 (100)	0,111
Cholestase, n (%)	3 (13)	2 (100)	0,031
CRP > 5 mg/L, n (%)	12 (50)	2(100)	0,483
Imagerie normale, n (%)	2 (8)	0 (0)	1
Signes radio PA, n (%)	21 (88)	2 (100)	1
Critères radio PC, n (%)	10 (42)	2 (100)	0,203
Calcifications, n (%)	2 (8)	1 (50)	0,222
Anomalies canalaire, n (%)	9 (38)	2 (100)	0,169
Œdème, n (%)	14 (58)	2 (100)	0,508
Atrophie, n (%)	5 (21)	2 (100)	0,065
Hétérogénéité, n (%)	9 (38)	2 (100)	0,169

Caractéristiques	Mutation unique	R122H/N34S	P
Infiltration, n (%)	11 (46)	1 (50)	1
Epanchement, n (%)	16 (67)	1 (50)	1
Coulée de nécrose, n (%)	2 (8)	0 (0)	1
Pseudokystes, n (%)	5 (21)	2 (100)	0,065
Ascite, n (%)	0 (0)	1 (50)	0,077
Malformation, n (%)	3 (13)	0 (0)	1
Morphine, n (%)	8 (33)	2 (100)	0,138
Réa/USC, n (%)	2 (8)	1 (50)	0,222
SAP, n (%)	1 (4)	1 (50)	0,151
Nutrition entérale, n (%)	4 (17)	1 (50)	0,354
Nutrition parentérale, n (%)	1 (4)	2 (100)	0,009
Extraits Pancréatiques, n (%)	3 (13)	1 (50)	0,289
Sandostatine, n (%)	1 (4)	1 (50)	1,151
IPP, n (%)	4 (18)	2 (100)	0,046
Complications kystes, n (%)	3 (60)	2 (100)	1
Nb générations, moyenne $\pm$ ET	2,92 $\pm$ 0,88	3,5 $\pm$ 2,12	0,419
IP exocrine, n (%)	5 (21)	2 (100)	0,065
Chirurgie ou endoscopie, n (%)	0 (0)	2 (100)	0,003
Analgésie chronique, n (%)	2 (8)	2 (100)	0,018
Régime sans graisse, n (%)	13 (54)	2 (100)	0,492
Poids, moyenne $\pm$ ET, percentile	63,7 $\pm$ 31,4	79,5 $\pm$ 27,6	0,561
Taille, moyenne $\pm$ ET, DS	0,4 $\pm$ 1,1	0,5 $\pm$ 2,1	0,964
IMC, moyenne $\pm$ ET, percentile	52,7 $\pm$ 34,4	74,5 $\pm$ 34,7	0,531

Avis GNEDS

AVIS
Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)

Nom du protocole Code et versioning	« Corrélation phénotype génotype des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 chez l'enfant : une série française multicentrique » PROM-EVL
--	---

Investigateur principal	Hugues Piloquet Ophélia Bertho
Lieu de l'étude	CH et CHU Angers, Brest, Cholet, La Roche Sur Yon, Le Mans, Nantes, Poitiers, Rennes, Saint-Brieuc et Tours),
Type de l'étude	RNI , rétrospective ,sur dossier , observationnelle , multicentrique
Type patients/participants	Patients enfants porteurs du gène PRSS1
Nombre de patients/participants prévus	45
Objectif principal	Evaluer la corrélation phénotype génotype des pancréatites héréditaires avec mutation sur le gène PRSS1, et plus précisément la sévérité de la présentation clinique en fonction de la mutation en cause sur le gène PRSS1.
Objectif secondaire	Histoire naturelle des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1. Estimation de la pénétrance de cette mutation à l'âge pédiatrique. Facteurs pouvant expliquer la pénétrance incomplète de cette pathologie et la diversité de présentation clinique chez les patients symptomatiques

Documents communiqués

Justification de l'étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d'information	Non
Lettre de consentement	Non

Remarque générale

Le GNEDS formule d'abord la remarque qu'il n'a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l'adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l'étude. Il ne tient compte des données d'ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d'ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l'éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	Oui (Régitre RGPD)

Commentaires : registre RGPD du CHU de Nantes.

Information et consentement Pas d'information ni consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui	/	Non
Type consentement préférable	Ecrit	/	Oral
Traçabilité dans le dossier	Oui	/	Non

Commentaires :

Lettre information précisant: Pas de lettre d'information

Titre de l'étude	Oui / Non / non applicable
But de l'étude	Oui / Non / non applicable
Déroulement de l'étude	Oui / Non / non applicable
Prise en charge courante inchangée	Oui / Non / non applicable
Possibilité de refus de transmission des résultats	Oui / Non / non applicable
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Oui / Non / non applicable
Traçabilité dans le dossier	Oui / Non / non applicable

Commentaires :

Conclusion

Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

Commentaires : Les auteurs demandent l'avis du GNEDS sur cette recherche qui ne concerne que la consultation de dossiers d'enfant porteur de pancréatites avec une mutation du gène PRSS1. Les chercheurs justifient le fait de ne pas joindre une lettre d'information spécifique ni consentement. Les parents ont déjà rempli un formulaire de consentement lors de l'étude génétique. Une affiche est installée dans les services sur la possibilité des RNI (Est-ce vrai pour les services hors CHU de Nantes ?

Une seule question : que feront les chercheurs si les dossiers sont incomplets ?

Pour moi si la réponse est que l'on limite complètement à l'exploitation des données du dossier on peut répondre favorablement à la demande .

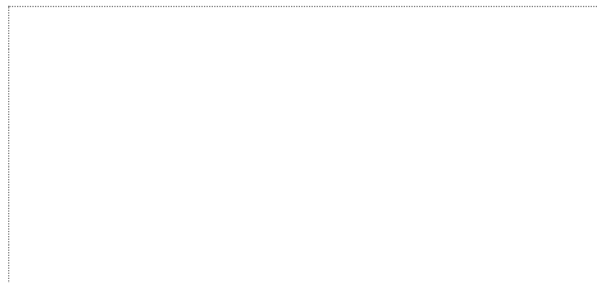
Membres présents lors de la séance du GnedS du

Unité Recherche-GnedS

WS - -

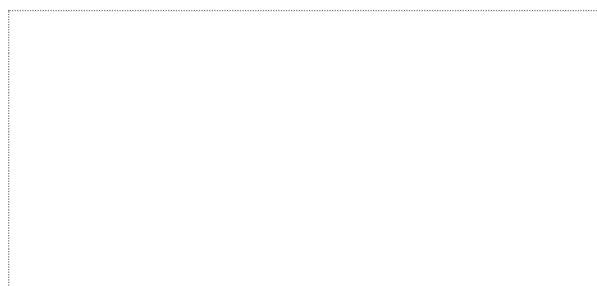
Date : 18.6.19

Vu, le Président du Jury,
(tampon et signature)



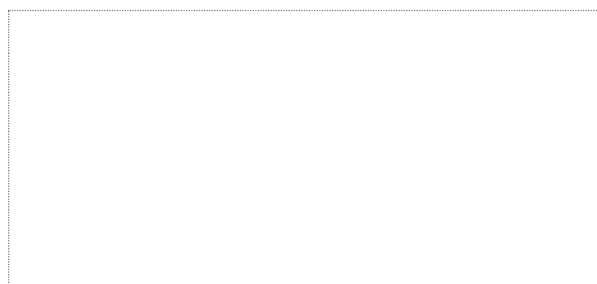
Professeur Christèle GRAS-LE GUEN

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)



Docteur Hugues PILOQUET

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

NOM : BERTHO

PRENOM : Ophélie

Titre de Thèse : Corrélation phénotype génotype des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 chez l'enfant : une série française multicentrique.

RESUME

Introduction : Les pancréatites héréditaires de l'enfant augmentent ces dernières années, mais les données concernant leur histoire naturelle sont limitées. PRSS1 est le gène le plus souvent en cause. L'objectif de l'étude était d'étudier l'histoire naturelle des pancréatites héréditaires avec mutation du gène PRSS1 chez l'enfant, et d'évaluer la corrélation phénotype génotype entre les différentes mutations de ce gène.

Matériels et Méthodes : 45 enfants avec mutation du gène PRSS1 ont été retrouvés à partir du fichier génétique du CHU de Brest. Pour chaque mutation, les données cliniques, biologiques, radiologiques et thérapeutiques des patients étaient recueillies à partir des dossiers médicaux. Les différences selon les mutations étaient analysées.

Résultats : 36 enfants ont été inclus dans 7 centres hospitaliers français. 27 (75%) avaient la mutation N122H, 4 la N29I, 2 la A16V, 1 une duplication PRSS1 et 2 une mutation composite R122H/N34S du gène SPINK1. 72% étaient symptomatiques. 97% des enfants avaient des antécédents familiaux. L'âge de début de la maladie était de $5,02 \pm 3,68$ années. Tous les patients avaient une douleur abdominale. Les patients étaient hospitalisés 2,96 fois. 35% avaient une cytolysé, 19% une cholestase. La PH était responsable de calcifications et anomalies canalaire (46%), pseudokystes (27%), nutrition parentérale (12%), analgésie chronique (15%), insuffisance pancréatique exocrine (27%). 2 patients avaient subi une intervention chirurgicale ou endoscopique. 8% présentaient une PA sévère. Il y avait une différence significative entre les groupes concernant le nombre d'hospitalisations ($p=0,002$), le nombre de PA ($p=0,012$), la fièvre ($p=0,031$), la cholestase ($p=0,031$), la nutrition parentérale ($p=0,009$), le traitement chirurgical ou endoscopique ($p=0,003$), l'analgésie chronique ($p=0,018$).

Conclusion : La double hétérozygotie R122H/N34S semble être une variante plus sévère de la pancréatite chronique, malgré un même âge de début de la maladie, en comparaison aux mutations uniques. L'insuffisance pancréatique exocrine est une complication fréquente chez l'enfant avec PH, et seulement la moitié des patients reçoit une supplémentation.

MOTS-CLES

Pancréatite héréditaire, enfant, mutation PRSS1, gène du trypsinogène cationique, double hétérozygotie, histoire naturelle