

Atteinte gastrique au cours des polyposes digestives

Objectifs pédagogiques

Connaître la fréquence, les caractéristiques et le risque évolutif des lésions gastriques au cours des polyposes digestives.

Introduction

Les polyposes digestives sont des maladies rares, souvent héréditaires, polymorphes sur le plan clinique, histologique et génétique [1]. Elles prédisposent pour la plupart à l'apparition d'un adénocarcinome colorectal et seraient impliquées dans la survenue d'au moins 1 % des adénocarcinomes coliques [1].

On peut distinguer (Tableau 1) :

- les **polyposes digestives adénomateuses** : polypose adénomateuse familiale liée à une mutation du gène *APC* dans ses formes classique et atténuée (transmission autosomique dominante) et polypose associée à une mutation bi-allélique du gène *MUTYH* (transmission autosomique récessive),
- les **polyposes digestives hamartomateuses** : polypose juvénile ; polypose de Peutz-Jeghers ; maladie de Cowden ; syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et syndrome de Cronkhite-Canada. Toutes ces affections sont à transmission autosomique dominante.

Les polyposes hyperplasiques et festonnées correspondent à des entités rares, de présentation soit sporadique

soit familiale, dont le déterminisme génétique n'est pas connu. Elles ne comportent classiquement pas d'atteinte gastrique de telle sorte qu'il n'en sera pas question.

Les atteintes gastriques sont fréquentes dans les polyposes digestives et parfois associées à un risque de développer un cancer gastrique [1]. Le but de cet article était d'effectuer une mise au point des lésions gastriques observées au cours des polyposes digestives, de préciser leur fréquence, leurs manifestations cliniques, leurs aspects histologiques, ainsi que la surveillance et les traitements qu'elles requièrent. Le syndrome de Lynch (anciennement appelé syndrome HNPCC - *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*), quant à lui, correspond à la plus fréquente des formes héréditaires des cancers colorectaux et est associé à une augmentation modérée du risque de cancer gastrique. Le risque absolu est néanmoins faible, évalué aux alentours de 1 %. Il ne sera pas question de ce syndrome dans cette revue dans la mesure où il n'existe pas, par définition, de polypose colorectale.

Polyposes adénomateuses

Polypose adénomateuse familiale et variantes

Définition : La polypose adénomateuse familiale (PAF) est la moins rare des polyposes digestives, avec une incidence à peu près égale à 1:10 000 habi-

Denis Chatelain

tants [1]. Elle survient avec une égale fréquence chez l'homme et chez la femme et est caractérisée par la présence de multiples adénomes dysplasiques (habituellement plus de 100), localisés au niveau du côlon, du rectum, du grêle, du duodénum et de l'estomac. En l'absence de traitement, le risque de développer un cancer du côlon est de 100 %, habituellement vers l'âge de 30-50 ans [2]. Les critères diagnostiques de la PAF sont résumés dans le Tableau 2.

Le syndrome de Gardner est une forme particulière de PAF dans laquelle les manifestations extra-coliques sont prédominantes, à type d'anomalies dentaires (dents surnuméraires ou impactées), de lésions osseuses (ostéome frontal ou maxillaire), de lésions cutanées (kystes épidermiques) ou des tissus mous (fibrome, lipome, tumeurs cartilagineuses, rhabdomyosarcome, liposarcome, tumeurs desmoïdes intra-abdominales) [2].

Le syndrome de Turcot est également une forme particulière de PAF, au cours de laquelle les malades développent des tumeurs cérébrales à type de médulloblastome [2].

Génétique : La PAF est une maladie, de transmission autosomique dominante, liée à une mutation constitutionnelle du gène *APC* (adenomatous polyposis coli), localisé sur le chromosome 5 (5q21-22) [2].

Atteinte gastrique (Tableau 1) : Au cours de la PAF, l'estomac peut être le siège d'une polypose gastrique. Deux

■ Denis Chatelain (✉), Service d'anatomie pathologique CHU Amiens, Place Victor Pauchet, 80054 Amiens cedex 01.
E-mail : chatelain.denis@chu-amiens.fr

Tableau 1. Polyposes du tractus gastro-intestinal et atteinte gastrique [1]

Maladie	Incidence	Gène	Fréquence des mutations	Histologie polypes gastriques	Surveillance	
					Début (ans)	Rythme (ans)
POLYPOSES ADÉNOMATEUSES						
PAF	1:10 000	<i>APC</i>	80-90 %	AD, PGK	25-30	3 (1 à 5)
PAF atténuée	< 1:10 000	<i>APC</i>	20-30 %	AD, PGK	25-30	3 (1 à 5)
Polypose associée à <i>MUTYH</i>	< 1:10 000	<i>MUTYH</i>	15-20 %	AD, PGK	25-30	1 à 2
POLYPOSES HAMARTOMATEUSES						
Polypose juvénile	1:100 000	<i>SMAD4</i> <i>BMPR1A</i>	40 %	PJ	15 -25	1 à 3
Syndrome de Peutz-Jeghers	1:150 000	<i>STK11</i>	90 %	PPJ	8	3
Syndrome de Cowden	1:200 000	<i>PTEN</i>	80 %	PH, PJ, PPJ	15 ?	2 ?
Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	Rare	<i>PTEN</i>	?	PH	15 ?	2 ?
Syndrome de Cronkhite-Canada	Rare	?	?	PH	?	?

AD : Adénome dysplasique, PAF : polypose adénomateuse familiale, PGK : polype glandulo-kystiques fundique, PH : polype hyperplasique, PJ : polype juvénile, PPJ : polype de Peutz-Jeghers.

Tableau 2. Critères diagnostics de la polypose adénomateuse familiale [2]

- | |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. ≥ 100 adénomes colorectaux 2. ou présence d'une mutation germinale du gène APC 3. ou présence d'un antécédent familial de polypose adénomateuse familiale et le diagnostic d'un nombre quelconque d'adénomes, quel que soit l'âge du sujet |
|---|

types de polypes sont individualisés : des adénomes tubuleux ou tubulo-villeux dysplasiques et des polypes glandulo-kystiques fundiques.

Adénomes dysplasiques : Des adénomes tubuleux ou tubulo-villeux dysplasiques sont retrouvés dans l'estomac de 6 à 14 % des patients ayant une PAF [3]. Ils sont souvent multiples, parfois isolés, sessiles et souvent de petite taille, plus souvent localisés au niveau de l'antré (des adénomes duodénaux étant diagnostiqués chez 40 à 92 % des malades) [3]. Leur apparition pourrait être favorisée par l'existence de lésions de gastrite chronique atrophique induite par une infection par *Helicobacter pylori*, et ils seraient plus fréquents chez les sujets présentant une mutation à la partie centrale du gène APC. Ils peuvent survenir indépendamment de la présence de polypes glandulo-kystiques et peuvent parfois être découverts fortuitement lors de l'analyse microscopique de biopsies d'une muqueuse gastrique macroscopiquement normale [3]. Histologiquement ces polypes se présentent sous la forme de lésions

planes ou saillantes, sessiles ou pédiculées (Figure 1). Ils sont composés de glandes et de structures villeuses, présentant des lésions dysplasiques (ou de néoplasie intra-épithéliale), bordées de cellules cylindriques au cytoplasme basophile, au noyau élargi, pseudo-stratifié avec des mitoses, souvent de cellules caliciformes et parfois de cellules de Paneth (Figure 1). Dans les lésions de néoplasie intra-épithéliale de haut grade les anomalies architecturales sont plus sévères avec des fusions glandulaires, les atypies nucléaires et l'activité mitotique étant également plus marquées [2].

Polypes glandulo-kystiques : Des polypes fundiques glandulo-kystiques sont diagnostiqués chez 12 % à 93 % des patients ayant une PAF, alors qu'ils ne sont retrouvés que chez moins de 2 % des sujets de la population générale [4]. Leurs caractéristiques épidémiologiques et moléculaires sont distinctes des polypes glandulo-kystiques sporadiques. Dans la PAF, leur apparition serait liée à l'existence d'une mutation germinale du gène APC, alors les polypes

glandulo-kystiques sporadiques présentent plutôt des mutations du gène codant pour la β -caténine [4]. Dans la PAF les polypes glandulokystiques sont en outre plus nombreux et plus diffusément répartis dans l'estomac, au nombre de plusieurs dizaines à plusieurs centaines, localisés au niveau du corps et de l'antré et mesurant généralement moins de 5 mm de grand axe. Ils se présentent sous la forme de lésions surélevées rougeâtres ou ayant la même couleur que la muqueuse gastrique normale [4]. Histologiquement, ces polypes, rétentionnels, sont composés de glandes dilatées, microkystiques, bordées de cellules cylindriques sécrétantes et de cellules principales et bordantes (Figure 2). Le chorion est œdémateux peu inflammatoire et ne renferme pas de faisceau musculaire lisse [4].

Ces polypes glandulokystiques fundiques ont longtemps étaient considérés comme des lésions totalement bénignes, sans risque évolutif péjoratif [3]. Ces dernières années des lésions dysplasiques ont pourtant été rapportées dans des polypes glandulokystiques de malades ayant une PAF, au niveau de l'épithélium foveolaire de surface [4,5]. Il s'agit plutôt de lésions dysplasiques de bas grade mais d'exceptionnelles observations de lésions dysplasiques de haut grade [5] et d'adénocarcinomes invasifs ont été

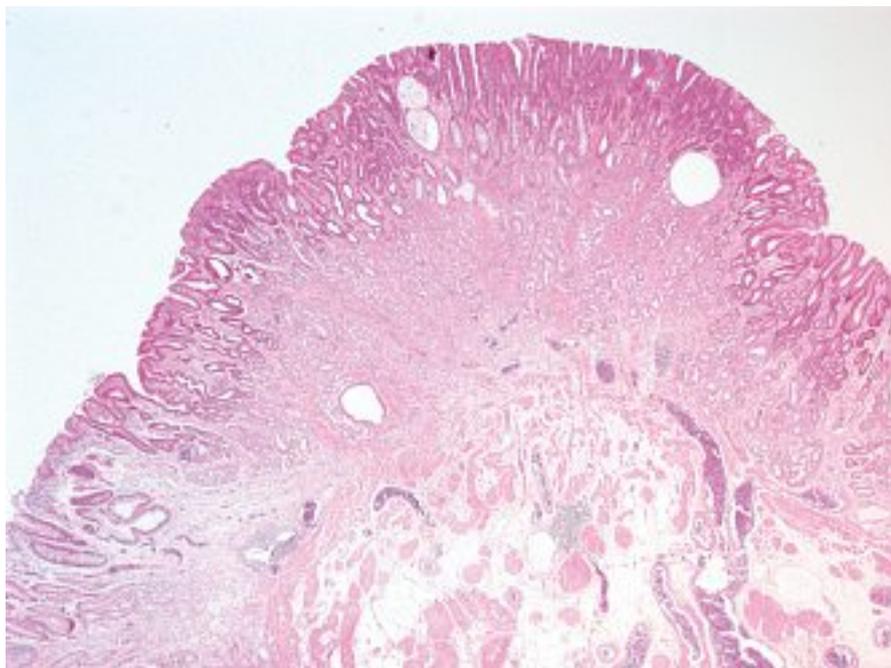


Figure 1. Adénome tubuleux antral avec dysplasie de bas grade, chez un malade ayant une polypose adénomateuse familiale

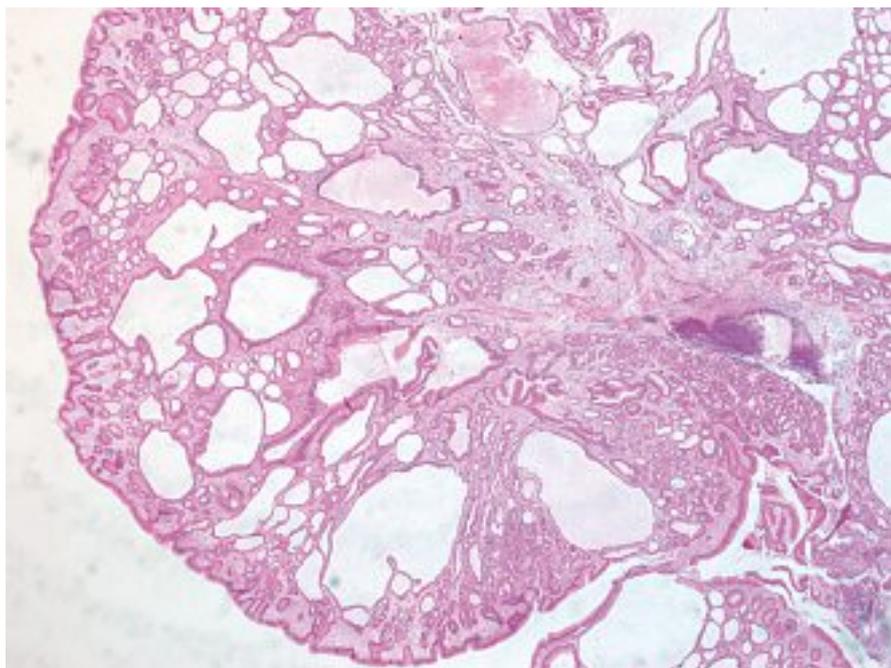


Figure 2. Polype glandulo-kystique fundique chez un malade ayant une polypose adénomateuse familiale

à protons favoriseraient également la survenue de polyposes fundiques glandulo-kystiques, ayant les mêmes caractéristiques morphologiques et moléculaires que les polypes glandulo-kystiques sporadiques [4].

Malgré l'existence de lésions pré-néoplasiques gastriques, le risque de transformation cancéreuse des polypes gastriques dans la PAF demeure très faible et le risque de cancer gastrique, dans la population occidentale des malades ayant une PAF, serait similaire à celui de la population générale. Chez les sujets asiatiques, le risque de cancer gastrique des patients ayant une PAF serait supérieur à celui de la population générale, avec un taux de cancers gastriques de 4,2 % chez les Coréens et 2,1 % chez les Japonais [4].

Surveillance (Tableau 1) : Dans la PAF Burt recommande la réalisation de fibroscopies gastriques tous les ans ou tous les 3 ans, en fonction du nombre de polypes [4], certains auteurs recommandant l'exérèse des polypes de grande taille (taille > 7 mm). Le risque de dégénérescence et de transformation néoplasique des lésions gastriques étant faible, la surveillance endoscopique est surtout conditionnée par le nombre et l'évolution d'éventuels polypes duodénaux. La première fibroscopie gastrique est généralement réalisée vers l'âge de 25-30 ans, puis tous les 1 à 5 ans (en moyenne 3 ans), en fonction du nombre de polypes gastriques et duodénaux, de leur taille, et du degré de dysplasie [6,7]. Le traitement chirurgical par gastrectomie partielle ou totale n'est réservé qu'aux cas où le traitement endoscopique est impossible, notamment en cas de lésions multiples, de grande taille, présentant des lésions néoplasiques intra-épithéliales de haut grade.

Polypose adénomateuse familiale atténuée

Définition : La polypose adénomateuse familiale (PAF) atténuée correspond à une forme particulière de PAF, décrite en 1990, et caractérisée par une

rapportés dans la littérature [4]. Ces cas suggèrent que les polypes glandulo-kystiques dans le cadre de la PAF seraient des lésions pré-néoplasiques, mais avec un risque de dégénérescence

exceptionnelle. L'apparition des lésions dysplasiques pourrait être liée à l'existence de mutations particulières du gène APC [5]. Les traitements prolongés par inhibiteurs de la pompe

polypose colo-rectale, avec un nombre de polypes inférieur à la PAF classique [2]. Le nombre de polypes varie d'une dizaine à une centaine (en moyenne 30 polypes), prédominant au niveau du côlon proximal [2]. Ces polypes sont des polypes adénomateux et parfois festonnés. Chez ces sujets, les adénocarcinomes coliques surviennent plus tardivement, à un âge moyen de 55-60 ans. Les critères diagnostiques de la PAF atténuée sont résumés dans le Tableau 3.

Génétique : Par rapport à la PAF classique les mutations constitutionnelles du gène APC dans la PAF atténuée sont distinctes plus souvent au niveau des extrémités proximales 5' (avant le codon 158, exons 3 et 4), et distales 3' (après le codon 1596, exon 15), quelques cas de mutations ayant été rapportés au niveau des exons 6 et 9 [2,4].

Atteinte gastrique : Comme dans la PAF classique, il existe souvent de multiples polypes glandulokystiques fundiques de petite taille dans la PAF atténuée, et/ou des adénomes tubuleux ou tubulo-villeux dysplasiques. La fréquence de l'atteinte gastrique est toutefois difficile à établir actuellement.

Le risque de transformation cancéreuse de ces polypes gastriques est faible, de très rares cas d'adénocarcinomes gastriques ayant été rapportés dans le cadre d'une PAF atténuée dans la littérature. Le risque de cancer gastrique ne dépasserait pas 1 % [4].

Surveillance (Tableau 1) : Burt recommande la même surveillance endoscopique que dans la PAF classique avec une fibroscopie gastrique tous les ans ou tous les 5 ans (en moyenne, tous les 3 ans) avec des biopsies multiples et une exérèse endoscopique des polypes les plus volumineux [4]. Les polypes avec lésions dysplasiques, notamment de haut grade doivent être réséqués complètement, endoscopiquement ou si cela s'avère impossible par gastrectomie partielle [4]. Comme pour la PAF classique, la surveillance pourrait débuter vers l'âge de 25-30 ans [7].

Tableau 3. Critères diagnostiques de la polypose adénomateuse familiale atténuée [2]

Pas encore consensuels : - Contexte familial avec caractère autosomique dominant des adénomes - Un nombre moindre d'adénomes colorectaux (10 à 100, moyenne 30) - Présence d'une mutation germinale du gène APC
--

Polypose adénomateuse associée à une mutation bi-allélique du gène *MUTYH*

Définition : Cette polypose colique a été décrite pour la première fois en 2002 [2]. Elle est caractérisée par l'existence d'une polypose adénomateuse colorectale de phénotype atténué (avec un nombre de polypes colorectaux généralement compris entre 10 et 100), parfois associée à une polypose duodénale [2]. Les critères diagnostiques sont résumés dans le Tableau 4.

Génétique : Les patients présentent des mutations du gène *MUTYH*, impliqué dans le système BER (base excision repair) protégeant l'ADN des lésions oxydatives. Il s'agit d'une maladie de transmission autosomique récessive.

Atteinte gastrique : Dans une série de 150 patients, Vogt *et al.* retrouvaient des lésions gastriques chez 9 % des patients, avec la présence d'adénomes gastriques chez 4 patients (3 %) et de polypes glandulo-kystiques fundiques chez 9 autres patients (6 %) [8]. Trois cas de cancers gastriques étaient rapportés dans cette série, mais leur incidence n'était pas supérieure à celle de la population générale [8]. Des mutations de *MUTYH* ne sont que rarement observées dans les cancers gastriques des sujets de la population générale, et ne semblent pas être un élément majeur de la cancérogenèse gastrique [8].

Surveillance (Tableau 1) : Les lésions gastriques sont rares dans la polypose adénomateuse associée à une mutation du gène *MUTYH* et elles n'ont qu'un

faible risque de dégénérescence. Il existe toutefois un consensus dans la littérature suggérant néanmoins que les patients ayant ce type de polypose bénéficient de la même surveillance endoscopique que les malades ayant une PAF (notamment pour le dépistage et le suivi des adénomes duodénaux, présents chez 17 % à 25 % des malades) [8]. La surveillance par fibroscopie œso-gastro-duodénale devrait débuter vers l'âge de 25-30 ans et être annuelle ou bi-annuelle avec des biopsies multiples et une exérèse endoscopique des polypes les plus volumineux [8]. Les polypes avec lésions dysplasiques, notamment de haut grade doivent être réséqués complètement, endoscopiquement, ou si cela s'avère impossible par gastrectomie partielle [8].

Polyposes hamartomateuses

Polypose juvénile

Définition : La polypose juvénile est une polypose hamartomateuse, affectant à des degrés divers le tractus gastro-intestinal, et parfois associée à d'autres malformations. Il s'agit d'une maladie rare dont l'incidence est comprise entre 0,6 et 1/100 000 habitants [2].

Les critères diagnostiques de la polypose juvénile sont résumés dans le Tableau 5.

Historique : La polypose juvénile a été décrite pour la première fois en 1964. Elle est habituellement familiale mais peut-être sporadique.

Tableau 4. Critères diagnostiques de la polypose adénomateuse associée à une mutation du *MUTYH* [2]

Pas encore consensuels : - Découverte à l'âge adulte de multiples adénomes colorectaux (> 10) - Dans un contexte autosomique récessif (antécédents familiaux de cancer colique ou de polypose) - Avec une mutation constitutionnelle du gène <i>MUTYH</i> Exclure les diagnostics de polypose familiale adénomateuse atténuée et de syndrome de Lynch

Tableau 5. Critères diagnostiques de la polypose juvénile [2]

Au moins l'un des critères présent :

1. Plus de 3 à 5 polypes juvéniles colorectaux,
2. Présence de polypes juvéniles tout le long du tractus gastro-intestinal,
3. Un nombre quelconque de polypes juvéniles chez un sujet ayant un antécédent familial de polypose juvénile.

Les autres polyposes hamartomateuses doivent être exclues par l'examen clinique et anamoto-pathologique.

Clinique : Quatre variétés de polypose juvénile sont individualisées : la polypose juvénile infantile, la polypose juvénile colique, la polypose juvénile généralisée et la polypose juvénile gastrique.

Les critères diagnostiques de la polypose juvénile sont résumés dans le Tableau 8.

- La polypose juvénile infantile est la forme la plus sévère avec une atteinte de tout le tractus gastro-intestinal. La maladie débute précocement chez l'enfant, consultant pour des rectorragies, une invagination intestinale aiguë ou une entéropathie avec perte protéique. Des anomalies congénitales sont souvent associées, à type de malrotation intestinale, diverticule de Meckel, fistule ombilicale, lymphangiome mésentérique, hydrocéphalie, hypertélorisme, ectopies testiculaires, malformations cardiaques et uro-génitales, d'orteil surnuméraire, de malformations pulmonaires artério-veineuses, d'ostéarthropathie hypertrophique ou de fibrose rétropéritonéale. Il n'existe pas de contexte familial dans cette forme particulière de polypose juvénile infantile.
- Les polyposes juvéniles colique ou généralisée sont des polyposes avec transmission autosomale dominante, atteignant l'ensemble du tractus digestif. Elles peuvent être diagnostiquées au décours d'hémorragies digestives, d'occlusions, d'un bilan d'anémie, de douleurs abdominales ou de diarrhée.
- La polypose juvénile gastrique, sans atteinte colique, est une entité rare rapportée pour la première fois en 1979. Moins de 50 cas sont actuellement décrits dans la littérature, associés dans de rares cas à une maladie de Rendu-Osler. Il est

encore difficile de déterminer s'il s'agit d'une entité à part entière ou d'une forme phénotypique particulière de polypose juvénile [9].

Génétique : Des mutations des gènes *SMAD4* et *BMPR1A* sont identifiées chez 40 % des malades, ces gènes étant impliqués dans la transduction du signal médié par le TGF β .

Atteinte gastrique : Dans la polypose généralisée juvénile, l'estomac est atteint dans environ 14 % des cas, le côlon et le rectum dans 98 % des cas, le duodénum dans 2 % des cas et le jéjunum et l'iléon dans 6 % des cas. L'atteinte gastrique semble plus fréquente en cas de mutation du gène *SMAD4* que de mutation du gène *BMPR1A*. Macroscopiquement les polypes sont plus souvent pédiculés et souvent de petite taille, mesurant de quelques millimètres à moins de 1 à 2 cm. Ils ont un aspect

rougeâtre, lobulé, en rapport avec des ulcérations de surface et des remaniements inflammatoires. À la coupe ils renferment des glandes dilatées, avec un contenu mucoïde. La muqueuse entre les polypes a un aspect normal ou peut présenter des aspects de gastropathie hypertrophique [9].

Histologie : Au niveau du côlon et du grêle les polypes juvéniles apparaissent sous la forme de lésions polypôides ulcérées en surface et renfermant dans leur axe des glandes dilatées, bordées de cellules sécrétantes au noyau basal régulier [2]. Le chorion en périphérie est œdémateux, souvent très inflammatoires. Il ne comporte pas habituellement de fibres musculaires lisses [2]. Certains polypes, notamment dans le cadre de mutation de *SMAD4*, pourraient présenter au sein du chorion des vaisseaux dystrophiques [10].

L'aspect histologique des polypes juvéniles dans l'estomac est différent (Figure 3). Ils ont en effet morphologiquement un aspect très similaire aux polypes hyperplasiques (Figure 4) et aux polypes de Peutz-Jeghers (Figure 5) (Tableau 6) [10].

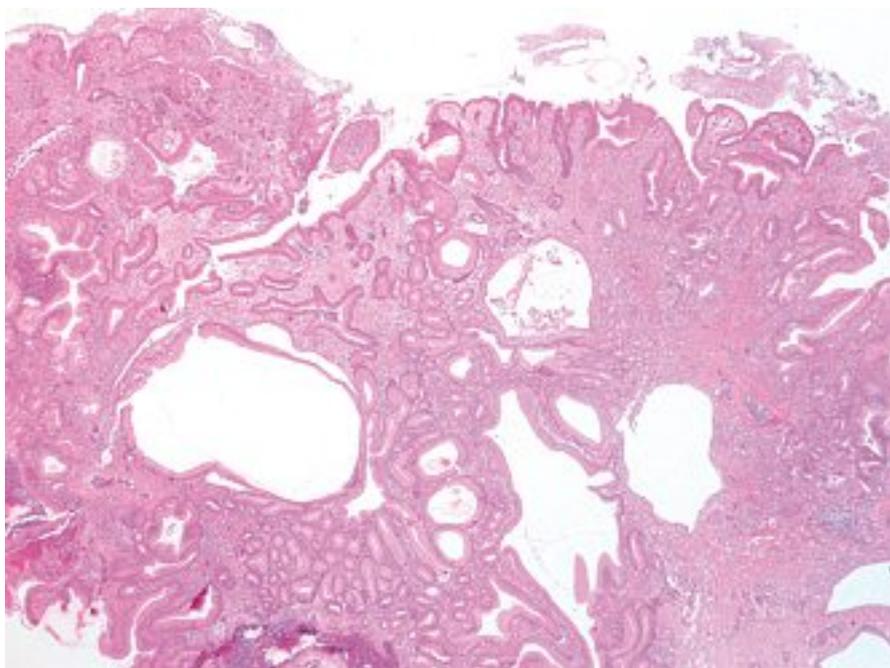


Figure 3. Polype juvénile gastrique

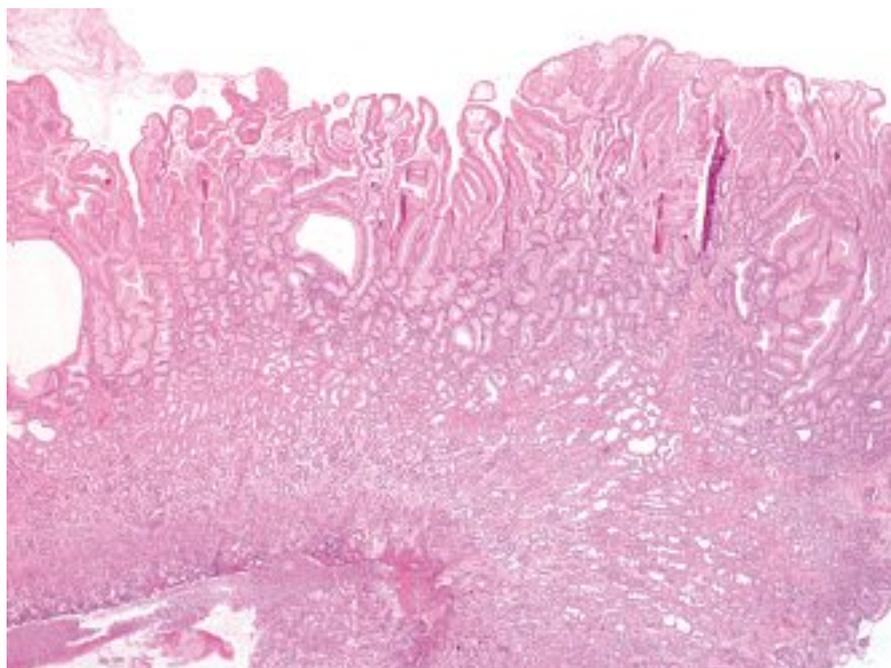


Figure 4. Polype hyperplasique gastrique

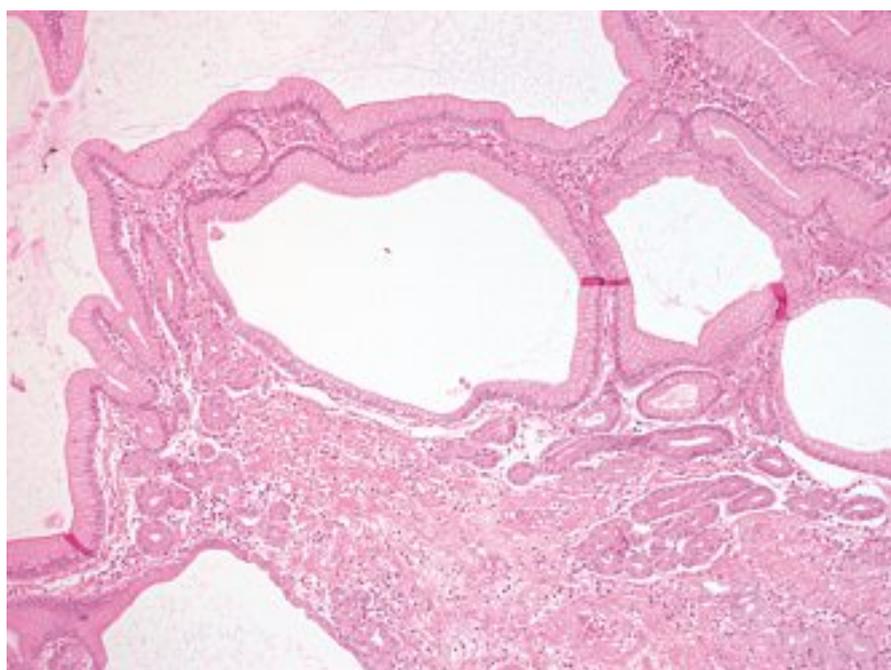


Figure 5. Polype de Peutz-Jeghers gastrique

Les polypes juvéniles gastriques sont caractérisés par une hyperplasie fovéolaire, avec un chorion œdémateux et inflammatoire (Figure 3) [10]. Ils se différencieraient des polypes hyperplasiques composés de glandes plus allongées et rectilignes (Figure 4),

par des dilatations glandulaires plus marquées, des modifications architecturales avec des glandes plus désorganisées en taille et en forme, avec des glandes ramifiées et des projections villiformes (Figure 2) (Tableau 6) [10]. Dans les polypes de Peutz-Jeghers les

glandes sont groupées en amas, dissociées par des fibres musculaires lisses hyperplasiques (Figure 5) (Tableau 6) [10]. Le chorion dans les polypes juvéniles est souvent plus inflammatoire et ne renferme pas de fibres musculaires lisses, à la différence des polypes de Peutz-Jeghers et de certains polypes hyperplasiques (Tableau 6) [10]. Les érosions de surface sont également plus fréquentes dans les polypes juvéniles.

Le diagnostic différentiel entre polypes hyperplasiques gastriques, polypes juvéniles et de Peutz-Jeghers est souvent difficile, et la reproductibilité diagnostique, même entre pathologistes experts, est mauvaise [10]. La concordance diagnostique n'était que de 41 % pour les polypes juvéniles, 54 % pour les polypes de Peutz-Jeghers et 73 % pour les polypes hyperplasiques lors de la relecture au microscope de 56 polypes gastriques, réalisée par 5 pathologistes experts dans l'étude de Lam-Himlin *et al.* [11].

Des lésions dysplasiques sont parfois observées dans les polypes juvéniles, notamment lorsque leur taille dépasse 1 cm. Dans la série de Jass *et al.*, des lésions dysplasiques de bas grade étaient observées dans 12 % des polypes juvéniles et des lésions dysplasiques de haut grade dans 3 % des polypes juvéniles [12]. Les lésions dysplasiques étaient plus fréquentes en cas de mutation du gène *SMAD4* que du gène *BMPRI1A* dans la série de Handra-Luca *et al.* [10].

Évolution : La polypose juvénile est un facteur de risque de développer un adénocarcinome du tractus gastro-intestinal, le risque paraissant plus élevé chez les sujets ayant une polypose juvénile généralisée par rapport aux sujets ayant une polypose juvénile colique. Pour Dunlop le risque de cancer gastrique dans la polypose juvénile serait de l'ordre de 15 à 21 % [6]. Le risque de cancer gastrique serait plus élevé dans les polyposes juvéniles avec mutation du gène *SMAD4* qu'en cas de mutation de *BMPRI1A*.

Tableau 6. Caractéristiques morphologiques des polypes hyperplasiques, des polypes juvéniles et des polypes de Peutz-Jeghers de l'estomac [13]

	Polype de Peutz-Jeghers	Polype juvénile	Polype hyperplasique
Épithélium	Normal	Normal ou érodé	Parfois érodé, souvent régénératif
Glandes	Regroupées en amas, dissociées par des faisceaux musculaires lisses	Désorganisées, de taille et de forme variables. Souvent dilatées, parfois projections villiformes	Linéaires, de petite taille, souvent bien organisées (parfois désorganisées en cas d'érosion)
Chorion	Normal	Œdémateux et inflammatoire	Normal ou inflammatoire
Fibres musculaires	Faisceaux court ou épais non connectés à la musculaire muqueuse	Absente	Faisceaux musculaires connectés à la musculaire muqueuse

Évolution et surveillance (Tableau 1) : En raison du risque de transformation néoplasique Howe *et al.* recommandent de débiter la surveillance endoscopique, par fibroscopie haute et coloscopie, dès 15 ans, ou plus précocement en cas de symptômes cliniques [13]. Si le bilan endoscopique est normal ils conseillent de renouveler les fibroscopies tous les 3 ans. En présence de polypes, ils conseillent de tous les réséquer endoscopiquement et d'effectuer une surveillance annuelle, puis tous les 3 ans en cas de disparition complète des lésions [13]. Dunlop *et al.* recommandent de débiter la surveillance endoscopique dès l'âge 25 ans avec une endoscopie de contrôle tous les 5 ans ou tous les 3 ans [6]. Wirtzfeld *et al.* recommandent de débiter la surveillance endoscopique dès l'âge de 15 ans et en l'absence de lésion gastrique, d'effectuer une surveillance endoscopique tous les 3 ans [14]. En cas de polyposé, ils conseillent l'exérèse endoscopique des polypes, puis une surveillance endoscopique à 1 an, puis à 3 ans si elle s'avère négative [14]. En cas de polyposé diffuse, non résécable endoscopiquement, ils conseillent la réalisation d'une gastrectomie partielle [14]. Pour les patients ayant une mutation de *SMAD4*, Sayed *et al.* recommandent la réalisation d'une fibroscopie tous les 5 ans ou tous les 3 ans [15]. Chez les sujets ayant une mutation de *BMPR1A* ou en l'absence de mutation, ils recommandent de réaliser une fibroscopie de contrôle tous les 5 ans [15]. La gastrectomie prophylactique n'est pas recommandée. Le traitement

chirurgical, par gastrectomie partielle ou totale, ne devrait être réservé qu'aux complications (notamment hémorragiques, ou d'entéropathie exsudative majeure), ou au traitement des polypes dysplasiques ou transformés, ou trop nombreux ou trop volumineux pour être traités endoscopiquement.

Syndrome de Peutz-Jeghers (PJ)

Définition et historique : Le syndrome de Peutz-Jeghers (PJ) est une affection familiale à transmission autosomique dominante, décrite par Peutz en 1921 [2]. Les critères diagnostiques du syndrome de Peutz-Jeghers sont résumés dans le Tableau 7.

Génétique : La mutation du gène *LKB1/STK11*, localisé sur le chromosome 19p13.3, codant pour une sérine/thréonine protéine kinase, est présente chez 30 à 80 % des malades ayant un syndrome de PJ. Ce gène suppresseur de tumeur, contrôlerait les processus apoptotiques régulés par le gène *p53*.

Clinique : Plus de la moitié des patients présentent des manifestations cliniques avant l'âge de 20 ans. En plus de la pigmentation cutanéomuqueuse, une atteinte extra-intestinale peut être observée à type de polypes des fosses nasales, de pathologie thyroïdienne

(adénome, goître, cancer thyroïdien), de pathologie mammaire (fibroadénome, mastopathie fibrokystique, cancer du sein), de pathologie gonadique (tumeurs ovariennes, tumeur à cellules de Sertoli testiculaire), de pathologie utérine (polype endocervical, polype endométrial), de pathologie urologique (polype vésical, polype du bassin), de pathologie surrénalienne (hyperplasie micronodulaire surrénalienne), de pathologie pulmonaire (adénome bronchique, cancer pulmonaire), de pathologie hépatique (hamartome, kyste biliaire, cancer de la vésicule et des voies biliaires) et de pathologie pancréatique (tumeurs pancréatiques) [2].

Atteinte gastrique : Les polypes gastriques sont présents chez 20 à 50 % des malades ayant une maladie de PJ, et sont généralement diagnostiqués entre 15 et 25 ans. Ils sont asymptomatiques ou peuvent être à l'origine de saignements avec anémie, d'obstruction pylorique ou d'entéropathie.

Histologie : Histologiquement les lésions sont caractérisées par une hyperplasie foveolaire avec des cryptes classiquement dilatées, en amphores. Elles sont bordées de cellules cylindriques à pôle muqueux fermé de type

Tableau 7. Critères diagnostiques du syndrome de Peutz-Jeghers [2]

- Au moins l'un des critères présent :
1. Plus de 3 polypes de Peutz-Jeghers confirmés à l'examen anatomo-pathologique
 2. Un nombre quelconque de polypes de Peutz-Jeghers chez un sujet ayant un antécédent familial de polyposé de Peutz-Jeghers
 3. Pigmentation cutanéomuqueuse caractéristique chez un sujet ayant un antécédent familial de polyposé de Peutz-Jeghers
 4. Pigmentation cutanéomuqueuse caractéristique chez un sujet ayant un nombre quelconque de polypes de Peutz-Jeghers.

pylorique, avec quelques cellules endocrines, sans atypie nucléaire. Il existe typiquement une hyperplasie de fibres musculaires entre les cryptes, pouvant atteindre l'épithélium de surface (Figure 5). Le chorion renferme fréquemment des vaisseaux avec une paroi parfois épaissie dystrophique et une média hyperplasique. Le chorion est habituellement non ou peu inflammatoire. Le diagnostic différentiel entre polype de Peutz-Jeghers, polype juvénile et polype hyperplasique gastrique est néanmoins difficile pour le pathologiste [10]. Des lésions dysplasiques ne sont que rarement observées dans des polypes de type Peutz-Jeghers [16]. Elles sont visibles à la partie superficielle du polype, avec des aspects de bifurcations glandulaires, d'aspects polyadénoïdes, bordées de cellules aux noyaux plus atypiques, avec des pseudostratifications nucléaires et des mitoses. Le risque de transformation carcinomateuse des polypes de type PJ est difficile à évaluer. Ces polypes hamartomateux ont longtemps été considérés comme bénins mais ils pourraient faire l'objet d'une transformation carcinomateuse, probablement selon une séquence hamartome-dysplasie-cancer.

Pour Dunlop le risque de cancer gastrique serait de l'ordre de 5 à 10 % [6]. D'après la métaanalyse de Giardiello *et al.*, la fréquence de l'adénocarcinome gastrique serait de l'ordre de 30 % chez les sujets ayant un syndrome de PJ avec un diagnostic à un âge moyen de 30 ans (extrêmes 10-61 ans) [17]. Le risque augmentant avec l'âge du sujet et la taille des polypes, notamment lorsque leur taille dépasse 1 cm, mais surtout 3 cm. Les sujets ayant un syndrome de PJ sont également exposés au développement d'autres cancers, notamment des cancers du sein, du pancréas, du poumon, de l'ovaire et du testicule [2].

Surveillance et traitement (Tableau 1) : En raison du risque potentiel de dégénérescence certains auteurs préconisent la réalisation d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale tous les ans

avec l'exérèse de tous les polypes notamment ceux dont la taille dépasse 1 à 1,5 cm, ou suspect macroscopiquement [14]. Certains auteurs préconisaient de débiter la surveillance à l'âge de 20-25 ans [6,14,18], mais des recommandations récentes conseillent de pratiquer la première endoscopie dès l'âge de 8 ans [19]. En présence de polypes, une fibroscopie de contrôle devrait être réalisée tous les 3 ans. En l'absence de polype, une nouvelle fibroscopie devrait être réalisée à l'âge de 18 ans puis des fibroscopies de contrôle réalisées tous les 3 ans, jusqu'à l'âge de 50 ans [19]. D'autres auteurs avaient précédemment préconisé une surveillance tous les 2 ans [14], 3 ans [6] ou tous les 2 à 5 ans en fonction de la découverte ou non de polypes [18].

La chirurgie n'est réservée qu'aux complications aiguës ou aux transformations adénocarcinomateuses avérées. Elle ne devrait être qu'exceptionnellement discutée dans les cas où le nombre de polypes est trop important ou leur taille trop volumineuse (supérieure à 3 cm), pour envisager une exérèse endoscopique.

Syndrome de Cowden (syndrome des hamartomes multiples)

Définition : Le syndrome de Cowden est une génodermatose autosomique dominante rare. Son expression phénotypique est variable mais elle associe habituellement des manifestations cutanéomuqueuses, des malformations osseuses (notamment une macrocéphalie) et des hamartomes d'origine endo, ecto et mésodermique, au niveau cutané, thyroïdien et digestif, avec notamment une polypose hamartomateuse gastro-intestinale [2]. Les critères diagnostiques sont résumés dans le Tableau 8.

Historique : Cette entité a été décrite en 1963, du nom de la famille des premiers malades identifiés. Moins de 300 cas sont actuellement rapportés dans la littérature.

Pathogénie : Cette affection est en rapport avec une mutation du gène *PTEN* 10q22-23. La maladie de Cowden et le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRSS), caractérisées par des mutations du gène *PTEN*, sont actuellement considérées comme étant deux manifestations phénotypiques différentes d'une même maladie [20].

Clinique : Les premières manifestations cliniques sont généralement diagnostiquées après 20 ans, l'âge moyen du diagnostic étant de 40 ans (extrêmes 4 à 75 ans).

Atteinte digestive : L'atteinte digestive est caractérisée par une acanthose glycogénique œsophagienne, et la présence d'un nombre variable de polypes au niveau grêle et colique (notamment le côlon distal et le rectum, avec des polypes de type Peutz-Jeghers, de type juvénile, hyperplasiques, festonnés, à type de lipomes, de ganglioneuromes, de polypes fibroïdes inflammatoires, de polypes lymphoïdes, de polypes hyperplasiques, ou de léiomyomes [21].

L'atteinte gastrique : Elle est caractérisée par une polypose gastrique avec des polypes souvent de petite taille, sessiles et ont l'aspect histologique s'apparente à celui de polypes hyperplasiques, de polypes juvéniles ou de polypes de type Peutz-Jeghers. Les polypes gastro-intestinaux sont fréquents, observés chez 35 à 50 % des malades dans certaines séries occidentales et chez près de 80 % des malades dans certaines séries japonaises [22].

La polypose hamartomateuse gastro-intestinale permet dans certains cas un diagnostic précoce de la maladie [23]. Elle ne faisait pas partie des critères diagnostiques initialement retenus pour porter le diagnostic de maladie de Cowden et basés sur des lésions dermatologiques [2]. Le consortium international sur la maladie de Cowden a publié d'autres critères diagnostiques plus récemment et la polypose hamartomateuse gastro-intestinale fait désormais partie des critères mineurs du diagnostic [2].

Tableau 8. Critères diagnostics du syndrome de Cowden [2]

Critères pathognomoniques

Lésions cutanéomuqueuses :

- Trichilemmomes du visage
- Kératose acrale
- Papules papillomateuses
- Lésions muqueuses

Critères majeurs

- Cancer du sein
- Cancer de la thyroïde, notamment un carcinome vésiculaire
- Macrocéphalie ($\geq 97^{\text{th}}$ percentile)
- Maladie de Lhermitte-Duclos (hamartomes dysplasiques gangliocytiques cérébelleux)

Critères mineurs

- Lésion thyroïdienne (adénome ou goitre multinodulaire)
- Retard mental (QI ≤ 75)

Hamartomes du tractus gastro-intestinal

Mastopathie fibrokystique

Lipomes

Fibromes

Tumeur du tractus génito-urinaire (cancer du rein, fibrome utérin) ou malformation

Critères diagnostiques

1. Lésions cutanéomuqueuses seules si :

- présence d'au moins 6 papules faciales, 3 au moins devant être des trichilemmomes
- ou présence de papules faciales et d'une papillomatose orale
- ou présence d'une papillomatose orale et d'une kératose acrale
- ou présence d'une kératose palmo-plantaire

2. Deux critères majeurs avec présence d'une macrocéphalie ou d'une maladie de Lhermitte-Duclos

3. Un critère majeur et 3 critères mineurs

4. Quatre critères mineurs

Critères diagnostiques chez un sujet dont un parent a une maladie de Cowden

1. Au moins un critère pathognomonique

2. Au moins un des critères majeurs avec ou sans critère mineur

3. Deux critères mineurs

Évolution : Le syndrome de Cowden prédispose à la survenue de différents cancers notamment les cancers du sein et thyroïdiens et plus rarement des cancers du rein, des carcinomes de Merkel, des lymphomes, des mélanomes, des cancers de l'ovaire et de l'utérus. Bien que le risque de dégénérescence des lésions hamartomateuses soit faible, la maladie de Cowden pourrait être un facteur de risque de développer des cancers du tractus gastro-intestinal notamment des cancers coliques et plus rarement gastriques. Il n'existe actuellement que de très rares observations de cancers gastriques, souvent superficiels, décrits chez des patients ayant un syndrome de Cowden [24]. Le risque de transformation néoplasique des polypes digestifs, notamment gastrique n'est pas encore complètement établi. En outre les mutations du gène *PTEN* sont rares dans les cancers gastriques des sujets de la population générale, cette mutation ne semblant pas être un élément majeur du processus de cancérogenèse gastrique.

Surveillance : Il n'existe pas de recommandation spécifique de surveillance endoscopique des patients ayant un syndrome de Cowden. Le groupe de Schreibman *et al.* recommande la réalisation d'une fibroscopie gastrique dès l'âge de 15 ans avec des fibroscopies de contrôle tous les 2 ans [25]. Devant le faible risque de transformation néoplasique, le groupe de Heald *et al.* ne recommande la réalisation de fibroscopies qu'en cas de symptomatologie digestive, notamment dans la population occidentale [22]. Ces auteurs suggèrent toutefois que le risque de cancer du tractus œso-gastrique pourrait peut-être être plus élevé chez les sujets asiatiques [22]. Le groupe de Wirtzfeld *et al.* recommande une surveillance endoscopique mais sans en préciser le rythme [14].

Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS)

Définition : Le Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS) est une géno-

dermatose caractérisée par la présence d'une macrocéphalie, de lipomes, d'angiomes et de macules pigmentés du gland [20]. D'autres lésions sont fréquemment observées telles des malformations oculaires, des lésions linguales, une thyroïdite d'Hashimoto, une myopathie, une cyphoscoliose, un pectus excavatum, des lésions cutanées à type d'angioliomes, de lymphangiomes, de lipomes osseux et des polypes hamartomateux du tractus gastro-intestinal. Les critères diagnostiques du BRRS sont résumés dans le Tableau 9.

Génétique : Des mutations du gène *PTEN* sont souvent diagnostiquées chez les patients présentant ce syndrome et il est actuellement considéré comme une variante phénotypique du syndrome de Cowden, ces différentes maladies étant actuellement regroupées sous le terme de syndrome des tumeurs hamartomateuses *PTEN*.

Atteinte gastrique : Les sujets ayant un BRRS ont parfois une polypose hamartomateuse avec des polypes dont l'aspect s'apparente à celui des polypes hyperplasiques gastriques [20]. Il est difficile d'évaluer la fréquence de l'atteinte gastro-intestinale dans le BRRS. La surveillance et le traitement de ces lésions sont similaires à ceux adoptés pour la maladie de Cowden [20].

Tableau 9. Critères diagnostics du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba (BRRS)

Pas de consensus

- Notion d'une histoire familiale de syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba ou de syndrome de Cowden.
- Un ou plusieurs symptômes extra-digestifs en présence ou non d'une polypose colique, à type de :
 - Macrocéphalie
 - Retard mental
 - Croissance exacerbée du premier métacarpien et des phalanges proximales et moyennes
 - Hyperlaxité articulaire
 - Pectus excavatum
 - Scoliose
 - Pigmentation génitale
 - Lipomes
 - Hémangiomes
 - Myopathie

Syndrome de Cronkhite-Canada

Définition : Le syndrome de Cronkhite-Canada est une affection non héréditaire, associant une polypose hamartomateuse du tractus gastro-intestinal, et classiquement une diarrhée chronique, des dystrophies unguéales et une alopecie [26].

Historique : Cette entité a été décrite en 1955 et moins de 500 cas sont actuellement rapportés dans la littérature. La pathogénie est pour le moment inconnue, bien qu'une origine auto-immune ait été évoquée [26]. Aucune mutation n'est identifiée pour le moment [26].

Épidémiologie : Cette affection est habituellement diagnostiquée vers l'âge de 60 ans (extrêmes 34 à 83 ans), plus souvent chez des sujets asiatiques (les 3/4 des cas rapportés dans la littérature sont décrits chez des sujets japonais) [26].

Manifestations cliniques : Cliniquement les patients ont des signes généraux et cutanés avec des manifestations digestives. Les malades présentent souvent une altération de l'état général avec asthénie et amaigrissement. L'atteinte cutanée est caractérisée par une hyperpigmentation, un vitiligo, un œdème cutané, une alopecie (parfois avec atteinte pilaire diffuse, en quelques semaines) et une onychodystrophie [26]. Certains patients présentent une glossite ou une cataracte. Les manifestations digestives sont caractérisées par une diarrhée chronique par malabsorption, souvent associée à des douleurs abdominales, des vomissements, des hémorragies digestives et une xérostomie [26]. Le bilan biologique révèle habituellement une anémie, avec hypoprotidémie, hypocalcémie et hypomagnésémie [26].

Atteinte digestive : L'atteinte gastrique se traduit endoscopiquement par la présence de gros plis, hypertrophiques avec des polypes de petite taille, sessiles, tapissant la muqueuse [26]. En raison du faible nombre de cas rapportés, il est difficile d'en apprécier la fréquence. Histologiquement les

polypes gastriques ont le même aspect histologique que les polypes hyperplasiques [26]. Ils sont caractérisés par une hyperplasie foveolaire, un chorion œdémateux et inflammatoire avec des glandes dilatées, rétentionnelles. L'atteinte grêle et colique se traduit par la présence d'un nombre variable de polypes, souvent sessiles et de petite taille, qui peuvent prendre l'aspect histologique de polypes juvéniles, festonnés ou parfois adénomateux. L'atteinte œsophagienne est rare [26].

Le risque de transformation maligne de la polypose de Cronkhite-Canada est encore débattu. Sur les 387 cas rapportés en 2002, 13 % des malades avaient développé un cancer, dont 8 % un cancer du côlon et 5 % un cancer de l'estomac [26]. Il est encore difficile de déterminer si ces cancers résultent de la transformation néoplasique maligne de polypes pré-existants, suivant une séquence adénome-adénocarcinome.

Surveillance (Tableau 1) : Le risque de survenue d'un adénocarcinome gastrique dans le cadre du syndrome de Cronkhite-Canada est faible. Il n'existe pour le moment pas de recommandation quant au rythme de surveillance endoscopique.

Traitement : En plus de la renutrition entérale ou parentérale, certains traitements médicamenteux ont fait preuve d'une certaine efficacité, notamment la corticothérapie, certains traitements immunosuppresseurs, anti-histaminiques, et antibiotiques, entraînant une diminution des symptômes cliniques et de la polypose digestive [27]. Le rôle de la chirurgie est encore débattue. Certaines équipes ont obtenu une diminution de la symptomatologie clinique en réséquant des segments digestifs avec polypose diffuse. Pour d'autres auteurs, la chirurgie ne devrait être réservée qu'aux urgences digestives [27].

Découverte d'une polypose gastrique

La découverte d'une polypose gastrique peut dans certains cas être le

mode de découverte d'une polypose adénomateuse ou hamartomateuse du tractus gastro-intestinal [23]. Le gastroentérologue doit effectuer des biopsies multiples de plusieurs polypes gastriques afin d'éliminer certains diagnostics différentiels (tumeurs endocrines multiples gastriques, localisations gastriques d'une polypose lymphomateuse, métastases gastriques multiples, ...).

En fonction de la nature histologique des polypes diagnostiqués par le pathologiste (adénomateux, polypes glandulo-kystiques ou hamartomateux) le gastro-entérologue pourra suspecter les différents diagnostics évoqués précédemment. La réalisation d'une coloscopie totale et éventuellement d'autres bilans d'imagerie digestive étant alors indispensable au bilan. Il faut souligner le fait que pour les pathologistes il est très souvent difficile, voire impossible, de différencier les diagnostics de polypes hyperplasiques, polypes juvéniles et polypes de Peutz-Jeghers sur les biopsies de lésions gastriques [10]. Le diagnostic final reposera sur la confrontation des données cliniques et moléculaires. La prise en charge des patients est pluridisciplinaire, impliquant des gastro-entérologues, des pathologistes, des biologistes moléculaires, des généticiens, des pédiatres, souvent des dermatologues, des endocrinologues, ainsi que parfois d'autres spécialistes d'organes. Ce n'est qu'à l'issue d'un bilan exhaustif que sera posé le diagnostic, pour proposer une surveillance au patient et un dépistage aux autres membres de sa famille. Il faut toutefois noter qu'à l'issue du bilan, certaines polyposes digestives demeurent difficilement classables, notamment en l'absence de mutations spécifiques [28].

Références

1. Aretz S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:163-73.
2. WHO classification of tumours of the digestive system. 4th edition. Ed

- Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND. IARC Lyon 2010. P. 147-73.
3. Domizio P, Talbot IC, Spigelman AD, Williams CB, Phillips RK. Upper gastrointestinal pathology in familial adenomatous polyposis: results from a prospective study of 102 patients. *J Clin Pathol* 1990;43:738-43.
 4. Burt RW. Gastric fundic gland polyps. *Gastroenterology* 2003;125:1462-9.
 5. Sekine S, Shimoda T, Nimura S, Nakanishi Y, Akasu T, Katai H, Gotoda T, Shibata T, Sakamoto M, Hirohashi S. High-grade dysplasia associated with fundic gland polyposis in a familial adenomatous polyposis patient, with special reference to APC mutation profiles. *Mod Pathol* 2004;17:1421-6.
 6. Dunlop MG. Guidance on gastrointestinal surveillance for hereditary non-polyposis colorectal cancer, familial adenomatous polyposis, juvenile polyposis, and Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 2002;51(supplV) ; v21-v27.
 7. Vasen HF, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bernstein I, Bertario L, Blanco L, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Järvinen H, Meckin JP, Moller P, Myrhoi T, Naquenqast FM, Parc Y, Phillips R, Clark SK, de Leon MP, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Teipar S, Thomas JJ, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;57:704-13.
 8. Vogt S, Jones N, Christian D, Engel C, Nielsen MJE, Kaufman A et al. Expanded extracolonic tumor spectrum in MUTYH-associated polyposis. *Gastroenterology* 2009;137:1976-85.
 9. Pintiliciuc OG, Heresbach D, de Lajarte-Thirouard AS, Dugast C, Reignier A, Cottreau J, Bretagne JF. Atteinte gastrique de la polypose juvénile associée à une mutation du gène SMAD4 : une entité caractérisée par un aspect de gastropathie mixte, hypertrophique et polypoïde. *Gastroenterol Clin Biol* 2008;32:445-50.
 10. Handra-Luca A, Condroyer C, De Moncuit C, Tepper M, Fléjou JF, Thomas G, Olschwang S. Vessel's morphology in SMAD 4 and BMPR1A related juvenile polyposis. *Am J Med Genetics* 2005;138A:113-7.
 11. Lam-Himlin D, Park JY, Cornish TC, Shi C, Montgomery E. Morphologic characterization of syndromic gastric polyps. *Am J Surg Pathol* 2010;34:1656-62.
 12. Jass JR, Williams CB, Bussey HJR, Morson BC. Juvenile polyposis: a pre-cancerous condition. *Histopathology* 1988;13:619-30.
 13. Howe JR, Ringold JC, Hughes JH, Summers RW. Direct genetic testing for SMAD4 mutations in patients at risk for juvenile polyposis. *Surgery* 1999;126:162-0.
 14. Wirtzfeld DA, Nicholas FRCSC, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27.
 15. Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson MB, Bair JL, Mitros FA, Lynch HT, Tinley ST, Petersen GM, Giardiello FM, Vogelstein B, Howe JR. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2002;9:901-6.
 16. Petersen VC, Sheehan AL, Bryan RL, Armstrong CP, Sheperd NA. Misplacement of dysplastic epithelium in Peutz-Jeghers polyps. The ultimate diagnostic pitfall? *Am J Surg Pathol* 2000;24:34-9.
 17. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, Cruz-Correa M, Offerhaus JA. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
 18. Van Lier MGF, Wagner A, Mathus-Vliegen EMH, Kuipers EJ, Steyerberg EW, van Leerdam ME. High cancer risk in Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and surveillance recommendations. *Am J Gastroenterol* 2010;105:1258-64.
 19. Beggs AD, Latchford AR, Vasen A, Moslein G, Alonso A, Aretz S, Bertario L, Blanco I, Bülow S, Burn J, Capella G, Colas C, Friedl W, Moller P, Hes FJ, Järvinen H, Mecklin JP, Naquenqast FM, Parc Y, Phillips RK, Hyer W, Ponz de Leon M, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Teipar S, Thomas HJ, Wijnen JT, Clark SK, Hodgson SV. Peutz-Jeghers syndrome: a systematic review and recommendations for management. *Gut* 2010;59:975-86.
 20. Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet* 2007;44:579-85.
 21. Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohroqi N, Suekane H, Yao T, Fujishima M. Gastrointestinal manifestations of Cowden's disease. Report of four cases. *J Clin Gastroenterol* 1994;18:13-8.
 22. Heald B, Mester J, Rybicki L, Orloff MS, Burke CA, Eng C. Frequent gastrointestinal polyps and colorectal adenocarcinomas in a prospective series of PTEN mutation carriers. *Gastroenterology* 2010;139:1927-33.
 23. Umemura K, Takagi S, Ishigaki Y, Iwabuchi M, Kuroki S, Kinouchi Y, Shimosegawa T. Gastrointestinal polyposis with esophageal polyposis is useful for early diagnosis of Cowden's disease. *World J Gastroenterol* 2008;14:5755-9.
 24. Al-Thihli K, Palma L, Marcus V, Cesari M, Kushner YB, Barkun A, Foulkes WD. A case of Cowden's syndrome presenting with gastric carcinomas and gastrointestinal polyposis. *Gastroenterol Hepatol* 2009;6:184-9.
 25. Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
 26. Samet JD, Horton KM, Fishman EK, Iacobuzio-Donahue CA. Cronkhite-Canada syndrome: gastric involvement diagnosed by MDCT. *Case reports in Medicine* 2009;1-4.
 27. Ward E, Wolfsen HC. Pharmacological management of Cronkhite-Canada syndrome. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2003;3:385-9.
 28. Mongin C, Coulet F, Lefevre JH, Colas C, Svrek M, Eyries M, Lahely J, Fléjou JF, Soubrier F, Parc Y. Unexplained polyposis: a challenge for geneticists, pathologists and gastroenterologists. *Clin Genet* 2011;1-9.

Les 5 points forts

- ❶ L'atteinte gastrique est fréquente au cours des polyposes digestives.
- ❷ Peut être un mode de découverte d'une polypose adénomateuse ou hamartomateuse.
- ❸ Classification polypose digestive nécessite corrélations clinique / anatomo-pathologique / génétique.
- ❹ Risque souvent faible, mais possible, de survenue d'un adénocarcinome gastrique.
- ❺ Nécessité d'une surveillance endoscopique.

Question à choix unique

Question 1

Quel type de polype gastrique est classiquement associé chez un patient ayant une polypose adénomateuse familiale ?

- A. Polype adénomateux isolé
- B. Polype glandulo-kystique isolé
- C. Polype adénomateux et polype glandulokystique
- D. Polype juvénile
- E. Polype hyperplasique

Question 2

Chez un sujet présentant une vingtaine de polypes hyperplasiques gastriques, trois polypes hamartomateux coliques et une mutation constitutionnelle du gène SMAD4, quel diagnostic peut-on envisager ?

- A. Polypose adénomateuse familiale
- B. Polypose adénomateuse familiale atténuée
- C. Polypose hyperplasique
- D. Polypose juvénile
- E. Polypose de Peutz-Jeghers

Question 3

Chez un patient ayant un syndrome de Peutz-Jeghers avec une polypose gastrique (6 polypes de moins d'un centimètre), après exérèse endoscopique des lésions, quel rythme de surveillance proposez-vous ?

- A. Pas de surveillance endoscopique
- B. Endoscopie gastroduodénale (EGD) de contrôle tous les ans
- C. EGD de contrôle tous les 2 ans à 3 ans
- D. EGD de contrôle tous les 5 ans
- E. EGD de contrôle tous les 10 ans