

Polyposes en dehors de la polypose adénomateuse familiale

Objectifs pédagogiques

- Connaître les différentes polyposes ;
- Connaître leur potentiel de dégénérescence ;
- Savoir comment les surveiller, les traiter et comment les dépister.

Introduction

La découverte d'une polypose colorectale diffuse en dehors de tout contexte personnel ou familial connu, implique forcément un diagnostic histologique qui fournit presque systématiquement le diagnostic. En dehors des polyposes adénomateuses largement majoritaires, il n'est pas rare de diagnostiquer des polyposes faites d'adénomes festonnés, des polyposes hyperplasiques, et bien plus rarement, les classiques polyposes hamartomateuses (la définition de l'hamartome est : tissu normal en position anormale, ce qui correspond en pratique à la présence de glandes épithéliales, parfois kystiques, de chorion et de muscle lisse plus ou moins arborisé). Dans cette dernière situation, une prise en charge optimale nécessite de faire un diagnostic précis de syndrome. Cette revue propose les grandes lignes du diagnostic et de la prise en charge dans chaque cas, prise en charge forcément très empirique en cas de polypose festonnée ou hyperplasique en l'absence de syndrome identifié en particulier d'un point de vue génétique.

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 USA [1]. La définition du syndrome est la suivante : présence de 3 polypes juvéniles au moins, associés à une polypose diffuse gastro-intestinale ou un nombre indifférent de polypes juvéniles dans une famille correspondant à ce syndrome [2]. Le diagnostic est fait à un âge moyen de 18,5 ans, le symptôme de découverte le plus courant étant les rectorragies. Une association fréquente avec des malformations : mal rotation, défaut cardiaque ou génito-urinaire a été rapportée dans le passé, mais paraît beaucoup moins évidente dans des séries plus récentes [3]. L'examen histologique précis des polypes est déterminant pour le diagnostic (différentiel avec les autres polyposes hamartomateuses) : présence d'une *lamina propria* abondante avec cellules mononucléées (macrophages ou lymphocytes), sans arborisation importante de muscle lisse, et présence de glandes kystiques remplies de mucus alors que l'épithélium est en général normal, rarement dysplasique. Les erreurs de diagnostic sont fréquentes avec la



J.C. SAURIN
(Lyon)

maladie de Cowden, 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 [4].

RISQUE DE CANCER ET DE LÉSIONS PRÉ-NÉOPLASIQUES

Les lésions caractéristiques et considérées comme exclusives de la polypose juvénile sont les hamartomes colorectaux ou gastriques. Ces lésions présentent un risque de dégénérescence.

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 [2]. 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 diagnostiqués avant 20 ans au sein de polypes juvéniles, bien que cette présentation soit rare [5]. Les polypes juvéniles colorectaux peuvent être présents en nombre élevé très tôt

dans la vie, avant 5 ans dans les rares séries disponibles [6]. 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 [7]. 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 [6]. Une série évaluant le risque relatif de tumeurs digestives ne retrouve pas de risque particulier en ce qui concerne l'intestin grêle [7].

Hamartomes gastriques et cancer

Les lésions gastriques sont souvent de petite taille et réparties de façon diffuse. Il semble exister une corrélation assez précise entre la présence d'une localisation gastrique, surtout lorsqu'elle est sévère, et la présence d'une mutation du gène Smad4 (en particulier au niveau de l'exon 9) [8]. La fréquence relative d'atteinte gastrique est de 73 % en cas de mutation de Smad 4 *versus* 8 % en cas de mutation BMPR1A [4, 9]. Le risque majeur est le développement d'un adénocarcinome gastrique, avec un risque cumulé estimé entre 9 et 55%, potentiellement très élevé dans les familles avec mutation du gène Smad 4 [4]. L'âge moyen des cancers gastriques est de 58 ans (extrêmes 21-73 ans) [9]. Un cas de cancer gastrique jeune (18 ans) a été décrit cependant, dans une famille sans mutation identifiée [10].

GÉNÉTIQUE

Il existe deux gènes identifiés dont les mutations sont responsables d'un tableau de polypose juvénile : SMAD 4 (50% des cas) et BMPR1A. Ces anomalies génétiques sont soit ponctuelles, soit correspondent à de larges délétions, comme le montrait un travail récent. Sur 65 familles de polyposes juvéniles considérées comme typiques, une mutation de Smad 4 ou BMPR1A ponctuelle était retrouvée chez 30 (46%) patients, et une délétion large chez 14% (6 Smad 4, 4 BMPR1A), soit une mutation identifiée chez 60% de

ces formes typiques. De façon intéressante, des mutations de PTEN étaient retrouvées chez 2 patients, correspondant à une erreur de diagnostic classique [4]. Des cas de mutation du gène ENG, impliqué classiquement dans la maladie de Rendu-Osler, ont été rapportés lors de polypose juvénile avec un développement de la polypose très tôt dans la vie [11].

Récemment, une forme génétique à manifestation clinique particulière a été décrite : certains patients sont porteurs de délétions larges impliquant à la fois les gènes PTEN et BMPR1A : ces anomalies semblent responsables de formes sévères, précoces, avec polypose diffuse et entéropathie exsudative, responsable potentiellement d'un décès précoce [11, 12].

De façon intéressante, et rapporté récemment, un petit quart des patients porteurs d'une mutation de Smad 4 ont des signes cliniques compatibles avec une maladie de Rendu-Osler [4]. Ceci est logique puisque la voie de signalisation du TGFβ est impliquée dans les 2 maladies.

PRISE EN CHARGE

Une surveillance endoscopique colorectale et gastrique est bien entendue nécessaire, plutôt en se basant sur la présence de symptômes dans l'enfance, et de façon systématique à l'adolescence, vers 15 ans. Le traitement endoscopique des polypes est possible dans certaines formes peu profuses, à condition de respecter un rapport risque/bénéfice raisonnable (patients présentant une vingtaine de polypes). Certains cas de « normalisation » colique ont été rapportés après plusieurs endoscopies, mais un long recul manque dans cette situation [5]. Dans le cas d'une polypose profuse ou incontrôlable, la colectomie est recommandée. Encore une fois, le phénotype (nombre et taille des polypes) semble pouvoir être très différent d'un enfant à l'autre de la même famille [5]. La prise en charge d'une polypose profuse gastrique n'est pas clarifiée, passe forcément par la réalisation de biopsies multiples (cartographie), avec la possibilité d'une décision chirurgicale en cas de dysplasie ou de lésions majeures. Il n'y a aucune autre surveillance recommandée dans

la polypose juvénile. En particulier, la surveillance de l'intestin grêle ne peut pas être recommandé de façon systématique en l'absence de données claires.

Le syndrome de Peutz-Jeghers

DIAGNOSTIC

La polypose de Peutz-Jeghers est un syndrome rare, environ 1 personne sur 150 000 aux USA et Europe [13]. 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%) [14]. La lentiginose est composée de taches brun sépia (accumulation de pigments mélaniques dans la membrane basale de l'épiderme), de 1 à 5 mm de diamètre, d'apparition précoce dans l'enfance, de disparition fréquente à l'adolescence tardive. La polypose hamartomateuse digestive comprend des hamartomes composés de tissu conjonctif, d'une arborisation caractéristique musculaire lisse, bordée par un épithélium normal correspondant à l'étage digestif concerné. La polypose 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. Les conséquences de l'invagination intestinale aiguë sont potentiellement graves : occlusion par obstruction de la lumière intestinale, et strangulation du mésentère du segment invaginé responsable d'ischémie, de nécrose, de perforation. Le diagnostic est difficile chez les enfants jeunes devant des crises douloureuses spontanément résolutive : la palpation abdominale recherche le boudin d'invagination, 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 [15, 16].

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%) [17]. Dans le reste du tractus digestif, la polypose est fréquente : rectum 31%, côlon 29%, estomac 24%, duodénum 16%.

Hamartomes et cancer digestifs

Environ 16% des hamartomes sont le siège de lésions dysplasiques correspondant au développement de lésions adénomateuses de degré variable de dysplasie [18, 19]. 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 [20]. Ces cancers peuvent survenir à des âges très précoces (Tableau) [21]. Le syndrome de Peutz-Jeghers est associé à un risque cumulé de cancer de 94% entre 15 et 64 ans [16]. Pour L.A. Boardman, le risque relatif de cancer est plus élevé pour les femmes que pour les hommes (18,5 pour les femmes, 6,2 chez les hommes, tout type de cancer confondu). Il est possible que le biais d'identification fréquent pour un syndrome rare conduise à surestimer ce risque. Pour les tumeurs digestives, soit œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, le risque cumulé est de 42% à 60 ans.

La gastroscopie est le seul examen satisfaisant de surveillance de l'estomac. Des cancers très jeunes ont été décrits (avant 10 ans) [22]. Une surveillance dès l'âge de 8 ans est discutée. Le suivi est à faire tous les

2-3 ans. Le rôle de co-facteur d'une infection par *H. pylori* n'a pas été défini.

Tumeurs des cellules de Sertoli

Nature : tumeurs différenciées à malignité réduite à cellules de Sertoli [22]. 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 [23]. Les dosages hormonaux montrent une élévation anormale de l'œstradiol chez les garçons, avec une augmentation de l'activité aromatasase. Un examen annuel est recommandé entre 2 et 20 ans ; certains proposent une échographie testiculaire tous les 2 ans [16, 24]. L'évolution de ce type de tumeurs est bénigne dans 90% des cas.

Les cancers gynécologiques

- Tumeurs gynécologiques tumeurs ovariennes, mammaires, utérines : risque relatif 20 fois supérieur aux femmes de la population générale.
- Carcinome ovarien
- Tumeurs ovariennes
Elles naissent à partir des cordons sexuels (tumeurs des cordons sexuels

à tubules annelés, SCTAT). Le risque cumulé est de 15% pour les femmes atteintes du syndrome. L'âge moyen d'apparition est précoce (20 ans). Les signes cliniques sont les ménométrorragies, des douleurs abdominales (masse), des saignements post-ménopausiques ou une puberté précoce chez la petite fille. Macroscopiquement, ces tumeurs sont de tailles variables, bilatérales, multifocales siégeant dans le stroma ovarien, à la périphérie de la corticale, de la médullaire, ou des deux. Ce sont des tumeurs œstrogéno-sécrétantes favorisant la survenue de cancers mammaires. Les recommandations de surveillance actuelles, basées sur l'âge de survenue moyen et l'expérience des autres prédispositions (BRCA1, BRCA2, HNPCC), sont la réalisation d'une échographie endo-vaginale annuelle à partir de 25 ans, ainsi qu'un dosage du Ca 125.

- Tumeurs du sein

Nature : adénocarcinome [25]. Moyen du diagnostic : auto-palpation, palpation par un gynécologue, échographie, mammographie, IRM. Il s'agit du plus gros risque cumulé de cancer (32 à 54%) chez les femmes [16, 22]. Ce risque équivaut à celui des syndromes de prédisposition de type BRCA1 et 2 [26].

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

Site	Risque cumulé/relatif	Histologie	Age moyen (extrêmes)
Utérus	9%/16		
Endocol utérin	10%/16	Adenoma malignum	34 (23-54)
Sein	32-54%/15		37 (19-48)
Ovaires	21%/27	SCTAT	28 (4-57)

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

Autres cancers

- Pancréas

Nature : adénocarcinome ou cystadénocarcinome. Le risque cumulé dans la maladie de Peutz-Jeghers (36%) est le plus gros risque pour une prédisposition à ce cancer en

Site	Risque cumulé/relatif	Histologie	Age moyen (extrêmes)
Poumon	17 %/17		
Pancréas	36 %/132		40 (16-60)

dehors de la pancréatite héréditaire, et survient beaucoup plus tôt que dans la population générale. La chirurgie précoce étant le seul espoir de survie pour ce cancer de pronostic désastreux, quelques équipes ont proposé une surveillance extrêmement lourde pouvant aboutir à une pancréatectomie totale en cas de doute. Les seules données concernant la possibilité d'une surveillance concernent l'échoendoscopie pancréatique, mais il n'existe pas de protocole de surveillance satisfaisant recommandé : quel intervalle de surveillance, quelle conduite à tenir en cas d'anomalies [27, 28] ?

ORGANISATION DU SUIVI

Un suivi peut être proposé en 2007 en se basant sur des recommandations d'une des équipes qui possède le plus d'expérience dans le monde, celle du John's Hopskin Hospital à Baltimore et sur des publications récentes pour des examens de dépistage de l'intestin grêle (capsule endoscopique, entéroscope double ballon) [16].

Enfance de 0 à 8 ans

Le risque principal comprend les obstructions ou hémorragies sur hamartome du grêle, et les tumeurs testiculaires. Un examen clinique annuel, une échographie testiculaire et une échographie abdominale tous les 2 ans sont peut-être les meilleurs outils diagnostics à cet âge.

8 ans à 16 ans

La surveillance testiculaire se poursuit tous les 2 ans. Le suivi de l'intestin grêle est important, possible par capsule vidéo dès cet âge.

Un premier examen de l'estomac peut être recommandé vers 8 ans, pour détecter les rares pathologies précoces et probablement rechercher la présence d'*Helicobacter pylori*.

16 ans à 25 ans

Colon et estomac : Début du suivi cologastrique vers 18 ans, puis tous les 2-3 ans en fonction des constatations,

exérèse (prudente, risque hémorragique) des polypes de grande taille et biopsies systématiques gastriques antrales et fundiques.

Intestin grêle : Suivi du grêle par capsule et/ou entéroscanner tous les 2 ans. La laparotomie avec traitement endoscopique per-opératoire du nombre maximum de polypes de l'intestin grêle est actuellement le traitement de référence, avec pour objectif de minimiser le nombre de ré-interventions. La place de l'entéroscopie double-ballon, de plus en plus utilisée pour éviter les réinterventions multiple, est en cours d'évaluation.

Suivi testiculaire jusqu'à l'âge de 20 ans.

Début du suivi gynécologique par l'auto-examen des seins mensuels à partir de 18 ans. Début de l'examen gynécologique à partir de 20 ans : examen annuel et frottis-aspiration.

Après 25 ans

Colon et estomac : tous les 2 ans.

Seins : suivi annuel par examen clinique spécialisé, mammographie et/ou IRM. Auto examen mensuel.

Utérus et ovaires : examen annuel du col et frottis-aspiration, dosage du Ca 125 et échographie endo-vaginale annuels.

Pancréas : évaluation de l'intérêt d'un suivi par certaines équipes dans le cadre de protocoles de recherche clinique, par échoendoscopie (tous les 2 ans?).

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 [1, 29]. 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 [1, 30]. Chez l'enfant, les manifestations cutanées sont observables avant 10 ans [1]. Une anomalie «extérieure» classique importante pour le diagnostic est la macrocéphalie présente chez 40% des patients.

RISQUES DE CANCERS ET DE LÉSIONS PRÉ-NÉOPLASIQUES

Hamartomes

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 mais touchent fréquemment le duodénum, avec peu de données concernant le reste de l'intestin grêle [1, 31]. 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 anglo-saxons comme une acanthose glycogénique, diffuse, très bien mise en évidence en utilisant une coloration au lugol [30].

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 2 risques importants de cancer au niveau thyroïdien et mammaire, avec un risque cumulé de cancer thyroïdien de 10%, et d'adénocarcinome mammaire particulièrement élevé, aux alentours de 30-50%, avec de rares cas décrits chez l'homme.

PRISE EN CHARGE

Les examens recommandés concernent donc essentiellement la surveillance des risques thyroïdien et mammaire :

- auto-examen des seins tous les mois et examen clinique médical annuel à partir de 15 ans, mammographie annuelle à partir de 25 ans ;
- examen médical de la thyroïde à partir de 15 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 [32].

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 5 polypes hyperplasiques en amont du côlon sigmoïde (dont 2 > 1 cm) ou de 30 polypes hyperplasiques sans localisation préférentielle. La fréquence de ces polyposes dans la population générale n'est pas connue. En revanche, des études systématiques montrent qu'une personne sur 3 000 (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 [33].

Polyposes hyperplasiques

Il semble exister 2 tableaux « extrêmes » de polypose hyperplasique bien représentatifs de la classification WHO :

- 1) 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 [34]. Ces polyposes sont souvent associées à la présence de polypes adénomateux ou festonnés [35]. Il existe dans un nombre restreint de cas une histoire familiale de polypose hyperplasique. Un seul cas de polypose hyperplasique associé à la présence de nombreux (40) adénomes a été rapporté avec identification d'une mutation de MYH [35]. La présence d'une mutation de MYH semble donc très rare dans le cas de polyposes hyperplasiques prédominantes [36]. 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 [36].

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

- 2) un tableau beaucoup plus banal composé de 5 à 10 polypes hyperplasiques de localisation gauche quasiment exclusive et de petite taille [34].

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 [37]. 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) [34].

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 qua-

siment 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 HNPCC 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 soignée 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

- Schreibman IR, Baker M, Amos C, McGarrity TJ. The hamartomatous polyposis syndromes: a clinical and molecular review. *Am J Gastroenterol* 2005;100:476-90.
- Wirtzfeld DA, Petrelli NJ, Rodriguez-Bigas MA. Hamartomatous polyposis syndromes: molecular genetics, neoplastic risk, and surveillance recommendations. *Ann Surg Oncol* 2001;8:319-27.
- Haggitt RC, Reid BJ. Hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Am J Surg Pathol* 1986;10:871-87.
- Aretz S, Stienen D, Uhlhaas S, Stolte M, Entius MM, Loff 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.
- Sturniolo GC, Montino MC, Dall'Igna F, D'Inca R, Messineo A, Cecchetto A, et al. Familial juvenile polyposis coli: results of endoscopic treatment and surveillance in two sisters. *Gastrointest Endosc* 1993;39:561-5.
- Woodford-Richens K, Bevan S, Churchman M, Dowling B, Jones D, Norbury CG, et al. Analysis of genetic and phenotypic heterogeneity in juvenile polyposis. *Gut* 2000;46:656-60.
- Brosens LA, van Hattem A, Hylind LM, Iacobuzio-Donahue C, Romans KE, Axilbund J, et al. Risk of colorectal cancer in juvenile polyposis. *Gut* 2007;56:965-7.
- Friedl W, Kruse R, Uhlhaas S, Stolte M, Schartmann B, Keller KM, 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.
- Sayed MG, Ahmed AF, Ringold JR, Anderson ME, Bair JL, Mitros FA, et al. Germline SMAD4 or BMPR1A mutations and phenotype of juvenile polyposis. *Ann Surg Oncol* 2002;9:901-6.
- Woodford-Richens K, Williamson J, Bevan S, Young J, Leggett B, Frayling I, et al. Allelic loss at SMAD4 in polyps from juvenile polyposis patients and use of fluorescence in situ hybridization to demonstrate clonal origin of the epithelium. *Cancer Res* 2000;60:2477-82.
- Sweet K, Willis J, Zhou XP, Gallione C, Sawada T, Alhopuro P, et al. Molecular classification of patients with unexplained hamartomatous and hyperplastic polyposis. *Jama* 2005;294:2465-73.
- Delnatte C, Sanlaville D, Mougnot JF, Vermeesch JR, Houdayer C, Blois MC, et al. Contiguous gene deletion within chromosome arm 10q is associated with juvenile polyposis of infancy, reflecting cooperation between the BMPR1A and PTEN tumor-suppressor genes. *Am J Hum Genet* 2006;78:1066-74.
- Zbuk KM, Eng C. Hamartomatous polyposis syndromes. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:492-502.
- Traboulsi EI, Maumenee IH. Periocular pigmentation in the Peutz-Jeghers syndrome. *Am J Ophthalmol* 1986;102:126-7.
- Utsunomiya J, Gocho H, Miyanaga T, Hamaguchi E, Kashimura A. Peutz-Jeghers syndrome: its natural course and management. *Johns Hopkins Med J* 1975;136:71-82.
- Giardiello FM, Trimbath JD. Peutz-Jeghers syndrome and management recommendations. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:408-15.
- 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.
- Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohroggi N, Yao T, Fujishima M. Neoplastic transformation arising in Peutz-Jeghers polyposis. *Dis Colon Rectum* 1993;36:953-7.
- Hizawa K, Iida M, Matsumoto T, Kohroggi N, Kinoshita H, Yao T, et al. Cancer in Peutz-Jeghers syndrome. *Cancer* 1993;72:2777-81.
- Konishi F, Wyse NE, Muto T, Sawada T, Morioka Y, Sugimura H, 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.
- Spigelman AD, Murday V, Phillips RK. Cancer and the Peutz-Jeghers syndrome. *Gut* 1989;30:1588-90.
- Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119:1447-53.
- 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.
- McGrath DR, Spigelman AD. Preventive measures in Peutz-Jeghers syndrome. *Fam Cancer* 2001;1:121-5.
- Boardman LA, Pittelkow MR, Couch FJ, Schaid DJ, McDonnell SK, Burgart LJ, et al. Association of Peutz-Jeghers-like mucocutaneous pigmentation with breast and gynecologic carcinomas in women. *Medicine (Baltimore)* 2000;79:293-8.
- Burke W, Daly M, Garber J, Botkin J, Kahn MJ, Lynch P, 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.
- Canto MI, Goggins M, Yeo CJ, Griffin C, Axilbund JE, Brune K, et al. Screening for pancreatic neoplasia in high-risk individuals: an EUS-based approach. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:606-21.
- Hirao S, Sho M, Kanehiro H, Hisanaga M, Ikeda N, Tsurui H, et al. Pancreatic adenocarcinoma in a patient with Peutz-Jeghers syndrome: report of a case and literature review. *Hepatogastroenterology* 2000;47:1159-61.
- Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Hassel MB, Gorlin RJ, Hamm H, et al. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
- McGarrity TJ, Wagner Baker MJ, Ruggiero FM, Thiboutot DM, Hampel H, Zhou XP, 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.
- Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ,



- et al. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
32. Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, Bostick RM, Lais CJ, Potter JD. Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps: evidence for malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-8.
33. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis (HPP): prevalence and cancer risk. *Gastroenterology* 2001;120:A742 (abstr.).
34. Rashid A, Houlihan PS, Booker S, Petersen GM, Giardiello FM, Hamilton SR. Phenotypic and molecular characteristics of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:323-32.
35. Chow E, Lipton L, Lynch E, D'Souza R, Aragona C, Hodgkin L, et al. Hyperplastic polyposis syndrome: phenotypic presentations and the role of MBD4 and MYH. *Gastroenterology* 2006;131:30-9.
36. Carvajal-Carmona LG, Howarth KM, Lockett M, Polanco-Echeverry GM, Volikos E, Gorman M, et al. Molecular classification and genetic pathways in hyperplastic polyposis syndrome. *J Pathol* 2007;212:378-85.
37. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110:748-55.

Polyposes hamartomateuses

1. Connaître ces maladies rares et savoir où trouver l'information

Recommandations accessibles +++

2. Définir le rôle du gastroentérologue :

Médecin référent (organise le suivi global) ?
ou réalise seulement la surveillance endoscopique

3 Travail multidisciplinaire :

Généticien + autres spécialistes (gynécologue, endocrinologue)

Polyposes festonnées et hyperplasiques

Spécifiques du gastroentérologue :

- savoir les diagnostiquer ++, surveillance et traitement au cas par cas

