

EPU Paris VII



Journée de Gastroentérologie

Vendredi 6 janvier 2006

Palais des Congrès de Paris
Porte Maillot - Niveau 3

Organisateurs scientifiques

Professeurs Benoît COFFIN
et Marc LÉMANN

Renseignements et inscriptions

BCA

5, boulevard du Général Leclerc
92115 Clichy Cedex - France
contact@b-c-a.fr - www.b-c-a.fr
T : +33 (0)1 41 06 67 70
F : +33 (0)1 41 06 67 79

LES POLYPOSES ATTENUÉES

Jean-Marc SABATE

Service de Gastroentérologie
Hôpital Louis Mourier
178, Rue des Renouillers
92700 COLOMBES

jean-marc.sabate@lmr.ap-hop-paris.fr

HISTORIQUE

La Polypose Adénomateuse Familiale (FAP) est une entité bien décrite, sa transmission est autosomique dominante avec une pénétrance proche de 100% et en endoscopie plus de 100 polypes. En 1985 Muto et al ont décrit l'aspect de « flat adenoma » ou de polype plan qui correspond à une Lésion muqueuse légèrement surélevée (inférieure à 2 fois l'épaisseur de la muqueuse) avec une surface rougeâtre avec ombilication centrale, de taille Généralement < 1cm. En histologie le développement des tubules adénomateux se fait latéralement entre les cryptes normales près de la surface, avec une dysplasie haut grade plus fréquente que dans les polypes standards. En 1988, Lynch et al à fait la description d'une famille avec HNPCC et polypes plans (2-70 polypes) de localisation droite prédominante avec cependant un âge du cancer plus tardif et une transmission autosomique dominante. Il a dénommé cette entité «Nouveau variant HNPCC » ou « hereditary flat adenoma syndrome »¹

DEFINITION

Les critères de polypose familiale atténuée (AFAP) comprennent un critère de nombre avec moins de 100 polypes colorectaux, une distribution proximale des polypes et cancers, un âge plus tardif de début (polype :44; cancer : 56 ans), une transmission autosomique dominante, une association avec mutation du gène APC et avec des manifestations extracoliques.²

GENETIQUE ET CORRELATION PHENOTYPE6GENOTYPE

Le Gène APC est situé sur Chromosome 5q21, il est composé de 15 exons et 2843 codons, il code pour protéine de 300 kDa, il s'agit d'un gène suppresseur de tumeur. La protéine APC s'associe avec la β -catherine et prévient son interaction avec le T-cell-Factor/Lymphoid Enhancing Factor (Tcf/Lef). Quand il existe une anomalie des produits du gène APC, il n'y a pas de liaison avec la β -catherine et on a alors une interaction avec Tcf/Lef, formant un complexe de transcription de l'ADN dans les cellules cibles entraînant des effets prolifératifs via la transcription de séquence stimulatrices du cycle cellulaire.

Chez les patients avec phenotype AFAP plus d'une trentaine de mutations distinctes ont été identifiées. Elles sont situées à l'extrémité 5' dans les exons 3 et 4 (cluster dans les 10 codons associés à la classique FAP) ainsi que des mutations dans les exon 6, 9, et dans l'intron 9) et à l'extrémité 3'. Il peut s'agir de délétion complète du gène comme dans la FAP, ou de changement paire de base ou cadre lecture à l'origine d'un codon stop et d'une protéine tronquée. Les expressions phénotypiques sont variables suivant le site de mutation.

Les mutations en 3' et de l'exon 9 sont associées à un nombre moins important de polypes ; les mutations en 5' sont associées à un nombre variable de polypes et à des manifestations digestives hautes plus sévères. ³ Il existe cependant une large variabilité des relations génotype-phénotype au sein de l'AFAP probablement liée à une interaction avec des facteurs non héréditaires ou environnementaux dans des gènes voisins du gène APC.

Les mutations dans d'autres gènes non liés à APC, ou dans l'allèle sauvage peuvent jouer un rôle. Certaines combinaisons de mutation confèrent un avantage sélectif résultant dans une variabilité phénotypique. Il existe un continuum entre FAP et AFAP dont la distinction peut être jugée par certains aspects arbitraire.

PRESENTATION CLINIQUE

MANIFESTATIONS COLIQUES

On trouve un nombre d'adénome inférieur à 100 (entre 1 et 50 le plus souvent) mais là aussi il existe une grande variabilité du nombre de polypes chez des apparentés, allant de quelques polypes à plusieurs centaines faisant hésiter entre AFAP ou FAP. On retrouve également des polypes chez les patients avec cancer colorectal (comme dans la FAP). L'âge moyen du diagnostic est de 44 ans pour polypes et de 56 ans pour les cancers, soit 15 ans plus tard par rapport à la FAP, mais on note un retard possible de diagnostic lié aux patients et médecins.

MANIFESTATIONS EXTRA-COLIQUES

Pour les lésions gastrointestinales elles comprennent les adénomes gastriques ou duodénaux, des tumeurs periampullaires, des polypes fundiques glandulo-kystiques avec dysplasie, des adénocarcinomes gastriques. ⁴ Elles comprennent aussi des lésions extra-intestinales comme le cancer du sein, des hépatoblastomes, mais également et plus rarement par rapport à la FAP (avec alors des mutations en 3') une hypertrophie congénitale de l'épithélium rétinien, la présence d'ostéomes et des tumeurs desmoides.

DIAGNOSTIC

Il est plus difficile que pour la FAP en raison d'une variabilité d'expression phénotypique et d'une méconnaissance du syndrome. Le dépistage par rectosigmoidoscopie est inapproprié car la majorité des lésions sont situées à droites et on doit donc réaliser une coloscopie complète avec utilisation de colorations vitales. Les lésions extra-coliques et la présence de polypes glandulaire fundiques doivent faire évoquer ce diagnostic, il faut alors faire un arbre généalogique et des tests génétiques. Chez des apparentés de FAP ou AFAP, il faut réaliser des tests génétiques pour rechercher la mutation du gène APC entre l'âge de 10 et 15 ans.

Si le statut APC n'est pas déterminé dans la famille, il faut faire le test chez un sujet atteint. Le problème est de trouver une mutation germinale qui serait informative chez les apparentés. Pour les tests génétiques on utilise le Protein truncation test (PTT) qui correspond à la recherche d'une protéine plus courte par un test in vitro. Il permet l'identification d'une mutation chez 80% des apparentés de FAP (VPN 100% si mutation germinale identifiée). Certaines mutations (extr 3' ou 5', faux-sens) ne sont pas détectées par ce test et constituent donc des faux négatifs. Si la suspicion est forte il faut réaliser le séquençage des exons les plus fréquemment mutés ou une analyse de conformation simple brin.²

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

Il est essentiellement le fait de la polypose associée à des anomalies du gène MYH. Elle est liée à des mutations germinales bi-alléliques. On la retrouve chez environ 23% des patients avec adénomes multiples (3 à 100). Parmi ces patients avec diagnostic évocateur d'AFAP, une minorité (environ 10%) à des mutations germinales du gène APC. Cela à des implications importantes pour le conseil génétique, les tests génétiques et la surveillance des cancers pour ces patients et leurs familles. Pour la «MYH associated polyposis » les tests génétiques sont indiqués pour les patients avec moins de 100 adénomes surtout en l'absence de mutation germinale, si le patient est le premier cas dans une famille, et si l'histoire familiale suggère une transmission récessive. On retrouve alors des mutations germinales dans le gène de réparation de l'excision des bases MYH (MutY). Deux mutations Y165C et G382D ont été identifiées fréquemment chez les caucasiens permettant une analyse ciblée, d'autres mutations ont également été identifiées.⁵

PRISE EN CHARGE CHIRURGICALE

Pour les patients avec AFAP, il existe un risque augmenté (mais inconnu) de cancer colorectal qui n'est pas forcément inéluctable comme pour la FAP. La prise en charge est donc différente de celle de la FAP. Si on ne retrouve lors de la coloscopie que quelques adénomes, on préconise une polypectomie endoscopique et une surveillance. Celle-ci tenant compte du délai habituel de 10 ans entre l'apparition d'un polype et le cancer colorectal, avec pour l'AFAP une possible absence d'accélération du processus de dégénérescence et une surveillance possible tous les 1 à 2 ans.

Si on retrouve de nombreux polypes dans un segment colique et notamment au niveau du caecum on estime qu'un traitement chirurgical est préférable. On réalise une colectomie avec anastomose iléo-rectale (le rectum étant généralement non atteint) ou avec

anastomose iléo-anale. La prise en charge des adénomes duodénaux et des tumeurs péri-ampullaires est similaire à celle de la FAP

TRAITEMENT MEDICAL

Les AINS pourraient jouer un rôle, le Sulindac et le Celecoxib diminuant la croissance des polypes chez patients avec FAP. Cependant la suppression des polypes n'élimine pas le potentiel malin et des cas de cancer colorectal ont été rapportés des patients avec FAP sous Sulindac.

CONCLUSION

La polypose familiale atténuée est maintenant reconnue comme une entité clinique différente de la FAP. Comme dans la FAP ces patients ont plus d'adénomes que dans la population générale mais moins que le nombre habituellement retrouvé en cas de mutation germinale du gène APC. Il faut chez ces patients, grâce à de grandes études génotype-phénotype, mieux définir ceux qui sont à risque de développer un cancer colorectal pour définir des stratégies de surveillance et de prévention adaptées.

REFERENCES

1. Lynch HT, Smyrk T, McGinn T, *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis (AFAP). A phenotypically and genotypically distinctive variant of FAP. *Cancer* 1995; **76**: 2427-33.
2. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002; **45**: 127-34.
3. Soravia C, Berk T, Madlensky L, *et al.* Genotype-phenotype correlations in attenuated adenomatous polyposis coli. *Am J Hum Genet* 1998; **62**: 1290-301.
4. Hofgartner WT, Thorp M, Ramus MW, *et al.* Gastric adenocarcinoma associated with fundic gland polyps in a patient with attenuated familial adenomatous polyposis. *Am J Gastroenterol* 1999; **94**: 2275-81.
5. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, *et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003; **348**: 791-9.