

FACTEURS GÉNÉTIQUES DANS LES MALADIES MULTIFACTORIELLES : EXEMPLE DE LA PANCRÉATITE CHRONIQUE

A travers les connaissances accumulées depuis 13 ans, notre vision de l'implication des facteurs génétiques dans la PC a évolué à partir d'une maladie héréditaire très rare (PC héréditaire) jusqu'à l'identification de facteurs génétiques de susceptibilité dans les formes idiopathiques ou à l'opposé de facteurs de protection associés à des facteurs de l'environnement. Deux stratégies d'études ont été utilisées depuis le milieu des années 1990 : tout d'abord une approche de génétique inverse par clonage positionnel dans les quelques familles PC Héréditaire (PCH) a abouti en 1996 à l'identification du gène *PRSS1*, puis des études cas-témoins avec une démarche gènes candidats ont été réalisées en comparant différents groupes de malades.

Les développements technologiques dans notre discipline ont rendu possible les travaux mentionnés ci-dessus, je citerai la généralisation du séquençage automatique par électrophorèse capillaire avec détection de fluorescence, l'arrivée de la semi-automatisation pour le criblage des mutations ponctuelles par DHPLC, puis la possibilité de détecter les variants du nombre de copies dans un locus (gènes) par PCR multiplexe semi-quantitative voire à l'échelle du génome entier par arrayCGH.

Dans ce document d'Habilitation à Diriger les Recherches, je présente les connaissances actuelles de la génétique des pancréatites chroniques en les illustrant par les contributions de notre équipe dans ce domaine via les travaux que nous avons publiés depuis que j'ai intégré l'équipe en octobre 1998.

Délibérément, je n'ai pas souhaité détailler les protocoles techniques et les astuces mises en œuvre pour maîtriser les outils d'analyses. Toutefois, ces résultats ont été possibles grâce au temps passé à la paillasse pour acquérir la maîtrise des techniques et affiner les protocoles de la DHPLC (thèse d'université 2000-2003) puis récemment de la PCR mutiplexe semi-quantitative.

Les succès que nous avons obtenus ces dernières années sont très encourageants et poussent à accroître nos efforts. Dans une deuxième partie je présenterai mes projets pour poursuivre les recherches et, je l'espère, continuer à apporter des données originales dans le domaine de la génétique moléculaire avant de conclure en discutant la place de ces travaux pour les patients au niveau du diagnostic ou des espoirs thérapeutiques.