

Actualités sur les polyposes



Emmanuel Mas, Jérôme Viala, 14 mai 2019

Introduction

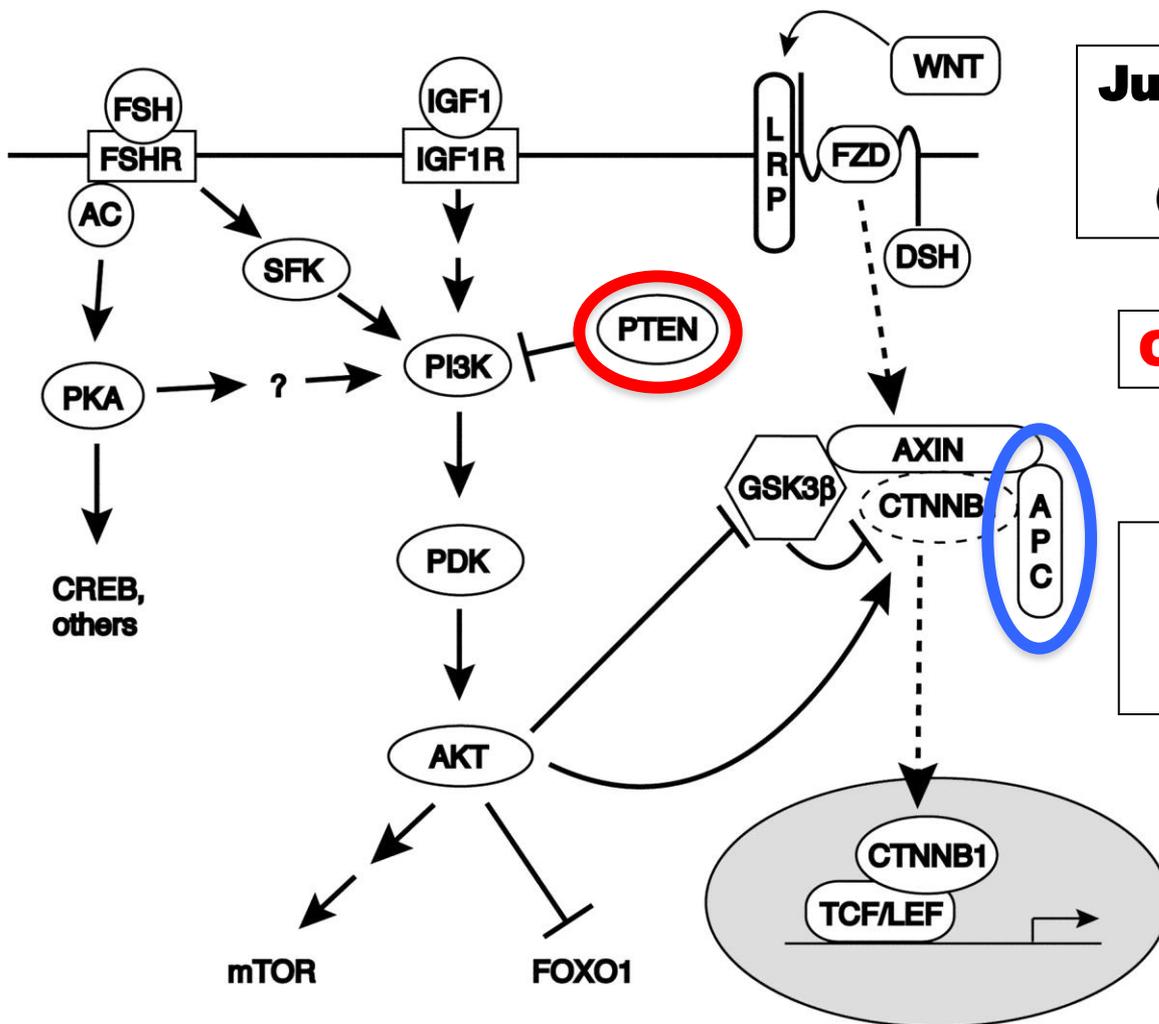
- Reco ESPGHAN

JPGN • Volume 68, Number 3, March 2019

- PAF, Peutz-Jeghers, polypose juvénile syndromique
- Cas clinique polypose juvénile infantile



Polyposes intestinales



Juvenile polyposis syndrome

(SMAD4, BMPR1A)



Cowden syndrome

Familial adenomatous polyposis



Peutz-Jeghers syndrome
(STK11)



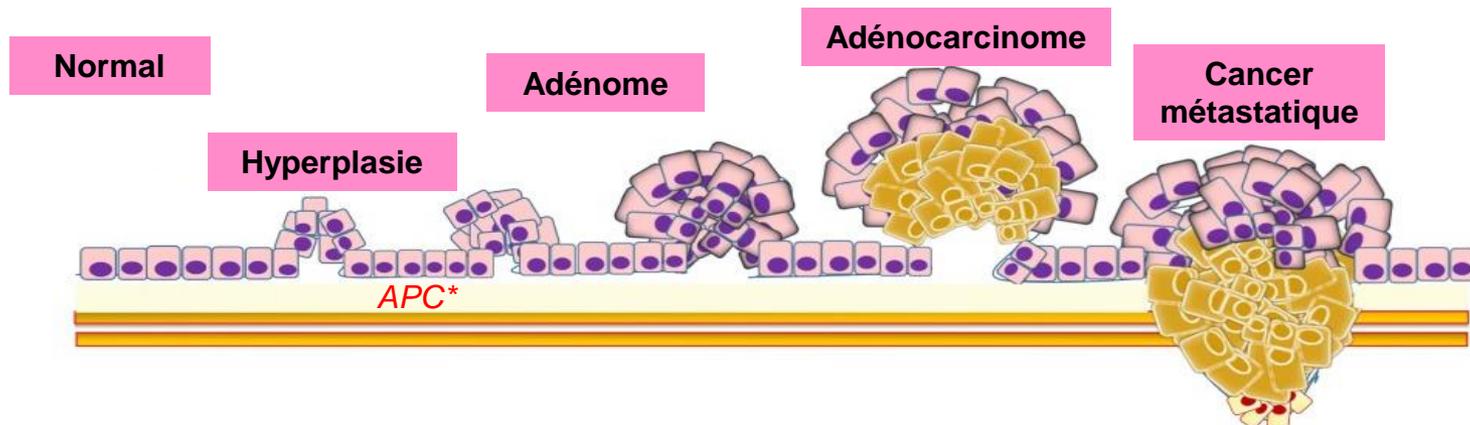
Schematic representation of cross talk between PKA, PI3K/AKT and WNT/CTNNB1 intracellular signaling pathways. Laguë M et al. Carcinogenesis 2008;29:2062-2072

Management of Familial Adenomatous Polyposis in Children and Adolescents: Position Paper From the ESPGHAN Polyposis Working Group

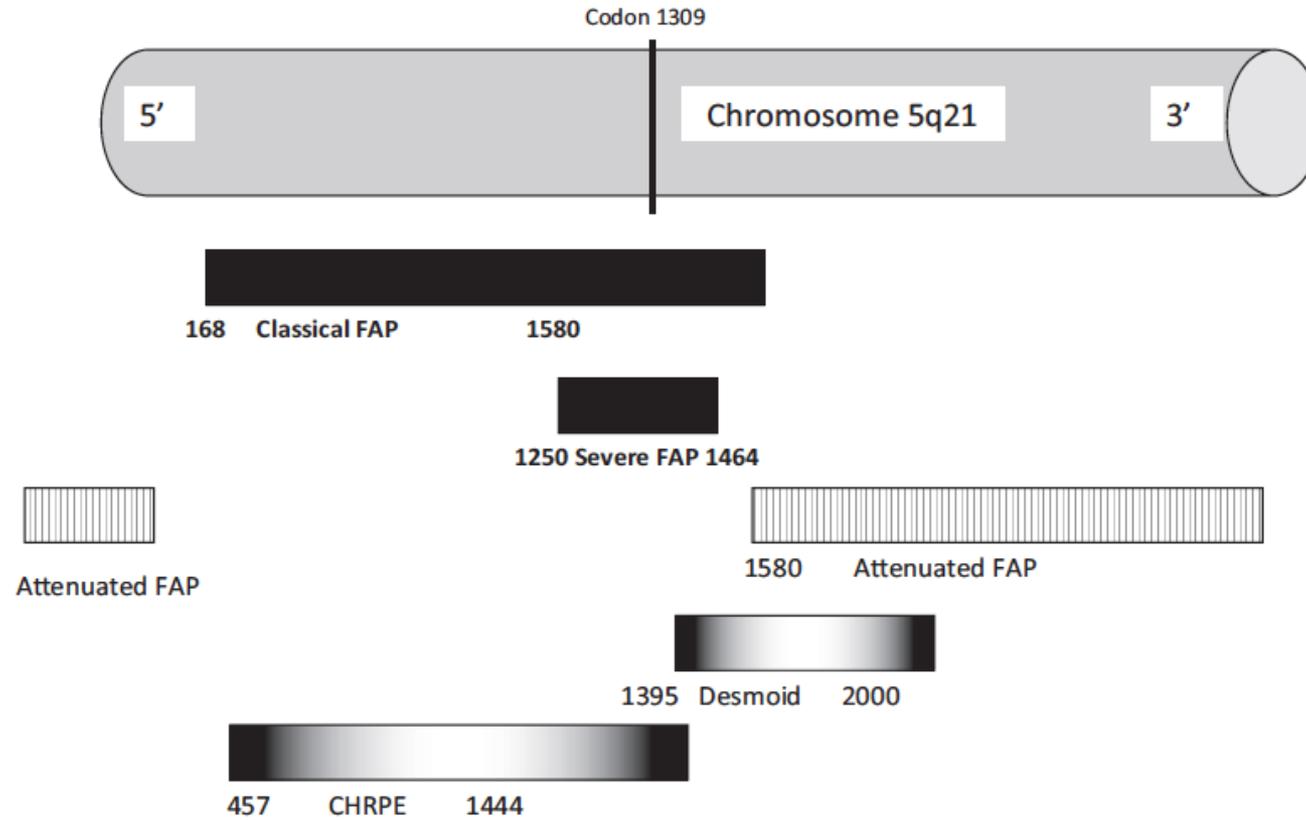
**Warren Hyer, †Shlomi Cohen, ‡Thomas Attard, §Victor Vila-Miravet, ||Corina Pienar,
¶Marcus Auth, #Seth Septer, *Jackie Hawkins, **Carol Durno, and *Andrew Latchford*

Génétique

- 1-3/10000 naissances
- Gène *APC*, transmission AD
- 20-30% de mutation *de novo*
- **100% de cancer colorectal à 40 ans**



Gène APC



= corrélation génotype/phénotype partielle

Prise en charge (Genmad)

- **Dépistage :**
 - à partir de 12-15 ans
 - coloscopie totale, indigo-carmin
 - 6 biopsies/segment

- **Colectomie :**
 - vers 20 ans
 - plus tôt :
 - polypes profus (mutations sévères)
 - dysplasie de haut grade
 - polype > 15 mm ou ulcéré

Prise en charge (Genmad)

- **Duodénum :**
 - OGD lors de la 1^{ère} coloscopie
 - Avec duodénoscope avant 25 ans
- **Thyroïde :**
 - Palpation annuelle \pm echo et avis spécialisé
- **Tumeurs desmoïdes :**
 - pas de reco, examen abdo annuel \pm echo
- Hépatoblastome (< 2,5 ans)
- Médulloblastomes (adultes jeunes)

Recommandations ESPGHAN

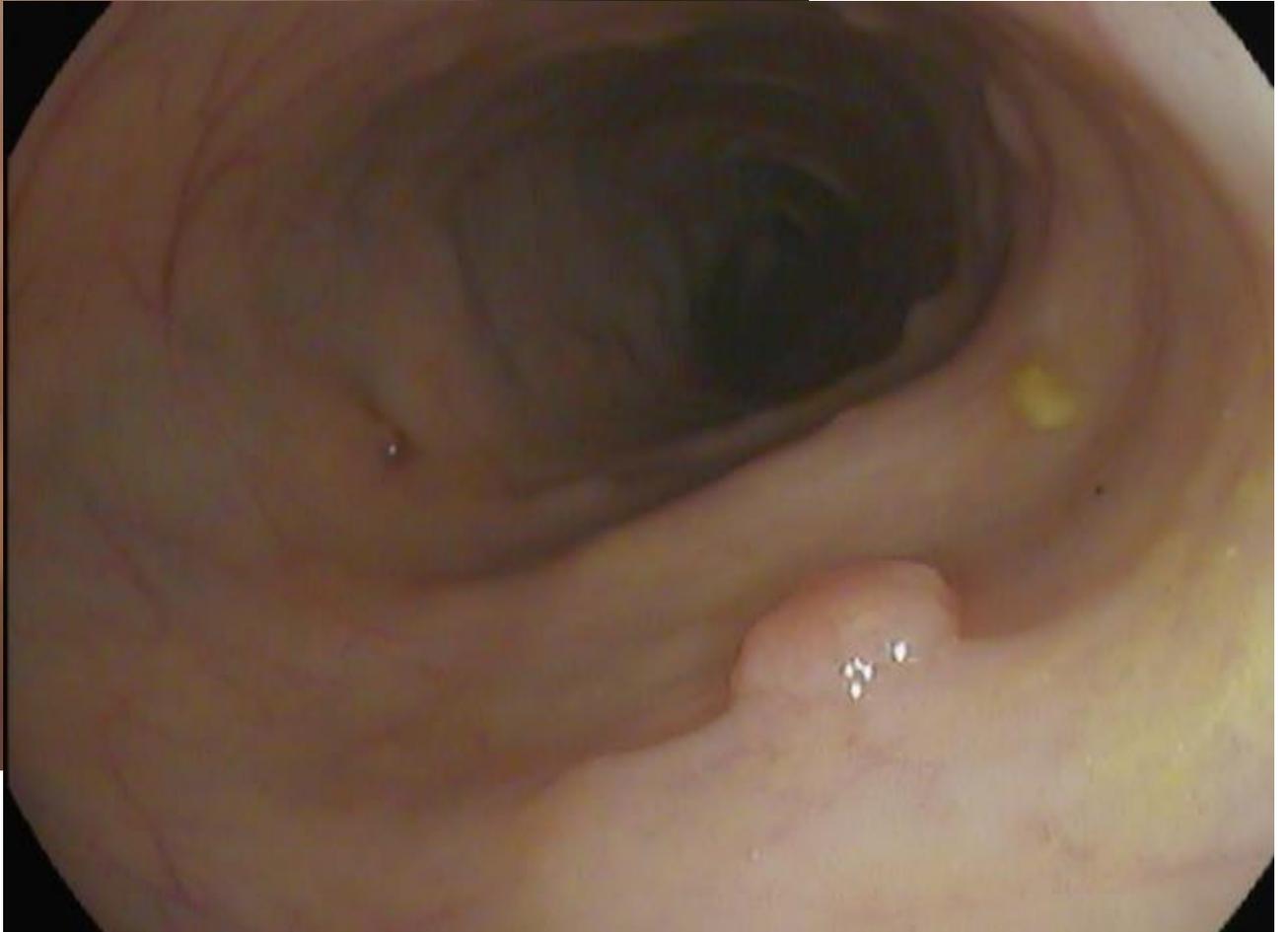
- **Dépistage génétique :**
 - à partir de 12-14 ans
 - Plus tôt : clinique + (rectorragies, codon 1309)
- **Interprétation selon contexte :**
 - Mutation familiale connue retrouvée => PAF...
... coloscopie
 - Adénomes => PAF

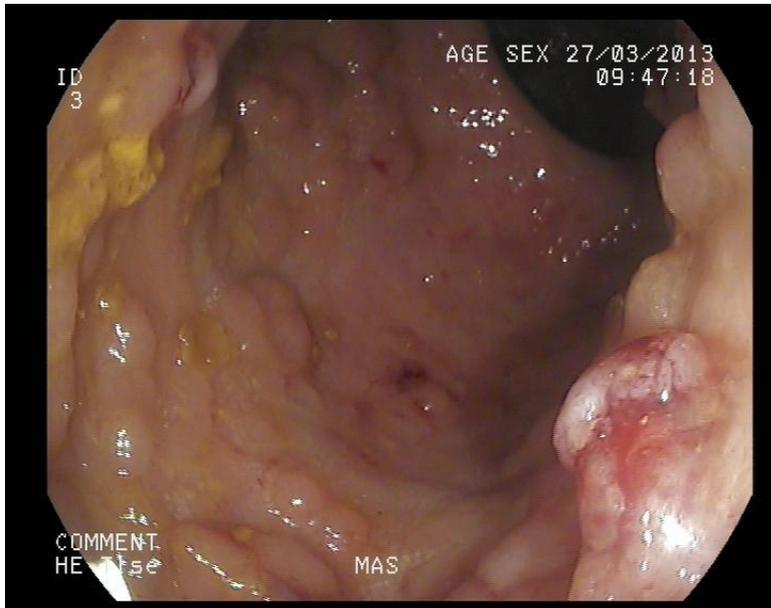
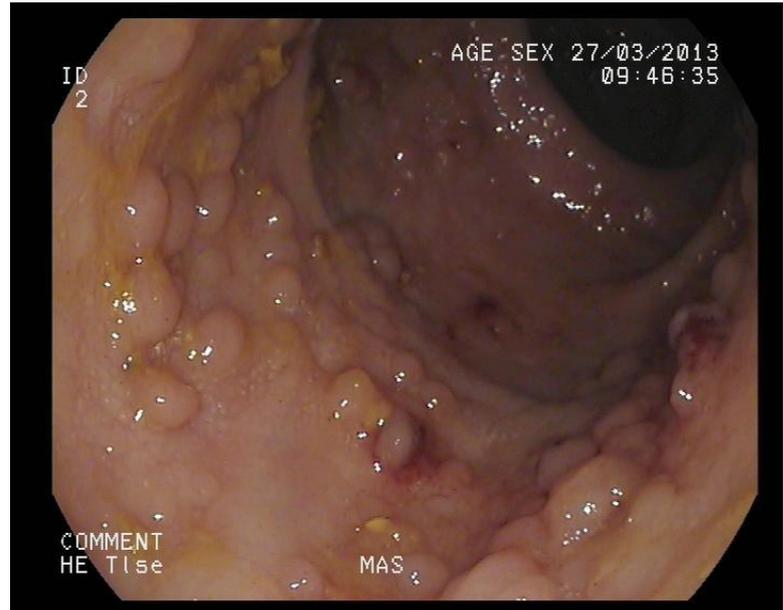
Recommandations ESPGHAN

- **Coloscopie (avec coloration) :**
 - à partir de 12-14 ans, après résultat génétique
 - avant si symptômes
 - intervalles à adapter au phénotype colique : 1-3 ans
 - ex : 3 ans si < 50 adénomes < 2 mm

- **Risque de cancer = 0,2%**
 - Ulcéré
 - saignement
 - > 10 mm







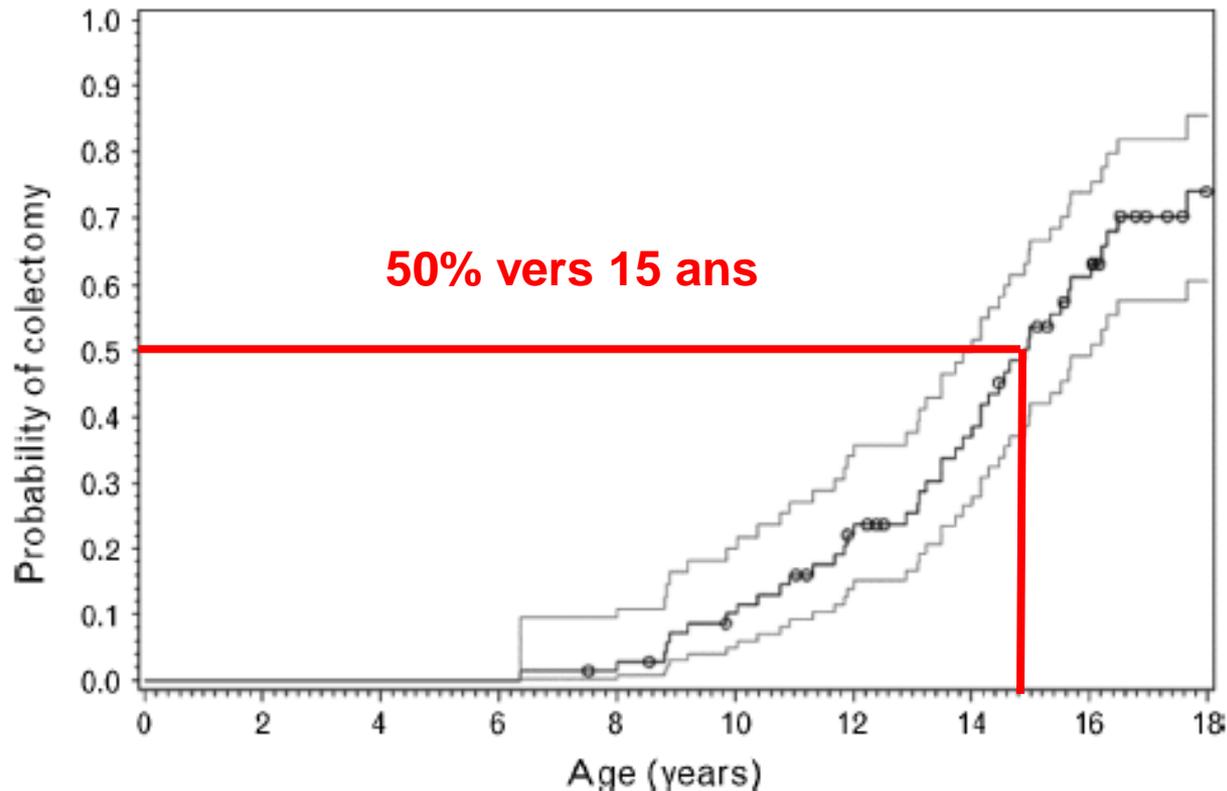
Risque de cancer

- **Munck :**
 - 14 cas avant 20 ans
 - le plus jeune = 9 ans

- **Vasen (> 1000 patients < 20 ans) :**
 - 0-10 ans = 0%
 - 11-15 ans = 0,2%
 - 16-20 ans = 1,3%

Evaluation of Guidelines for Management of Familial Adenomatous Polyposis in a Multicenter Pediatric Cohort

*Anne Munck, *JPGN* • Volume 53, Number 3, September 2011



Colectomie, à quel âge ?

Recommandations ESPGHAN

- **Biopsies/polypectomies = ciblées** (ulcérés, saignement, > 10 mm)
- **Colectomie :**
 - Nécessaire pour empêcher la survenue du CCR, centres expérimentés
 - **Moment ?**
 - Nombre de polypes = tapis, > 500 polypes de 2 mm
 - Type d'adénomes = nombreux > 10 mm, dysplasie de haut grade Contexte personnel, social, pédagogique
 - **Type d'anastomose : iléo-anale, iléorectale**
 - Phénotype (rectal), génotype (desmoïde) et discrétion du chirurgien
 - Suivi ultérieur : 6 mois – 1 an

Recommandations ESPGHAN

- OGD = pas avant 25 ans
- Pas de dépistage des hépatoblastomes chez PAF
- Pas de recherche de PAF si hépatoblastome (*APC*, coloscopie)
- Hypertrophie congénitale pigmentaire de la rétine : recherche de PAF si atypique

Recommandations ESPGHAN

- Tumeurs desmoides :
 - Sporadiques ++ (10% PAF)
 - Génétique = β -caténine (screening PAF si négatif)
- Pas de chimioprophylaxie (AINS)
- Registre national

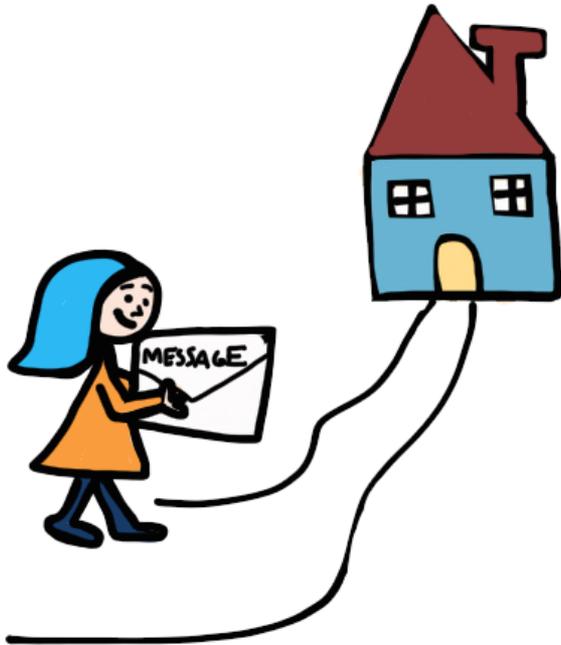
Recommendations ESPGHAN

TABLE 1. Extracolonic manifestation of familial adenomatous polyposis

Site	Examples
Bone	Osteomas, mandibular, and maxillary (50%–90%) Exostosis Sclerosis
Dental abnormalities	Impacted or supernumerary teeth Unerupted teeth (11%–27%)
Connective tissue	Desmoid tumours (10%–30%) Excessive intra abdominal adhesions Fibroma Subcutaneous cysts
Eyes	Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium
CNS	Glioblastomas, eg, Turcot syndrome
Adenomas	Stomach Duodenum Small intestine Adrenal cortex (7%–13%) Thyroid gland
Carcinomas	Thyroid gland (2%–3%) Adrenal gland
Liver	Hepatoblastoma (<1%)

CNS = central nervous system.

Recommandations ESPGHAN



- Niveau des recommandations souvent faible (sauf génétique et chémoprévention)
- Evidence : légère à modérée
- 1^{er} avis d'experts pédiatriques

Polypose juvénile infantile

- Grande délétion ≠ 30 gènes (PTEN, BMPR1A)
- 2 publications (case-series) :
 - Complications
 - Mortalité précoce

Sustainable Positive Response
to Sirolimus in Juvenile
Polyposis of Infancy

JPGN • Volume 68, Number 2, February 2019

Variable phenotypes associated with 10q23 microdeletions involving the *PTEN* and *BMPR1A* genes

Clin Genet 2008; 74: 145–154

Table 1. Previous reports on eight patients with infantile juvenile polyposis

M/F	Juvenile polyposis			Other clinical signs				Treatment and follow-up		
	U/L	D/E	Age at onset	Macr	Dysm	Retard	Others	Surgery	Follow-up	Reference
M	+/+ ^a	+	4 months					Polypectomies	Died at 6 months	(4)
M	+/+	+	9 months	+	–	+	Alopecia, clubbing, hepatosplenomegaly and hypotonia	Subtotal colectomy	Died at 16 months	(5)
M	+/+	+	6 weeks				Hepatomegaly	Laparotomies	Died at 16 months	(6)
M	+/+	+	3 months	+		+		Laparotomies	Died at 18 months	(7)
M	+/+		9 months	–				Colectomy	Polyps at 16 years	(8)
F	+/+	+	1 month			+	Clubbing, heart defect and hepatomegaly	Colectomy	Died at 22 months	(9)
M	+/+	+	6 months	+			Alopecia, clubbing, hepatomegaly and hypotonia	Ileostomy	Died at 16 months	(10)
M	-/+	+	13 months	+				Laparotomy	Recovered	(11)

D/E, (bloody) diarrhea and/or protein-losing enteropathy; Dysm, facial dysmorphism; F, female; M, male; Macr, macrocephaly; Retard, psychomotor retardation; U/L, juvenile polyposis in upper/lower gastrointestinal tract.

^aHistological type of polyps not clearly described.

Histoire clinique

- Fille, née 04/05/2006
- Grossesse : macrocéphalie
- Néonatalogie : suspicion syndrome de Sotos
- 2008 (2 ans) : rectorragies => nombreux polypes coliques jusqu'à 3 cm de diamètre
 - = Polypose juvénile infantile**
- Symptômes extra-digestifs : macrocéphalie (+5 DS), retard psychomoteur, hypotonie

Histoire clinique

- Confirmation génétique
- Coloscopies itératives : 30 à 50 polypes coliques++ mais aussi estomac et grêle
- RSP, anémie et entéropathie exsudative
- Perforation en 2012 (5 ans)

Prise en charge

- Staff multi-disciplinaire => inhibiteur mTOR (rapamycine)
- Amélioration clinique
- Correction de l'anémie et de l'hypoprotidémie

Avant TT



Après 1 an TT

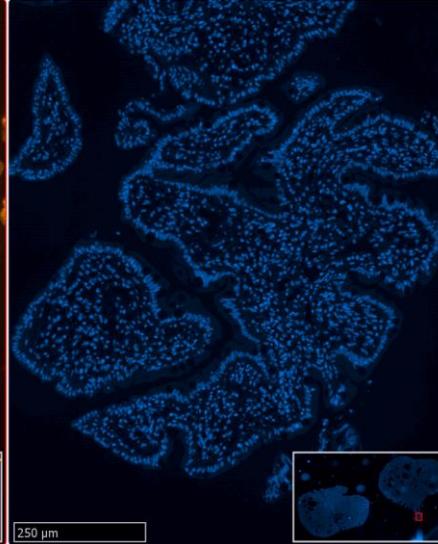
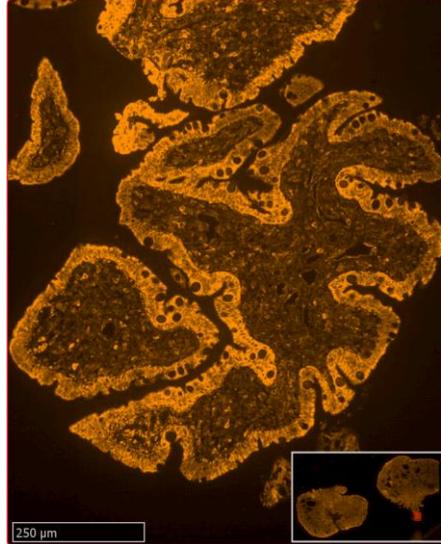


Après 3 an TT



Immunomarquage protéine phospho-S6 ribosomale

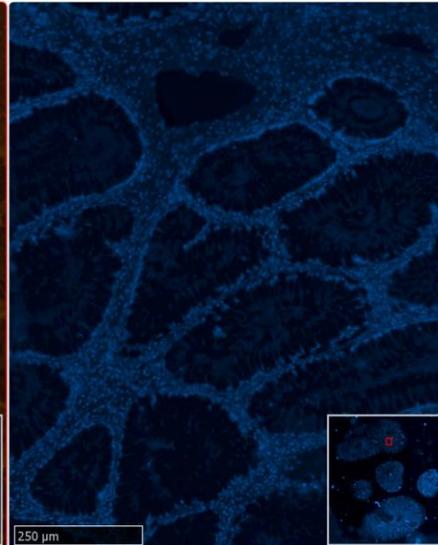
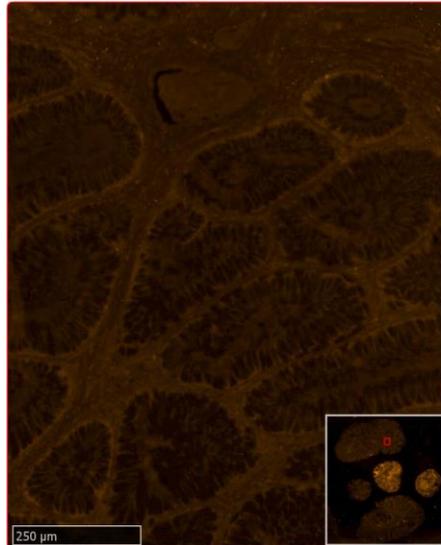
Pré-traitement



phospho-S6

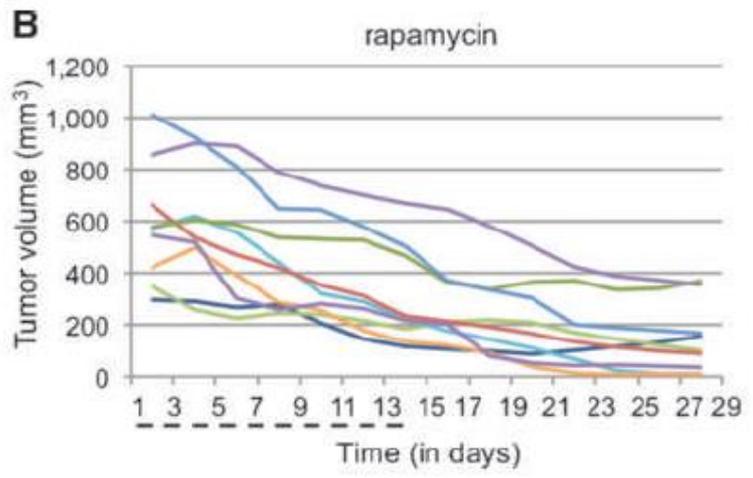
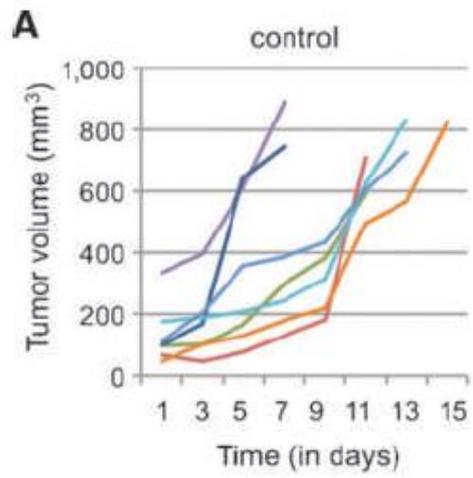
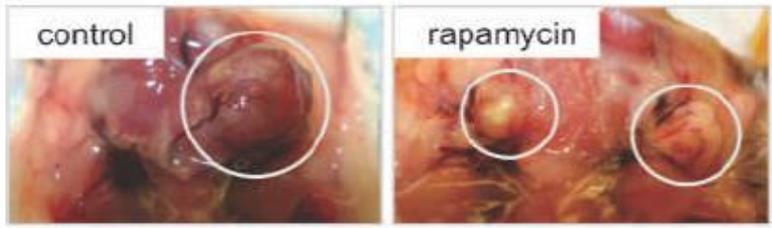
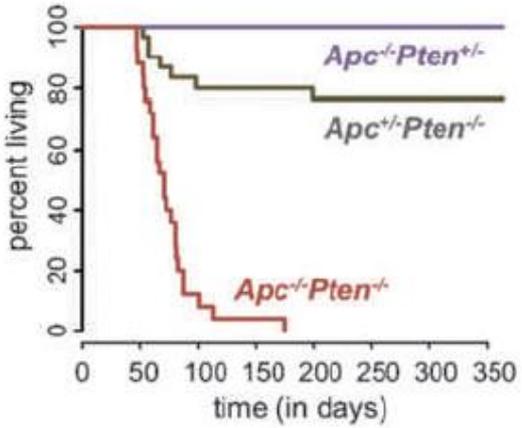
DAPI

Post-traitement



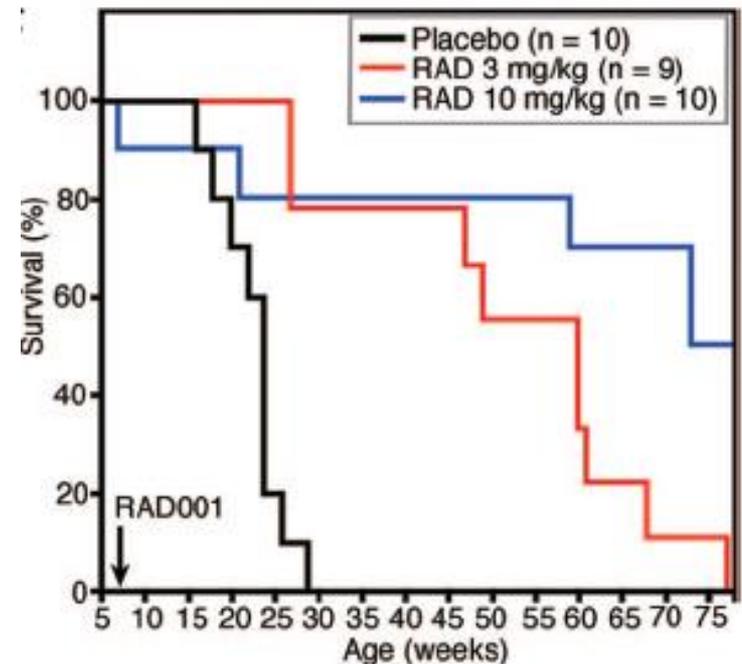
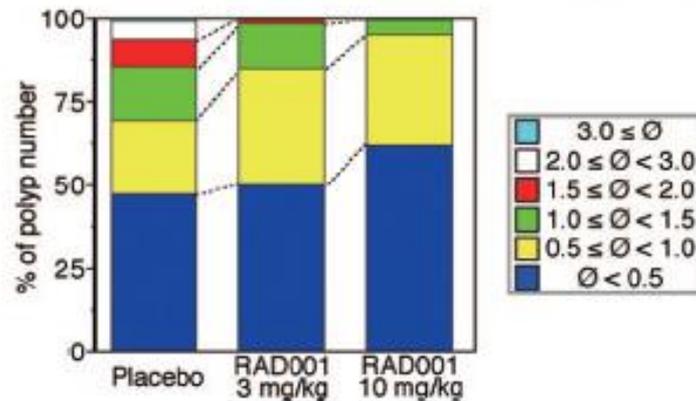
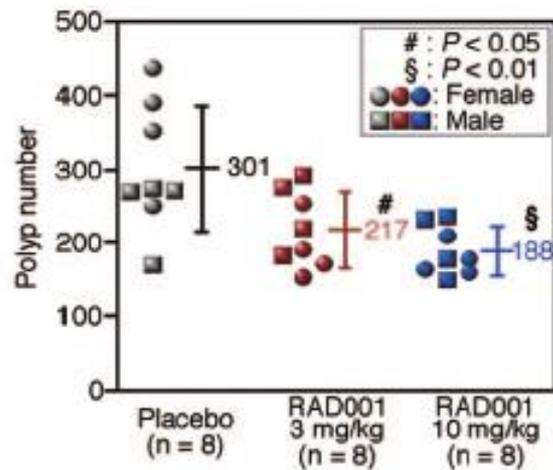
Mammalian Target of Rapamycin–Dependent Acinar Cell Neoplasia after Inactivation of *Apc* and *Pten* in the Mouse Salivary Gland: Implications for Human Acinic Cell Carcinoma

Cancer Res 70(22); 9143–52. ©2010



Inhibition of the mTORC1 pathway suppresses intestinal polyp formation and reduces mortality in *Apc*^{Δ716} mice

13544–13549 | PNAS | September 9, 2008 | vol. 105 | no. 36



Conclusion

=> Intérêt du sirolimus dans certaines polyposes

