

PLACE DE L'ENDOSCOPIE DANS LE SYNDROME DE PEUTZ-JEGHERS.

Professeur Christian FLORENT
Fédération de Gastro-entérologie
Hôpital Saint-Antoine
184, rue du Faubourg Saint-Antoine
75561 PARIS CEDEX 12

Syndrome de Peutz Jeghers

- Maladie autosomale dominante
- Globalement : 50% à 70% de cas familiaux
- Mutation STK11/LKB1 (cf : centres de diagnostic ...)
- Critères diagnostiques :
 - Certain :
 - Hamartome (histologie)
 - et au moins 2/3 signes
 - histoire familiale
 - Hyper-pigmentation des doigts et organes génitaux externes
 - Polypose de l'intestin grêle
 - Probable : 2/3 signes sans hamartome

PJS : diagnostic différentiel

- Polypose juvénile : mutation MADH4 (ex SMAD 4) et BMPR1A, mode autosomal dominant
 - PTEN : Hamartome Tumor Syndrome (PHTS)
 - Syndrome de COWDEN (
 - Bannayan-Riley-Ruvalcaba (macrocéphalie-polypose hamartomateuse-lipomes
 - Complexe de Carney (NAME ou LAMB syndrom).
- Pigmentation cutanée, myxomes (peau et cœur, sein); tumeurs endocrines (surrénale, hypophyse, thyroïde...); mais pas de polypose intestinale ni de mutation STK11 (rarissime)

Peutz Jeghers : risque de développer un cancer

- Entre 15 et 64 ans : 93%
- Age moyen lors du premier cancer : 42,9 ans
- 50% des malades meurent d'un cancer avant 57 ans

| Organe | Risque cumulatif entre 15 et 64 ans (%) | Risque relatif et Intervalle de confiance |
|------------|---|---|
| oesophage | 0,5 | 57 (2 - 557) |
| estomac | 29 | 96 (96 - 368) |
| grêle | 13 | 520 (230 - 1306) |
| côlon | 39 | 84 (41 - 137) |
| pancréas | 36 | 132 (44 - 261) |
| poumons | 15 | 17 (5 - 39) |
| sein | 54 | 15 (8 - 27) |
| utérus | 9 | 16 (2 - 56) |
| ovaires | 21 | 27 (7 - 68) |
| col utérin | 10 | NC |

PJS : surveillance (Boardman 2002)

| Organe | méthode | début (ans) | intervalle (ans) |
|----------------|---------------|-------------|------------------|
| Estomac, côlon | endoscopies | 10 | 2 |
| Grêle | VCE | 10 | 2 |
| Sein | clin.+mammo | 20 | 2 |
| Testicule | clinique | 10 | 1 |
| Ovaire, utérus | clin+écho | 20 | 1 |
| Pancréas | écho ou eendo | 30 | 1 - 2 |

Laboratoires de diagnostic génétique du syndrome de PJ

France :

- CLICHY, hôpital Beaujon;
Diagnostic en biologie moléculaire du syndrome de PJ
Pr Michel VIDAUD
- LILLE, CHRU, Eurassanté pôle de biologie-pathologie
Mme le Dr Marie-Pierre BUISINE
- MARSEILLE Institut Paoli Calmettes, laboratoire d'oncogénétique moléculaire.
Mme le Dr Sylviane OLSCHWANG
Mr le Pr Hagay SOBOL

Source : orpha.net

Le syndrome de Peutz-Jeghers :
recommandations : R.J.
Fingerote, emedicine 2005

- Examen clinique annuel (seins, abdomen, pelvis et testicules)
- NFS
- Résection de tout polype > 5 mm
- FOGD, coloscopie et VCE / 2 ans
- Échographie pancréatique, gynéco ou des testicules 1/ ans
- Mammographie 25, 30, 35, 38 ans puis /2 ans jusqu'à 50 ans, puis 1/an
- Frottis / 3 ans, ou plus fréquent

Syndrome de Peutz Jeghers

- Conclusions :
 - les lésions du grêle doivent être détectées par VCE puis réséquées par entéroscopie à double ballon
 - la mortalité par cancer avant 60 ans est très élevée
 - le dépistage des lésions précancéreuses est primordial, et doit bien être expliqué au patient
 - la transmission aux enfants est de 50% dans la forme familiale : conseil génétique !!!

Syndrome de Peutz Jeghers

- Maladie autosomale dominante
- Globalement : 50% à 70% de cas familiaux
- Mutation STK11/LKB1 (cf : centres de diagnostic ...)
- Critères diagnostiques :
 - Certain :
 - Hamartome (histologie)
 - et au moins 2/3 signes
 - histoire familiale
 - Hyper-pigmentation des doigts et organes génitaux externes
 - Polypose de l'intestin grêle
 - Probable : 2/3 signes sans hamartome

PJS : diagnostic différentiel

- Polypose juvénile : mutation MADH4 (ex SMAD 4) et BMPR1A, mode autosomal dominant
 - PTEN : Hamartome Tumor Syndrome (PHTS)
 - Syndrome de COWDEN ()
 - Bannayan-Riley-Ruvalcaba (macrocéphalie-polypose hamartomateuse-lipomes)
 - Complexe de Carney (NAME ou LAMB syndrom).
- Pigmentation cutanée, myxomes (peau et cœur, sein); tumeurs endocrines (surrénale, hypophyse, thyroïde...); mais pas de polypose intestinale ni de mutation STK11 (rarissime)

Peutz Jeghers : risque de développer un cancer

- Entre 15 et 64 ans : 93%
- Age moyen lors du premier cancer : 42,9 ans
- 50% des malades meurent d'un cancer avant 57 ans

| Organe | Risque cumulatif entre 15 et 64 ans (%) | Risque relatif et Intervalle de confiance |
|------------|---|---|
| oesophage | 0,5 | 57 (2 - 557) |
| estomac | 29 | 96 (96 - 368) |
| grêle | 13 | 520 (230 - 1306) |
| côlon | 39 | 84 (41 - 137) |
| pancréas | 36 | 132 (44 - 261) |
| poumons | 15 | 17 (5 - 39) |
| sein | 54 | 15 (8 - 27) |
| utérus | 9 | 16 (2 - 56) |
| ovaires | 21 | 27 (7 - 68) |
| col utérin | 10 | NC |

PJS : surveillance (Boardman 2002)

| Organe | méthode | début (ans) | intervalle (ans) |
|----------------|---------------|-------------|------------------|
| Estomac, côlon | endoscopies | 10 | 2 |
| Grêle | VCE | 10 | 2 |
| Sein | clin.+mammo | 20 | 2 |
| Testicule | clinique | 10 | 1 |
| Ovaire, utérus | clin+écho | 20 | 1 |
| Pancréas | écho ou eendo | 30 | 1 - 2 |

Laboratoires de diagnostic génétique du syndrome de PJ

France :

- CLICHY, hôpital Beaujon;
Diagnostic en biologie moléculaire du syndrome de PJ
Pr Michel VIDAUD
- LILLE, CHRU, Eurassanté pôle de biologie-pathologie
Mme le Dr Marie-Pierre BUISINE
- MARSEILLE Institut Paoli Calmettes, laboratoire d'oncogénétique moléculaire.
Mme le Dr Sylviane OLSCHWANG
Mr le Pr Hagay SOBOL

Source : orpha.net

Le syndrome de Peutz-Jeghers :
recommandations : R.J.
Fingerote, emedicine 2005

- Examen clinique annuel (seins, abdomen, pelvis et testicules)
- NFS
- Résection de tout polype > 5 mm
- FOGD, coloscopie et VCE / 2 ans
- Échographie pancréatique, gynéco ou des testicules 1/ ans
- Mammographie 25, 30, 35, 38 ans puis /2 ans jusqu'à 50 ans, puis 1/an
- Frottis / 3 ans, ou plus fréquent

Syndrome de Peutz Jeghers

- Conclusions :
 - les lésions du grêle doivent être détectées par VCE puis réséquées par entéroscopie à double ballon
 - la mortalité par cancer avant 60 ans est très élevée
 - le dépistage des lésions précancéreuses est primordial, et doit bien être expliqué au patient
 - la transmission aux enfants est de 50% dans la forme familiale : conseil génétique !!!

ASPECT ENDOSCOPIQUE DES POLYPOSES INTESTINALES NON ADÉNOMATEUSES : SYNDROME DE PEUTZ JEGHERS

Professeur Christian FLORENT – Hôpital Saint-Antoine, Paris.



Les polyposes intestinales sont rares et considérées comme des maladies orphelines par l'OMS. Comme les polypes sporadiques, elles sont classées en fonction de la nature histologique des lésions de la muqueuse intestinale. On distingue donc les polyposes adénomateuses familiales (PAF) ; les polyposes hamartomateuses : syndrome de Peutz Jeghers (SPJ), syndrome de Cowden (CS) et plus rarement syndrome de Cronkhite-Canada ; et les polyposes juvéniles (PJ). Ces affections sont toutes d'origine génétiques, transmises sur un mode autosomique dominant ; donc souvent familiales, mais les néomutants sont assez fréquents (20% dans les PAF, 30 à 50% pour le SPJ, inconnue pour le CS et la PJ, compte tenu de la rareté de ces affections). À côté des lésions coliques, il faut connaître les lésions associées, digestives mais aussi extra digestives, qui conditionnent le pronostic à long terme et le risque de survenue de cancers. Un diagnostic génétique est actuellement possible dans ces affections, mais, leur disponibilité et leur sensibilité insuffisantes ne permettent pas encore de se dispenser des explorations endoscopiques dans de nombreux cas. Nous allons voir successivement les différentes formes de polyposes, en insistant sur les aspects endoscopiques et les recommandations actuelles pour le suivi des malades diagnostiqués et le dépistage de ces affections dans l'entourage et la descendance des malades.

Le syndrome de Peutz Jeghers (SPJ) ou « lentiginose péri-orificielle avec polypose viscérale » a été décrit en 1921. Il s'agit d'un syndrome d'origine génétique (à transmission autosomale dominante), lié à une mutation du gène STK11 (sérine-thréonine protéine kinase 11). Cinquante à 70% des cas observés sont familiaux. Le SPJ est 10 à 15 fois plus rare que la PAF. Son diagnostic repose sur des critères de certitude : présence d'hamartomes histologiquement confirmés et au moins 2/3 des signes suivants : histoire familiale, hyperpigmentation des doigts et organes génitaux externes, polypose de l'intestin grêle. En l'absence d'hamartome histologiquement confirmé et de 2/3 des signes précédents, le diagnostic n'est que probable. Dans les formes typiques, les symptômes apparaissent dès l'enfance (entre 7 et 10 ans) : saignements digestifs, et surtout occlusions de l'intestin grêle par invagination, entraînant souvent plusieurs interventions chirurgicales. L'évolution est marquée par l'apparition de cancers (93% entre 15 et 65 ans). Globalement 50% des malades meurent d'un cancer avant l'âge de 57 ans (tableau 1).

| Organe | Risque cumulatif entre 15 et 64 ans (%) | Risque relatif et Intervalle de confiance |
|------------|---|---|
| oesophage | 0,5 | 57 (2 - 557) |
| estomac | 29 | 96 (96 - 368) |
| grêle | 13 | 520 (230 - 1306) |
| côlon | 39 | 84 (41 - 137) |
| pancréas | 36 | 132 (44 - 261) |
| poumons | 15 | 17 (5 - 39) |
| sein | 54 | 15 (8 - 27) |
| utérus | 9 | 16 (2 - 56) |
| ovaires | 21 | 27 (7 - 68) |
| col utérin | 10 | NC |

Tableau 1 : fréquences du cancer dans le SPJ.

Recommandations :

- colique (ANAES avril 2004) : chez les malades et les membres de leur famille, réalisation d'une coloscopie avec résection de tous les « polypes » à partir de 18 ans, puis tous les 2 à 3 ans.
- Consensus international (2002) : endoscopie haute et basse dès l'âge de 10 ans et tous les 2 ans, examen de l'intestin grêle par vidéo-capsule électronique à partir de 10 ans, tous les 2 ans, examen clinique des seins annuel à partir de 20 ans et mammographie tous les 2 ans, examen clinique des testicules annuel à partir de 10 ans, examen gynécologique et échographie pelvienne tous les ans à partir de 20 ans, échographie, ou mieux écho-endoscopie du pancréas tous les 1 à 2 ans à partir de 30 ans. L'efficacité de cette surveillance en ce qui concerne la mortalité reste à démontrer. En présence de polypes de l'intestin grêle, leur résection lors d'une entéroscopie à double ballon, semble la technique de choix.

Le diagnostic différentiel du SPJ comporte les polyposes juvéniles (PJ) liées à une mutation MADH4 et els syndromes associés à une mutation du gène PTEN : syndrome de Cowden, syndrome de Bananayan-Riley-Ruvalcaba (macrocéphalie, polypose hamartomateuse et lipomes, et le complexe de Carney (qui ne comporte pas de polypose).

Le syndrome de Cowden (SC) ou syndrome des hamartomes multiples est une génodermatose rare (moins de 150 cas publiés), de transmission autosomique dominante, à forte pénétrance et à expressivité variable, décrite par la première fois en 1963. Elle associe des lésions cutané-muqueuses à type de trichilemmomes de la face, de lésions acrales kératosiques et de papillomatose, des manifestations viscérales multiples thyroïdiennes, mammaires, digestives, osseuses, neurosensorielles, vasculaires et un syndrome dysmorphique particulier.

La fréquence élevée des néoplasies dans cette maladie doit inciter à une reconnaissance précoce des symptômes et à une surveillance étroite des membres d'une famille atteinte de SC. Avec l'identification récente de mutations du gène PTEN localisé sur le chromosome 10 chez les patients atteints de SC, un diagnostic génétique précoce de la maladie paraît possible. Le test génétique est positif dans environ 80% des cas SC. Les signes cutané-muqueux sont les lésions les plus constantes et les plus spécifiques de la SC, présents dans presque 100% des cas rapportés. Les lésions extra-cutanées n'ont pas de spécificité, seul l'examen anatomo-pathologique est pathognomonique. Les lésions hamartomateuses rencontrées au cours de la SC sont de localisation thyroïdienne, mammaire, digestive et nerveuses. Les lésions thyroïdiennes, à type de goîtres, d'adénomes, de thyroïdites ou de carcinomes, représentent les manifestations les plus fréquentes après l'atteinte cutané-muqueuse et s'observent dans 67% des cas. L'atteinte mammaire, présente dans 70% des cas chez la femme, à type d'adénocarcinome dans 30% des cas. Tout le tube digestif peut être intéressé (70 à 85% des cas documentés). La polypose digestive est la manifestation la plus constante, les polypes étant le plus souvent asymptomatiques. Tous les types histologiques ont été décrits : polypes juvéniles, polypes inflammatoires et polypes hyperplasiques mais le plus souvent, il s'agit de polypes hamartomateux dont le risque de transformation est quasi nul. Les autres lésions décrites sont les cancers digestifs et l'acanthose oesophagienne glycogénique. Cette dernière lésion, si elle est retrouvée associée à une polypose gastro-intestinale bénigne, peut être considérée comme pathognomonique de la SC. Les autres atteintes viscérales sont variées et multiples: urogénitales, cardio-vasculaires, neurochirurgicales, psychiatriques, oculaires, stomatologiques, hématologiques et dysmorphiques. La SC prédispose également à l'apparition de cancers viscéraux multiples. L'origine génétique de la SC excluant tout traitement étiologique, seuls les traitements symptomatiques et préventifs de cette affection peuvent être envisagés. Les rétinoïdes par voie générale ont montré une action préventive sur l'apparition de nouvelles lésions, en particulier cutanées, mais aussi viscérales.

La Polypose Juvénile (PJ) est rare, elle est également de transmission autosomale dominante. Elle se manifeste le plus souvent dans l'adolescence par des saignements coliques ou une anémie par carence martiale. Le diagnostic repose alors sur la coloscopie. Dans certains cas, la coloproctectomie peut être retardée (évitée ???) par la réalisation de polypectomies multiples.

Conclusions : les polyposes intestinales non adénomateuses ne sont pas fréquentes, mais posent de gros problèmes de prise en charge et de dépistage. Dans un avenir proche, les tests génétiques permettront sans doute de réduire le nombre d'examen endoscopique chez les descendants et collatéraux des malades atteints de polypose. La Vidéo-Capsule électronique est la technique de choix pour la surveillance de l'intestin grêle dans le syndrome de Peutz Jeghers. L'entéroscopie à double ballon devrait, dans cette affection, devenir la méthode thérapeutique de référence des atteintes du grêle, après dépistage des lésions par capsule.