

Polyposes digestives : prise en charge

Management of Digestive Polyps

J.C. Saurin · E. Cauchin

© Lavoisier SAS 2015

Introduction

Le diagnostic des polyposes digestives classiques est avant tout clinique et, dans la majorité des cas, l'anomalie génétique en cause est identifiée, permettant un dépistage précoce des apparentés. La prise en charge des polyposes digestives repose donc sur un diagnostic génétique lorsque la mutation est connue, puis sur des algorithmes de surveillance relativement consensuels au niveau international. L'élément le plus important est de bien reconnaître et de bien définir la polypose afin de proposer la surveillance adéquate. Il existe en 2015 encore des polyposes non diagnostiquées (la polypose juvénile, par exemple, est sans doute fortement sous-diagnostiquée car plus difficile à reconnaître, certaines polyposes adénomateuses atténuées peuvent être « manquées » par plusieurs endoscopies successives en l'absence de recours à une coloration de type indigo-carmin). Il existe aussi beaucoup d'incertitude sur la prise en charge optimale thérapeutique, car ces prédispositions sont rares et les études contrôlées inexistantes. Les sociétés savantes ont réalisé des « fiches pratiques » (GENMAD) qui peuvent donner un cadre général de prise en charge, sur avis d'expert, de ces maladies rares.

Polyposes adénomateuses familiales

Risque de cancer colorectal. Début du suivi

L'âge de début de la surveillance colorectale vers 12-13 ans fait actuellement consensus. Le but est de prévenir le développement d'un cancer invasif, qui survient dans 100 % des cas chez les patients présentant une polypose adénomateuse

familiale (PAF) classique, mais quasiment jamais avant 20 ans [1,2]. Le suivi par sécurité commence avant 15 ans.

Comment procède-t-on en pratique aujourd'hui ? En commençant par le test génétique. Lorsque la mutation du gène APC est identifiée, la fiabilité du test génétique est considérée comme totale. Les enfants non porteurs de mutation n'ont ainsi pas à être suivis. Alors que les enfants porteurs de l'anomalie génétique commencent la surveillance entre 12 et 15 ans.

En l'absence de mutation identifiée, tous les enfants d'un sujet atteint doivent être surveillés. La surveillance implique une coloscopie totale, jusqu'à la date de colectomie [REMOVED HYPERLINK FIELD] [3]. Cet examen doit être réalisé tous les ans ou au moins tous les deux ans selon la densité de la polypose colorectale. La chromoscopie n'est pas utile en pratique pour cette surveillance, sauf pour confirmer l'atteinte diffuse dans certaines polyposes peu visibles ou atténuées. Lorsque des polypes centimétriques sont présents dans plusieurs segments, lorsqu'il existe une dysplasie de haut grade, et lorsque la polypose est confluyente, il est temps de réaliser la colectomie. Dans le cas d'une polypose très dense, ce qui est souvent le cas des patients porteurs d'une mutation du codon 1309 (une des plus fréquentes mutations, prédisposant à une forme sévère de polypose) [4,5], il est extrêmement difficile d'affirmer l'absence de dégénérescence localisée, et la colectomie doit être programmée rapidement. Dans le cas contraire, l'âge de 18-20 ans est souvent propice à la colectomie, pour des raisons carcinologiques mais également d'organisation de la vie de la personne (fin des études supérieures, avant de débiter un métier).

Polypose APC, choix du type de colectomie

Compte tenu de la pénétrance complète du cancer colorectal dans la PAF, la résection colique (colectomie totale) est incontournable chez les patients porteurs d'une PAF classique. La possibilité existe de pouvoir éviter une colectomie dans quelques cas de polyposes atténuées : ceci reste à mieux préciser, et notre expérience dans la polypose APC, même atténuée, est celle d'une polypose vraiment diffuse, même

J.C. Saurin (✉)

Service d'hépatogastroentérologie, hôpital Édouard Herriot,
5, place d'Arsonval, F-69437 Lyon cedex 03, France
e-mail : jean-christophe.saurin@chu-lyon.fr

E. Cauchin

Service hépatogastroentérologie et oncologie digestive,
1 place Alexis Ricordeau, CHU Nantes, F-44000 Nantes, France

lorsque les lésions sont peu visibles, ce qui laisse peu de place à une conservation du côlon.

Le choix entre colectomie et anastomose iléorectale et coloproctectomie avec anastomose iléo-anale est important. Les critères de décision sont :

- le résultat fonctionnel. L'anastomose iléo-anale reste plus délicate, et comporte des risques propres : incontinence nocturne (25 %), troubles sexuels (4,8 %), enfin sténose anastomotique surtout dans le cas d'une anastomose manuelle avec mucoséctomie [6]. Mais le principal critère qui pousse à éviter l'anastomose iléo-anale est la diminution de fertilité clairement démontrée, malgré quelques études contradictoires, chez les femmes ayant eu une coloproctectomie totale [7] ;
- le risque de cancer sur le rectum restant est estimé entre 10 et 37 % des cas 20 ans après une AIR [8,9]. Ce risque est cependant évalué de façon rétrospective par des études anglo-saxonnes qui ont deux biais majeurs : i) la qualité du suivi (sans chromoscopie) ; et ii) l'absence de traitement des adénomes au fur et à mesure de leur apparition, comme le recommande la SFED depuis de nombreuses années, et qui permet dans notre expérience de faire quasiment disparaître le risque de cancer et diminue fortement le risque de proctectomie secondaire [10]. De plus, le risque d'adénome et de cancer sur réservoir iléal est de mieux en mieux établi. Après un suivi moyen de sept ans, des polypes adénomateux sont présents chez 36 % des patients avec des degrés de dysplasie pouvant aller jusqu'à la dysplasie de haut grade [11,12]. Dans notre expérience, 85 % des patients avec anastomose iléo-anale développent des adénomes du réservoir avec un risque avéré de développement d'adénocarcinome sur réservoir iléal [13,14] ;
- actuellement, le principal élément de décision devrait être le caractère confluent ou non de la polypose. Le risque de proctectomie secondaire justifie le choix d'une AIA dans le cas de mutations responsables de phénotypes coliques sévères (1309, 1328), et donc d'une polypose très confluyente. Dans tous les autres cas, une conservation du rectum apporte une meilleure situation fonctionnelle aux patients, et évite les problèmes de fertilité chez la femme. L'évaluation, par une équipe entraînée à la surveillance du rectum restant, et donc du contrôle endoscopique au long cours, est une nécessité en 2015. IL est temps d'oublier les recommandations obsolètes, basées sur des séries des années 1980, qui recommandent l'anastomose iléo-anale dès le seuil de 20 adénomes du rectum. Dans notre expérience de suivi des polyposes, le nombre moyen d'adénomes du rectum traités à chaque séance est de plus de 45 (données prospectives non publiées de la base nationale des polyposes adénomateuses). Il est aujourd'hui normal, simple, sans risque de traiter plusieurs dizaines d'adénomes du rectum sur plusieurs années consécutives.

Surveillance après résection colique ou colorectale

Il nous paraît très important de réaliser cette surveillance/prophylaxie sous anesthésie et en utilisant systématiquement une coloration du rectum par l'indigo-carmin à 0,5 %, qui améliore considérablement la détection des lésions. Dans notre expérience, aucun cas de cancer invasif n'a été observé sur un suivi moyen de huit ans chez 24 patients, y compris chez quatre patients opérés du fait d'une croissance incontrôlée des polypes du rectum restant [15]. Cela nécessite impérativement un traitement endoscopique, souvent par coagulation au plasma argon (APC), des adénomes résiduels au fur et à mesure. La place des traitements médicamenteux pose problème : l'arthrocine n'a pas fait la preuve de son efficacité sur le long terme, et l'utilisation des coxibs est difficilement acceptable, au vu des études de toxicité, alors qu'un traitement de plusieurs dizaines d'années à forte dose serait nécessaire [16-18]. Par contre, plusieurs études suggèrent un bénéfice de la prise d'aspirine au long cours dans les populations à très haut risque de cancer colorectal. Ainsi, la prise quotidienne d'aspirine diminuerait le nombre (RR de 0,77) et la taille des adénomes chez les jeunes patients porteurs de PAF dans une étude multicentrique randomisée vs placebo menée chez 206 jeunes patients [19]. Il reste à montrer l'intérêt d'un tel traitement en complément du suivi thérapeutique endoscopique, pour coller à la pratique clinique [20].

Dans le cas d'une anastomose iléo-anale, il est important de suivre les patients pendant les deux années qui suivent la chirurgie pour deux raisons. La première est le diagnostic et le traitement de lésions adénomateuses se développant au niveau d'une possible zone de muqueuse colique résiduelle. La deuxième est le diagnostic et le traitement des sténoses anastomotiques qui surviennent dans au moins 12 % des cas après anastomose manuelle [21]. Il est ensuite possible, probablement, d'espacer la surveillance du réservoir iléal jusqu'au développement de néo-adénomes à ce niveau, ce qui semble survenir avec un délai médian de quatre ans après coloproctectomie totale [12]. Le traitement devient nécessaire, endoscopiquement, lorsque les adénomes sont nombreux (>20) ou de taille centimétrique (recommandations d'experts).

Adénomes duodéno-jéjunaux

Les adénomes du duodénum et/ou du jéjunum sont présents chez presque tous les patients porteurs d'une PAF [22,23]. Le potentiel d'évolution de ces adénomes en cancer est bien démontré mais est différent d'un patient à l'autre et d'une famille à l'autre [24]. Des corrélations phénotype-génotype ont été ébauchées mais nécessitent une confirmation pour permettre une attitude pratique préventive [25]. La polypose doit être évaluée en utilisant une échelle internationalement reconnue (classification de Spigelman). Le risque cumulé

d'évolution vers une polypose duodénale sévère au stade IV (le dernier stade de la classification), initialement estimé à 9 %, a été largement réévalué ces dernières années, jusqu'à un risque cumulé de près de 50 % à 70 ans [26,27].

Des recommandations nationales ont été récemment publiées. Elles suivent au niveau de la surveillance les recommandations anglosaxonnes : surveillance rapprochée, tous les deux ans environ pour les stades précoces, et plus souvent (intervalle de six mois) dans le cas des formes plus avancées (stades III et IV de la classification de Spigelman) [28]. Il est recommandé de coupler une endoscopie à vision latérale (pour surveiller et biopsier la papille duodénale) à une endoscopie axiale [29]. Nous utilisons en complément une coloration à l'indigo carmin, qui permet un bilan beaucoup plus précis des lésions, et un entéroscope ou un coloscope, ce qui permet de surveiller le duodénum distal et le jéjunum proximal [27]. Lorsque l'examen montre la présence de lésions de taille importante (>1 cm) ou d'une dysplasie sévère, deux attitudes sont actuellement débattues au niveau international.

L'attitude officiellement recommandée est la duodéno-pancréatectomie céphalique préventive [26]. Cette attitude est prudente quant au risque de cancérisation mais représente un important risque morbide pour les patients, et la mortalité dans le cadre de la PAF, chez des patients déjà multi-opérés, pourrait excéder les 10 % dans des équipes de référence [30-32]. Beaucoup d'équipes endoscopiques développent une alternative endoscopique dont l'objectif est d'éviter l'évolution vers une polypose sévère à un stade qui rendrait illusoire une intervention endoscopique : il est assez simple de réséquer des adénomes de l'ordre de 1 à 2 cm de diamètre, et l'ampullectomie s'est largement développée en alternative à la chirurgie pour des tumeurs ampullaires en dysplasie de haut grade ou des cancers limités à la muqueuse (ne franchissant pas le sphincter d'Oddi) [24,33]. En pratique, la faisabilité d'un traitement endoscopique des polyposes évoluées duodénales a été démontrée récemment et doit être la référence lorsqu'il est possible, après évaluation par une équipe entraînée [34].

Tumeurs desmoïdes

Le développement de tumeurs desmoïdes est une des deux premières causes de décès (30 % des cas) après colectomie chez les patients présentant une PAF [35]. Les tumeurs desmoïdes sont des lésions non malignes (absence de potentiel métastatique) mais responsables d'un envahissement locorégional et d'une compression des organes de voisinage. Les complications sévères sont d'ordre mécanique : occlusion intestinale et perforations digestives, hémorragie, compression urétérale ou vasculaire. Ces tumeurs concernaient 10 % des patients et 30 % des familles dans une grande série rétrospective [36]. Elles se développent un peu plus souvent chez

les femmes (ratio H/F : 1/1,8), sont intra-abdominales dans 72 % des cas, et surviennent après une chirurgie abdominale dans 68 % des cas. Les patients présentant une mutation dans la partie distale du gène APC, au-delà du codon 1444, semblent plus à risque de développer ces tumeurs desmoïdes [37].

Le traitement des tumeurs desmoïdes ne fait pas l'objet d'un consensus et n'est globalement pas satisfaisant. L'approche chirurgicale des tumeurs desmoïdes mésentériques est à très haut risque : morbidité postopératoire 47-60 % des patients (grêle court, sepsis, fistules, pancréatite, éventration) [38,39]. La chirurgie doit donc être réservée aux complications vitales des tumeurs desmoïdes et doit être la moins agressive possible. Dans le cas d'une tumeur desmoïde non compliquée mais dont la taille augmente, il est logique de tenter de stopper sa croissance au moyen de traitements médicamenteux. Les principaux traitements, dont l'efficacité a été rapportée dans plusieurs cas (sans aucune série à large effectif et surtout randomisée disponible) sont les anti-inflammatoires (surtout les coxibs aujourd'hui), les anti-estrogènes, et les progestatifs [40-42]. L'inhibiteur de c-kit (Glivec) a été rapporté comme efficace, et a fait l'objet d'essai cliniques non randomisés dans le cadre des tumeurs desmoïdes en général (polypose et hors polypose), avec un effet positif. D'autres inhibiteurs de kinases sont à l'étude sans résultat majeur, malheureusement, à l'heure actuelle. Il est en tout cas probablement inutile et délétère, chez ces sujets souvent jeunes, de proposer des chimiothérapies lourdes dont l'efficacité n'a jamais été prouvée. Dans tous les cas, la présentation du dossier de ces patients en réunion de concertation pluridisciplinaire et leur éventuelle inclusion dans des essais thérapeutiques doivent être systématiquement envisagées lors de la prise en charge de ces pathologies rares.

Tumeurs rares

La prise en charge des autres tumeurs auxquelles prédispose une mutation germinale délétère du gène APC n'a pas évolué récemment. Les tumeurs du foie de type hépatoblastome sont responsables d'une surmortalité des jeunes patients porteurs d'une PAF, entre 1 et 4 ans [1]. Il existe un risque de développer une tumeur cérébrale, essentiellement de type médulloblastome dans le cadre de la PAF, touchant principalement les patients de moins de 30 ans, avec un risque cumulé sur la vie relativement faible [43]. Le cancer papillaire de la thyroïde concerne surtout des femmes, et presque toujours dans la 3^e décennie [44]. La prévalence du cancer gastrique dans la PAF dépend très fortement de facteurs géographiques, puisqu'elle est de 2,1 % au Japon contre 0,6 % en Occident. Il se développe à partir d'adénomes, généralement situés au niveau de l'antrum gastrique [45,46]. Le risque cumulé, pour un patient porteur d'une PAF, de développer un

cancer pancréatique au cours de sa vie a été estimé à 1,7 %, avec un risque relatif qui est 4,4 fois celui de la population générale, et un type histologique qui n'est pas précisé dans les rares publications sur le sujet [47].

Polyposes hamartomateuses

La polypose juvénile

Diagnostic

La polypose juvénile est une polypose hamartomateuse rare : l'incidence est estimée à 1/100 000 naissances en Europe et aux États-Unis [48]. La définition du syndrome est la suivante : présence de trois polypes juvéniles au moins associés à une polypose diffuse gastrointestinale ou un nombre indéfini de polypes juvéniles dans une famille correspondant à ce syndrome [49]. Le diagnostic est fait à un âge moyen de 18,5 ans, le symptôme de découverte le plus courant étant les rectorragies. L'examen histologique précis des polypes est déterminant pour le diagnostic (différentiel avec les autres polyposes hamartomateuses). Les erreurs de diagnostic sont fréquentes, avec la maladie de Cowden en particulier, du fait des analogies histologiques et de la localisation souvent identique gastrique et colique : dans un article récent, plusieurs patients ayant une maladie de Cowden étaient classées en polypose juvénile avant le diagnostic génétique de mutation du gène PTEN [50]. Dans notre expérience, ces polyposes juvéniles sous forme fruste (polypes colorectaux peu nombreux) sont souvent non ou sous-diagnostiqués.

Il existe deux gènes identifiés dont les mutations sont responsables d'un tableau de polypose juvénile : SMAD 4 (50 % des cas) et BMPR1A. De façon intéressante, et rapportée récemment, certains patients porteurs d'une mutation de Smad4 ont des signes cliniques compatibles avec une maladie de Rendu-Osler (épistaxis, malformations vasculaires) [50]. La présence d'une mutation de SMAD4 justifie donc, aussi, un bilan de maladie de Rendu-Osler complet (foie, cœur, digestif, pulmonaire).

Risque de cancer et de lésions préneoplasiques

Hamartomes colorectaux et cancer

Les lésions colorectales expliquent la majorité des symptômes dans l'enfance : saignement (aigu ou chronique), invagination, prolapsus rectal, entéropathie exsudative dans de rares formes très graves [49]. La majorité des polypes hamartomateux est localisée dans le rectosigmoïde (50-200 par patient). Il existe une importante variabilité inter et intra-familiale du nombre de polypes. Des adénomes (apparition de dysplasie au sein des hamartomes) peuvent être diagnos-

tiqués avant 20 ans au sein de polypes juvéniles, bien que cette présentation soit rare [51]. Les polypes juvéniles colorectaux peuvent être présents en nombre élevé très tôt dans la vie, avant cinq ans dans les rares séries disponibles [52]. Le risque principal est celui de cancer colorectal. Le risque relatif, évalué récemment, est de 34,5 fois celui de la population générale, sans différentiel homme/femme [53]. L'âge des cancers varie de 15 à 68 ans, avec une moyenne de 34 à 40 ans selon les séries. Des séries relativement récentes ont évalué le risque cumulé de cancer digestif à 25 % des patients, avec une proportion élevée de cancers gastriques et colorectaux, et une discussion sur de possibles tumeurs de l'intestin grêle [52]. Une surveillance endoscopique colorectale est bien entendue nécessaire, de façon systématique à l'adolescence vers 15 ans. Le traitement endoscopique des polypes est possible dans la majorité des formes, peu profuses, à condition de respecter un rapport risque/bénéfice raisonnable (patients présentant une vingtaine de polypes) [51]. Dans le cas d'une polypose profuse ou incontrôlable, la colectomie est recommandée. Encore une fois, le phénotype (nombre et taille des polypes) est très différent d'un enfant à l'autre de la même famille [51]. Une série évaluant le risque relatif de tumeurs digestives ne retrouve pas de risque particulier en ce qui concerne l'intestin grêle [53]. La surveillance de l'intestin grêle ne peut pas être recommandée de façon systématique en l'absence de données claires.

Hamartomes gastriques et cancer

Les lésions gastriques sont soit de petite taille et réparties de façon diffuse, soit extensives. La localisation gastrique est caractéristique des mutations du gène Smad4 [54]. La fréquence relative d'atteinte gastrique est de 73 % en cas de mutation de Smad4 vs 8 % en cas de mutation BMPR1A [50,55]. Le risque cumulé d'adénocarcinome gastrique est estimé entre 9 et 55 % dans les familles avec mutation du gène Smad4 [50]. L'âge moyen des cancers gastriques est de 58 ans (extrêmes : 21-73 ans) [55]. L'important est de surveiller l'estomac de façon précoce (15 ans). Le risque principal, en cas de mutation de SMAD4, est le développement progressif d'un hamartome gastrique diffus, commençant souvent en sous-cardial, contrôlable lorsqu'il est limité mais nécessitant une gastrectomie (hémorragie, risque de cancer) lorsqu'il est diffus.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

Diagnostic

La polypose de Peutz-Jeghers est un syndrome rare, environ une personne sur 150 000 aux États-Unis et Europe [56]. Un des éléments déterminants du diagnostic est une lentiginose

caractéristique localisée au bord des lèvres (94 %), sur la muqueuse buccale (66 %), les mains (74 %), les pieds (62 %) [57]. La polypose hamartomateuse digestive est diffuse mais prédomine au niveau de l'intestin grêle.

L'âge moyen du diagnostic est de 23 ans et 26 ans chez les hommes et les femmes respectivement. Le début survient souvent (près de 50 %) avant l'âge adulte par une invagination, presque toujours (95 %) au niveau de l'intestin grêle. Le diagnostic est difficile chez les enfants jeunes devant des crises douloureuses spontanément résolutive : l'échographie est le moyen paraclinique diagnostique majeur. Les principaux symptômes pouvant conduire au diagnostic sont l'obstruction intestinale (43 %), les douleurs abdominales (23 %), un saignement digestif (14 %), ou plus rarement une anémie chronique ou l'accouchement d'un polype par l'anus [58,59].

Risques de lésions prénéoplasiques et de cancers

Hamartomes

La polypose s'étend à tout le tractus digestif sous-diaphragmatique, et elle peut se développer à tous ses étages, avec une nette prédominance pour l'intestin grêle [18]. Les polypes sont multiples dans plus de 90 % des cas. Selon une revue de 182 cas, la localisation au niveau de l'intestin grêle est presque constante, 86 % (jéjunum, 64 %, iléon 52 %) [60]. Dans le reste du tractus digestif, la polypose est fréquente : rectum 31 %, côlon 29 %, estomac 24 %, duodénum 16 %.

Hamartomes et cancers digestifs

Environ 16 % des hamartomes sont le siège de lésions dysplasiques correspondant au développement de lésions adénomateuses de degré variable de dysplasie [61,62]. Ces lésions sont précurseurs de cancers à tous les étages du tube digestif : 8 % gastriques, 10 % duodénaux, 9 % dans le jéjunum, 3 % dans l'iléon, et 20 % colorectaux [63]. Ces cancers peuvent survenir à des âges très précoces (Tableau 1) [64]. Le syndrome de Peutz-Jeghers est associé à un risque cumulé de cancer de 94 % entre 15 et 64 ans [59].

Site	Risque cumulé/ relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Œsophage	19%/57		67
Intestin grêle	13 %/520		41 (21-84)
Côlon	39 %/84		46 (27-71)
Estomac	29 %/213		30 (10-61)

Des cancers très jeunes ont été décrits (avant 10 ans) [65]. Cependant, une surveillance est généralement recommandée à partir de 12 ans et tous les deux ans par gastroscopie et coloscopie. La surveillance de l'intestin grêle se base aujourd'hui beaucoup sur l'association capsule endoscopique (bilan et diagnostique) et entéroscopie à ballonnet (traitement) pour éviter au maximum des chirurgies itératives du grêle. Récemment un suivi à partir de huit ans, repris à 18 ans s'il était normal, du côlon et de l'estomac a été proposé. L'intestin grêle doit être suivi avant dix ans, très tôt, pour éviter le risque d'invagination sur des polypes de grande taille [66].

Tumeurs des cellules de Sertoli

Nature : tumeurs différenciées à malignité réduite à cellules de Sertoli [65] (Tableau 2). Elles se développent à partir des cellules de Sertoli sans participation des cellules de Leydig. Elles sont d'apparition très précoce entre 4 et 7 ans. Ces tumeurs se manifestent cliniquement chez les garçons, par une gynécomastie bilatérale dans 10 % des cas, une croissance rapide et un âge osseux avancé [67]. Un examen annuel des testicules est recommandé entre 2 et 20 ans, certains proposent une échographie testiculaire tous les deux ans [59,68]. L'évolution de ce type de tumeurs est bénigne dans 90 % des cas.

Les cancers gynécologiques

Les tumeurs gynécologiques (ovaire, sein et endocol), surviennent avec un risque relatif de 15 à 27 fois supérieur à celui de la population générale (Tableau 3).

Les tumeurs ovariennes naissant à partir des cordons sexuels (tumeurs des cordons sexuels à tubules annelés, SCTAT). Les tumeurs de l'endomètre surviennent au niveau de l'endocol et nécessitent un suivi biennal par frottis spécial (différent du frottis du col de l'utérus classique). Les tumeurs du sein, de nature classique, carcinome canalaire infiltrant mais aussi carcinome lobulaire infiltrant correspondent à un très haut risque, équivalent à celui des syndromes de prédisposition génétique au cancer du sein et de l'ovaire de type BRCA1 et 2 [69].

Site	Risque cumulé/ relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Testicules	39 %/4,5	Cellules de Sertoli	9(3-20)

Tableau 3 Néoplasies gynécologiques et mammaires dans le syndrome de Peutz-Jeghers.			
Site	Risque cumulé/ relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Endocol utérin	10 %/16	<i>Adenoma malignum</i>	34 (23-54)
Sein	32-54 %/15		37 (19-48)
Ovaires	21 %/27	SCTAT	28 (4-57)

Autres cancers (Tableau 4)

- Pancréas

Le risque cumulé de cancer pancréatique dans la maladie de Peutz-Jeghers (36 %) est le plus gros risque pour une prédisposition à ce cancer en dehors de la pancréatite héréditaire, et survient beaucoup plus tôt que dans la population générale. Les recommandations de surveillance sont celles des hauts risques de cancer pancréatique : échoendoscopie, IRM et scanner à 45 ans puis IRM et échoendoscopie annuelle [70,71].

Le syndrome de Cowden

Diagnostic

La maladie de Cowden fait partie des polyposes hamartomateuses très rares avec la polypose juvénile qui est justement son principal diagnostic différentiel : 1/200 000 naissances environ [48,72]. Il existe une caractéristique cutanée importante pour le diagnostic de maladie de Cowden, le trichilemmome, anomalie cutanée présente chez quasiment 100 % des patients, bien que de rares cas de ce syndrome associés à une mutation de PTEN et sans anomalie cutanée aient été rapportés [48,73]. Chez l'enfant, les manifestations cutanées sont observables avant dix ans [48]. Une anomalie « extérieure » classique importante pour le diagnostic est la macrocéphalie présente chez 40 % des patients.

Risques de cancers et de lésions préneoplasiques

Les hamartomes concernent la peau, la thyroïde, les seins et l'intestin. Les polypes digestifs sont présents chez 60 % des patients. Ils sont principalement colorectaux et gastriques

Tableau 4 Autres cancers dans le syndrome de Peutz-Jeghers.			
Site	Risque cumulé/ relatif	Histologie	Âge moyen (extrêmes)
Poumon	17 %/17		
Pancréas	36 %/132		40 (16-60)

mais touchent fréquemment le duodénum, avec peu de données concernant le reste de l'intestin grêle [48,74]. Les polypes digestifs peuvent être de nature très variable, en particulier au niveau colorectal : hamartomes, lipomes, ganglioneuromes, polypes inflammatoires. Au niveau de l'œsophage existe une particularité qui aide au diagnostic différentiel avec la polypose juvénile en particulier, qui est une forme d'hyperkératose considérée par les anglosaxons comme une acanthose glycogénique, diffuse, très bien mise en évidence en utilisant une coloration au lugol [73].

Les lésions digestives ne semblent pas responsables d'un risque important de cancer, au point que l'on considère actuellement que le risque de tumeur digestive n'est pas différent de celui de la population générale. En revanche, il existe deux risques importants de cancer au niveau thyroïdien et mammaire, avec un risque cumulé à 70 ans de cancer thyroïdien de 38 %, et d'adénocarcinome mammaire particulièrement élevé, aux alentours de 80 %, avec de rares cas décrits chez l'homme.

Prise en charge

Les examens recommandés pour les hommes et femmes avec syndrome de Cowden adapté du *National Comprehensive Cancer Network* concernent donc essentiellement la surveillance des risques thyroïdien, mammaire et utérin :

- auto-examen des seins tous les mois à partir de 18 ans ;
- examen clinique médical tous les 6 à 12 mois à partir de 25 ans, IRM mammaire et mammographie annuelle à partir de 30-35 ans ;
- éducation des patient(e)s à consulter en cas de symptômes d'alarme notamment si survenue de point d'appel gynécologique ;
- examen médical de la thyroïde à partir de 18 ans et tous les ans.

Un suivi digestif paraît tout à fait inutile chez l'enfant puisque le risque de complications semble faible ou nul (pas de saignement, pas d'invagination rapporté chez l'enfant), qu'un risque de néoplasie digestive déjà incertain chez l'adulte n'a jamais été signalé chez l'enfant.

Polyposes hyperplasiques et festonnées

Au contraire des polyposes hamartomateuses qui, malgré une certaine difficulté de diagnostic parfois, relèvent d'une caractérisation génétique et d'une prise en charge bien définies, les polyposes hyperplasiques et festonnées ne relèvent pour le moment d'aucun déterminisme génétique connu. Ceci rend leur définition et leur prise en charge plus complexe, basées sur des critères cliniques. Les polypes hyperplasiques, comme les polypes adénomateux et au contraire des hamartomes, sont

de façon bien démontrée plus fréquents en présence de certains facteurs exogènes. Ainsi, les études cas-témoin montrent un rôle important du tabac dans la genèse des polypes hyperplasiques, bien plus nettement que des adénomes, aussi bien dans les cas isolés que dans le cadre de polyposes hyperplasiques [75].

Les polyposes hyperplasiques ont une définition basée sur des critères de nombre et de taille découlant de l'examen endoscopique. Les critères de classification WHO définissent le syndrome de polypose hyperplasique par la présence d'au moins cinq polypes hyperplasiques en amont du côlon sigmoïde (dont $2 > 1$ cm) ou de 30 polypes hyperplasiques sans localisations préférentielles. La fréquence de ces polyposes dans la population générale n'est pas connue. En revanche, des études systématiques montrent que une personne sur 3000 (12 cas parmi 40 674 personnes asymptomatiques de 55 à 64 ans) présente environ 20 polypes hyperplasiques en rectosigmoidoscopie, ce qui ne concerne donc que les formes gauches [76].

Polyposes hyperplasiques

Il semble exister deux tableaux « extrêmes » de polypose hyperplasique bien représentatifs de la classification WHO :

- un tableau diffus à prédominance gauche modérée faite d'éléments en majorité (près de 90 %) de petite taille (<5 mm), avec une histoire familiale marquée de cancer colorectal [77]. Ces polyposes sont souvent associées à la présence de polypes adénomateux ou festonnés [78]. Il existe dans un nombre restreint de cas, une histoire familiale de polypose hyperplasique. Un seul cas de polypose hyperplasique associée à la présence de nombreux (40) adénomes a été rapporté avec identification d'une mutation de MYH [78]. La présence d'une mutation de MYH semble donc très rare dans le cas de polyposes hyperplasiques prédominantes [79]. Des polypes hyperplasiques de grande taille semblent assez fréquemment associés (30-40 %). En l'absence de facteur génétique familial identifié, ces polypes semblent relever d'un mode de carcinogenèse particulier au cours duquel l'apparition d'une mutation du gène BRAF est fréquente : 137/212 lésions testées [79].

Certains patients sont opérés du seul fait de la polypose hyperplasique sans néoplasie évoluée associée.

- Un tableau beaucoup plus banal composé de cinq à dix polypes hyperplasiques de localisation gauche quasiment exclusive, et de petite taille [77].

Polyposes festonnées

Plusieurs cas de polypose festonnée sévère (> 50 lésions), associant des lésions de grande taille (>1,5 cm), avec un fort

contexte familial de cancer colorectal, ont été rapportés [80]. Ces tableaux sont proches de situations moins florides et peut-être plus fréquentes correspondant souvent à la description de polypes « hyperplasiques » de grande taille, à prédominance droite marquée dans certaines séries (50 % de 16 polypes > 1 cm diam) [77].

Dans notre expérience, partagée par plusieurs équipes, il pourrait exister une entité « polypose festonnée » correspondant à la présence d'une dizaine de polypes plans translucides répartis sur l'ensemble du côlon, souvent quasiment invisibles avant coloration, plus souvent chez des femmes d'âge moyen, en contexte de tabagisme, et souvent associé à une histoire familiale marquée de cancer colorectal. Cette entité est en cours de caractérisation épidémiologique et génétique (MYH ?).

La frontière entre les différents types de polyposes hyperplasiques et festonnées reste incertaine en pratique, l'association des différents types de lésions et la présence d'adénomes associés étant probablement très fréquente. Seule l'identification d'un ou de plusieurs gènes responsables de syndromes familiaux comme dans le cas des polyposes familiales ou du syndrome de Lynch permettra de clarifier chaque entité.

Prise en charge

La prise en charge de ces polyposes festonnées et hyperplasiques reste relativement empirique. Elle est basée :

- sur une analyse endoscopique soigneuse évaluant le nombre de lésions, leur taille et leur degré de dysplasie éventuelle. Le risque de dégénérescence est probablement plus important dans le cas d'une polypose faite d'éléments de grande taille qui sont presque systématiquement à composante dysplasique, donc plutôt de type festonné. La surveillance des polyposes festonnées est d'autant plus difficile que le contingent dysplasique est classiquement localisé dans la profondeur des cryptes ;
- la discussion difficile entre surveillance simple (polypose hyperplasique diffuse faite de petits éléments), le traitement endoscopique exclusif (pour certaines polyposes festonnées peu florides) ou le recours à la colectomie. Cette décision se prend à partir de l'appréciation du risque par le gastroentérologue, en sachant que si la surveillance régulière de petites lésions hyperplasiques est classique, même sur plusieurs années, la surveillance de multiples lésions de grande taille festonnées est probablement beaucoup plus aléatoire ;
- l'absence de bilan systématique recommandé en dehors du côlon : il n'a pas été décrit à ce jour de sur-risque de cancer pour un autre site dans le cadre des polyposes hyperplasiques ou festonnées, et en particulier au niveau duodénal.

Références

- Iwama T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994; 73:2065–8.
- King JE, Dozois RR, Lindor NM, Ahlquist DA. Care of patients and their families with familial adenomatous polyposis. *Mayo Clin Proc* 2000;75:57–67.
- Ficari F, Cama A, Valanzano R, et al. APC gene mutations and colorectal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Cancer* 2000;82:348–53.
- Caspari R, Friedl W, Mandl M, et al. Familial adenomatous polyposis: mutation at codon 1309 and early onset of colon cancer [published erratum appears in *Lancet* 1994 Apr 2;343(8901):863]. *Lancet* 1994;343:629–32.
- Nagase H, Miyoshi Y, Horii A, et al. Correlation between the location of germ-line mutations in the APC gene and the number of colorectal polyps in familial adenomatous polyposis patients. *Cancer Res* 1992;52:4055–7.
- Tonelli F, Valanzano R, Monaci I, et al. Restorative proctocolectomy or rectum-preserving surgery in patients with familial adenomatous polyposis: results of a prospective study. *World J Surg* 1997;21:653–8.
- Olsen KO, Juul S, Bulow S, et al. Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;90:227–31.
- Bess MA, Adson MA, Elveback LR, Moertel CG. Rectal cancer following colectomy for polyposis. *Arch Surg* 1980;115:460–7.
- Feinberg SM, Jagelman DG, Sarre RG, et al. Spontaneous resolution of rectal polyps in patients with familial polyposis following abdominal colectomy and ileorectal anastomosis. *Dis Colon Rectum* 1988;31:169–75.
- Moussata D, Nancey S, Lapalus MG, et al. Frequency and severity of ileal adenomas in familial adenomatous polyposis after colectomy. *Endoscopy* 2008;40:120–5.
- Parc Y. *Gastroenterology* 1999;(abstr).
- Nugent KP, Spigelman AD, Nicholls RJ, et al. Pouch adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Br. J. Surg.* 1993;80:1620.
- Palkar VM, deSouza LJ, Jagannath P, Naresh KN. Adenocarcinoma arising in “J” pouch after total proctocolectomy for familial polyposis coli. *Indian J Cancer* 1997;34:16–9.
- Hoehner JC, Metcalf AM. Development of invasive adenocarcinoma following colectomy with ileoanal anastomosis for familial polyposis coli. Report of a case. *Dis Colon Rectum* 1994;37:824–8.
- Slim R, Ponchon T, Chavaillon A, et al. Follow-Up and Laser Nd-YAG Treatment of Adenomas in the Rectal Stump of Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Patients: Long Term Results. *Gastroenterology* 2000;118:Abstr. 101153.
- Matsuhashi N, Nakajima A, Shinohara K, et al. Rectal cancer after sulindac therapy for a sporadic adenomatous colonic polyp. *Am J Gastroenterol* 1998;93:2261–6.
- Niv Y, Fraser GM. Adenocarcinoma in the rectal segment in familial polyposis coli is not prevented by sulindac therapy. *Gastroenterology* 1994;107:854–7.
- Thorson AG, Lynch HT, Smyrk TC. Rectal cancer in FAP patient after sulindac [letter] [see comments]. *Lancet* 1994;343:180.
- Burn J, Bishop DT, Chapman PD, et al. A randomized placebo-controlled prevention trial of aspirin and/or resistant starch in young people with familial adenomatous polyposis. *Cancer Prev Res (Phila)*;4:655–65.
- Brotans C, Benamouzig R, Filipiak KJ, et al. A systematic review of aspirin in primary prevention: is it time for a new approach? *Am J Cardiovasc Drugs* 2015;15:113–33.
- Nyam DC, Brilliant PT, Dozois RR, et al. Ileal pouch-anal canal anastomosis for familial adenomatous polyposis: early and late results. *Ann Surg* 1997;226:514–9.
- Nugent KP, Spigelman AD, Williams CB, et al. Surveillance of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: progress report. *J R Soc Med* 1994;87:704–6.
- Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, et al. Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;2:783–5.
- Sawada T, Muto T. Familial adenomatous polyposis: should patients undergo surveillance of the upper gastrointestinal tract? *Endoscopy* 1995;27:6–11.
- Saurin JC, Ligneau B, Ponchon T, et al. The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2002; 55:342–7.
- Vasen HF, Bulow S, Myrholm T, et al. Decision analysis in the management of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis [see comments]. *Gut* 1997;40:716–9.
- Saurin JC, Gutknecht C, Napoleon B, et al. Surveillance of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis reveals high cumulative risk of advanced disease. *J Clin Oncol* 2004;22:493–8.
- Saurin JC, Napoleon B, Gay G, et al. Endoscopic Management of Patients with Familial Adenomatous Polyposis (FAP) Following a Colectomy. *Endoscopy* 2005;37:499–501.
- Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, Phillips RK. Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;50:636–41.
- Strasberg SM, Drebin JA, Soper NJ. Evolution and current status of the Whipple procedure: an update for gastroenterologists. *Gastroenterology* 1997;113:983–94.
- Gallagher MC, Shankar A, Groves CJ, et al. Pylorus-preserving pancreaticoduodenectomy for advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2004;91:1157–64.
- Causseret S, Francois Y, Griot JB, et al. Prophylactic pancreaticoduodenectomy for premalignant duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis. *Int J Colorectal Dis* 1998;13:39–42.
- Ponchon T, Berger F, Chavaillon A, et al. Contribution of endoscopy to diagnosis and treatment of tumors of the ampulla of Vater. *Cancer* 1989;64:161–7.
- Moussata D, Napoleon B, Lepilliez V, et al. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2014;pii: S0016-5107(14)01237-1.
- Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:639–42.
- Gurbuz AK, Giardiello FM, Petersen GM, et al. Desmoid tumours in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1994;35:377–81.
- Caspari R, Olschwang S, Friedl W, et al. Familial adenomatous polyposis: desmoid tumours and lack of ophthalmic lesions (CHRPE) associated with APC mutations beyond codon 1444. *Hum Mol Genet* 1995;4:337–40.
- Jones IT, Jagelman DG, Fazio VW, et al. Desmoid tumors in familial polyposis coli. *Ann Surg* 1986;204:94–7.
- Clark SK, Neale KF, Landgrebe JC, Phillips RK. Desmoid tumours complicating familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1999; 86:1185–9.
- Tonelli F, Valanzano R, Brandi ML. Pharmacologic treatment of desmoid tumors in familial adenomatous polyposis: results of an in vitro study. *Surgery* 1994;115:473–9.
- Bauernhofer T, Stoger H, Schmid M, et al. Sequential treatment of recurrent mesenteric desmoid tumor. *Cancer* 1996;77:1061–5.
- Wilcken N, Tattersall MH. Endocrine therapy for desmoid tumors. *Cancer* 1991;68:1384–8.

43. Hamilton SR, Liu B, Parsons RE, et al. The molecular basis of Turcot's syndrome [see comments]. *N Engl J Med* 1995;332:839-47.
44. Cetta F, Montalto G, Gori M, et al. Germline mutations of the APC gene in patients with familial adenomatous polyposis-associated thyroid carcinoma: results from a European cooperative study. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:286-92.
45. Osato K, Watanabe H, Ito H, et al. Simultaneous occurrence of multiple gastric carcinomas and familial polyposis of the colon. *Jpn J Surg* 1974;4:165-74.
46. Zwick A, Munir M, Ryan CK, et al. Gastric adenocarcinoma and dysplasia in fundic gland polyps of a patient with attenuated adenomatous polyposis coli [see comments]. *Gastroenterology* 1997;113:659-63.
47. Giardiello FM, Offerhaus GJ, Lee DH, et al. Increased risk of thyroid and pancreatic carcinoma in familial adenomatous polyposis. *Gut* 1993;34:1394-6.
48. Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
49. Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27.
50. Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, et al. High proportion of large genomic deletions and a genotype phenotype update in 80 unrelated families with juvenile polyposis syndrome. *J Med Genet* 2007;44:702-9.
51. Sturniolo GC, Montino MC, Dall'Igna F, et al. Familial juvenile polyposis coli: results of endoscopic treatment and surveillance in two sisters. *Gastrointest Endosc* 1993;39:561-5.
52. Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 2000;46:656-60.
53. Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-7.
54. Friedl W, Kruse R, Uhlhaas S, et al. Frequent 4-bp deletion in exon 9 of the SMAD4/MADH4 gene in familial juvenile polyposis patients. *Genes Chromosomes Cancer* 1999;25:403-6.
55. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2002;9:901-6.
56. Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:492-502.
57. Traboulsi EI, Maumenee IH. Periocular pigmentation in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;102:126-7.
58. Utsunomiya J, Gocho H, Miyana T, et al. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71-82.
59. Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408-15.
60. Bartholomew LG, Dahlin DC, Waugh JM. Intestinal polyposis associated with mucocutaneous melanin pigmentation Peutz-Jeghers syndrome; review of literature and report of six cases with special reference to pathologic findings. *Gastroenterology* 1957;32:434-51.
61. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:953-7.
62. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993;72:2777-81.
63. Konishi F, Wyse NE, Muto T, et al. Peutz-Jeghers polyposis associated with carcinoma of the digestive organs. Report of three cases and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1987;30:790-9.
64. Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.
65. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
66. Beggs AD, Latchford AR, Vasen HF, et al. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
67. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 2005;29:143-56.
68. McGrath DR, Spigelman AD. Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2001;1:121-5.
69. Burke W, Daly M, Garber J, et al. Recommendations for follow-up care of individuals with an inherited predisposition to cancer. II. BRCA1 and BRCA2. Cancer Genetics Studies Consortium. *Jama* 1997;277:997-1003.
70. Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
71. Hirao S, Sho M, Kanehiro H, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: report of a case and literature review. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1159-61.
72. Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
73. McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, et al. GI polyposis and glycogenic acanthosis of the esophagus associated with PTEN mutation positive Cowden syndrome in the absence of cutaneous manifestations. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1429-34.
74. Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
75. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, et al. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-8.
76. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis (HPP) : prevalence and cancer risk. *Gastroenterology* 2001;120:A 742 (abstr.).
77. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, et al. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:323-32.
78. Chow E, Lipton L, Lynch E, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006;131:30-9.
79. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol* 2007;212:378-85.
80. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748-55.