

Polyposes gastro-intestinales chez l'enfant

Polypose adénomateuse familiale

- Génétique: 5q21 **Groden Cell 1991**

Gène APC (adenomatous polyposis coli)

Gène « suppresseur » de tumeur.

17 exons (8500 nucléotides) + 4 exons en amont du 1.

Exon 15: 3/4 des nucléotides. Majorité des mutations.

- **Corrélations génotypes-phénotypes:**

PAF atténuée: mutation < codon 168 et >1578

PAF « classique »: sans lésions rétiniennes: 168 - 311

avec lésions rétiniennes: 311- 1309

Syndrome de Gardner: 1309 - 1495 (rétine) 1445 - 1578 (os)

Syndrome de Turcot: 215 - 1693

Modalités de diagnostic

- Incidence : 1/10 000 . 25% de cas sporadiques.
- Cas familiaux: étude génétique
- Signes digestifs (révélateurs)

Rectorragies. Anémie. Diarrhée.

Douleurs abdominales (fortuit)



Découverte d'un polype adénomateux chez l'enfant
= suspicion de PAF. Bilan endoscopique complété.

- Signes extradiigestifs (cf)

Evaluation of Guidelines for management of FAP

A Munck et al. JPGN 2011; 53: 296-302

- 34G/36F
- PAF familiale: 66 (94%)
 - Asymptomatique: 47 (71%)
 - Symptômes + ATCD: 12 (18%)
 - Symptômes: 7 (10%)
- PAF de novo: 4
 - Symptômes: 4/4

Is colonoscopy necessary in children suspected of having colonic polyps ?

HJ Lee et al. Gut Liver 2010; 4: 326-31

- Etude rétrospective. 1998-2009. 76 enfants
- 46 G , 30 F. 8,5 ANS
- **Rectorragies (66)**, diarrhée (8), prolapsus du polype (4)...
- 6 LB et 17: Recto-sigmoidoscopie
- 23 + 53: Coloscopie

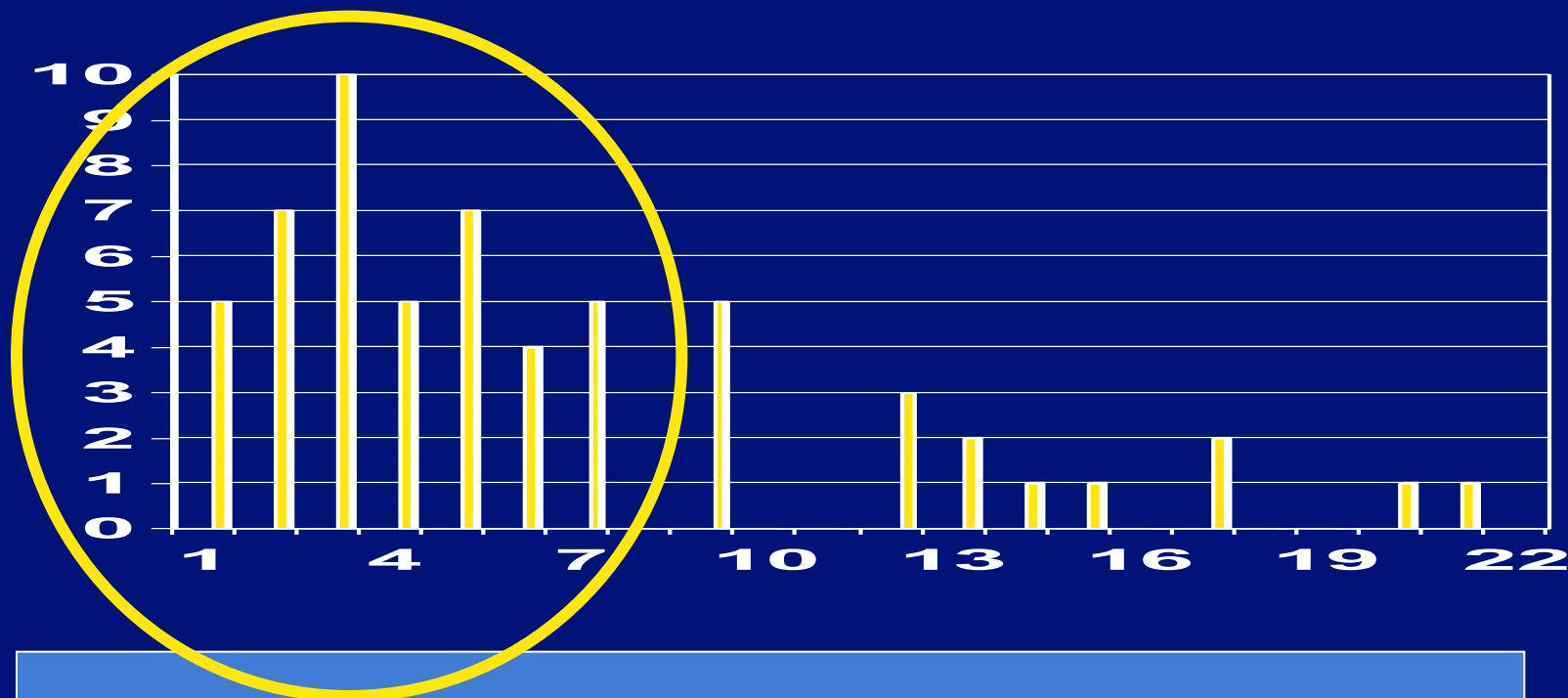
• Résultats: **Polype juvénile** **58**

97% unique; 92% rectosigmoidien



	PAF	PJ Sd	
J		2	11
vilieux	1		4

Distribution de l'âge des patients avec polype juvénile (38G/20F)



Coloscopie courte (sous NO) en première intention

Si polype: AG pour coloscopie et polypectomie

+ Anatomopathologie ++++

Si normale: attendre une récurrence pour décider d'une exploration complète ?

Manifestations extracoliques et PAF

- Os Ostéomes (mâchoires) - Exostoses
- Dents Surnuméraires - Incluses
- Tissu conjonctif Tumeurs desmoides. Fibromes.
 Brides péritonéales
- Œil Hypertrophie congénitale de
 l' épithélium pigmentaire rétinien (HCPRE)
- SNC Glioblastome
- Adénomes Estomac - duodénum - grêle
 Surrénale - thyroïde
- Carcinomes Thyroïde - surrénale
- Foie Hépatoblastome (< 5 ans)

Guidelines for the clinical management of FAP

HFA Vasen et al GUT 2008; 57: 704-713

- Le risque de découverte d'un cancer colorectal **augmente avec l'âge**.
- Le sur-risque de cancer colorectal pour les patients porteurs de PAF par rapport à la population générale est **net à partir de 20 ans**.
- L'aspect de la polypose colique, c'est-à-dire **le nombre et la taille des polypes**, est un critère important dans la **décision chirurgicale**.
- Le dépistage endoscopique des polypes colorectaux **détermine la date de la chirurgie** prophylactique.
- La **prise en compte du génotype** pour déterminer l'âge de la chirurgie prophylactique n'est **pas validée**.

PAF et Cancer ColoRectal < 20 ans

Pays	Nb total de CCR	0-10 a	11-15 a	16-20 a
Pays bas	106	0	1	1
Danemark	190	0	0	3
Allemagne	524	0	1	7
St Mark' s	96	0	0	3
Finlande	157	0	0	1
Total	1073	0	2 (0,2%)	15 (1,3%)

Protocole de surveillance endoscopique des PAF

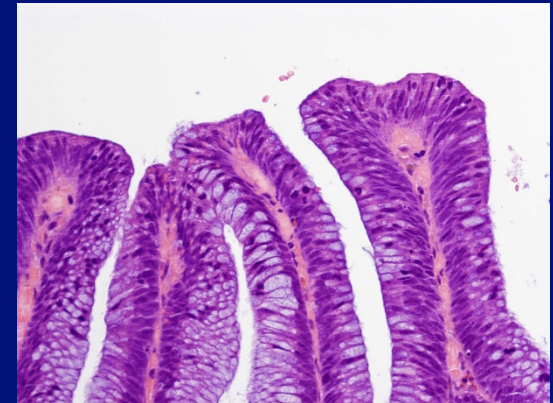
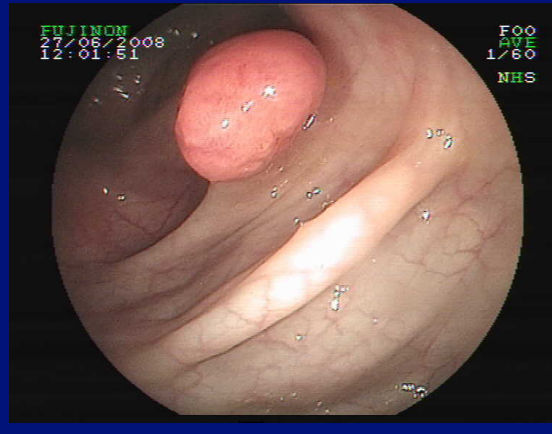
	Type d'examen	Age de début	Intervalle
PAF « classique »	Sigmoidoscopie *	10-12 ans	2 ans *
PAF « atténuée »	Coloscopie	18-20 ans	2 ans *

* : coloscopie annuelle après apparition des polypes et jusqu' à la colectomie

HUGO: Mutation
c.3183-3187delACAAA
Codon 1061

1^{ère} Sigmoido à 12 ans:
3 polypes rectaux
sessiles
1 polype pédiculé (cf)

1^{ère} coloscopie à 12 ans:
18 polypes réséqués



Dysplasie de haut grade +++
Colectomie et AIA en J à 13 ans (160 cm / 51 kg)

Evaluation of Guidelines for management of FAP

A Munck et al. JPGN 2011; 53: 296-302

Colon histopathology data – 42 prophylactic colectomy

- Coloscopie préopératoire (41)
 - Cancer invasif: 0
 - Dysplasie de haut grade: 3
 - Dysplasie de bas grade: 38
- Pièces de colectomie (36)
 - Cancer invasif: 1
 - Dysplasie de haut grade: 4
 - Dysplasie de bas grade: 31

The impact of screening and genetic registration on mortality and colorectal cancer incidence in FAP.

Mallinson EK et al. GUT 2010; 59: 1378-82

- Registre des polyposes de Manchester (353 cas)
- Survie comparée selon diagnostic: 20 ans précédant (80) et 20 ans après le début du registre (273)
- Amélioration de la survie par:
 - Le dépistage: 70.4 vs 57.8 ans ($p < 0.001$)
 - Le registre: 69.6 vs 58.1 ans ($p < 0.007$)
- Incidence du cancer:
 - 43.5% vs 3.8% avec screening familial
 - 28.7% vs 14% dans le registre

Evaluation of 28 y of surgical TT of children and young adults with FAP. *A Booij et al. J Pediatr Surg 2010; 45: 525-532*

Etude rétrospective: 43 cas, 19 H 24F, 1977-2005

Age 1 ^{er} colo	14 (2-25)
ATCD familiaux	37
Adenomes dès le 1 ^{er} examen	34
Age de 1 ^{ère} présence des adénomes	15 (2-25)
< 10 ans: 4; 10-12 ans: 3; 12-15 ans:12	
Décision chirurgicale dès la 1^{ère} coloscopie	21
Age de la première intervention	17 (7-25)
Délai entre coloscopie et chirurgie: 31m (1-162)	

	AIR (34) (14/20)	AIA réservoir (9) (5/4)
Age 1 ^{ère} colo	14 (6-25)	14 (2-23)
< 10 adénomes	12	0
> 10 adénomes	19	8
Age chirurgie	16 (7-25)	19 (15-24)
Dysplasie bs grade	27	7
Dysplasie Ht grade	3	1
AdenoK	1	1 (in situ)
Durée Hospit	16 (9-39)	12 (9-17)



7 résections rectales en second temps: 3 adenoK, 2 décès

Evaluation of 28 y of surgical TT of children and young adults with FAP. *A Booij et al. J Pediatr Surg 2010; 45: 525-532*

Evolution fonctionnelle	AIR (23)	AIA (12)
Selles /j	4 (4) (2-9)	7 (5) (2-23)
Selles N	0 (0) (0-3)	1 (1) (0-3)
Continence	14	6
Inc. modérée	4	2
Inc. sévère	3	3
Protection J N	1	3
Altération QV	2	2

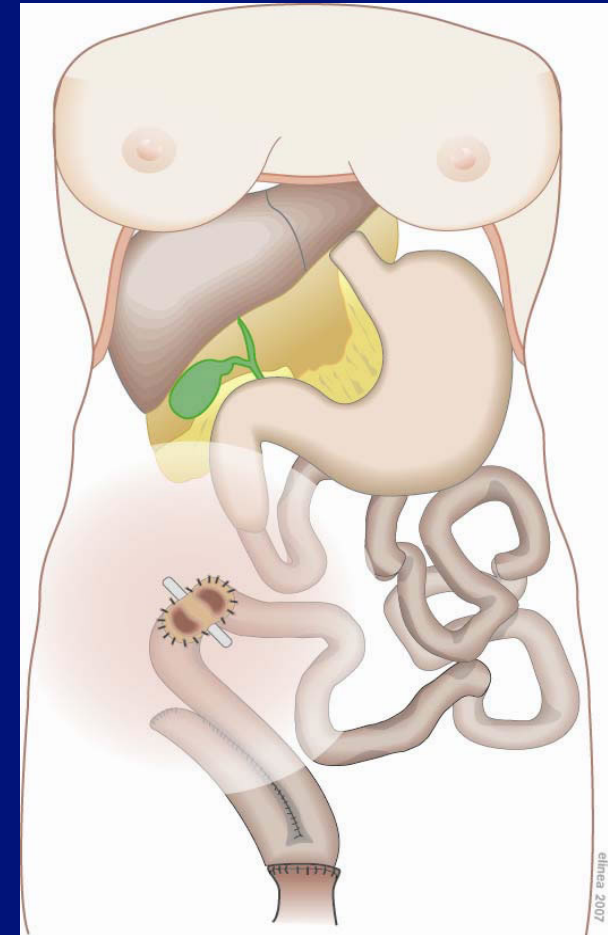
Sexualité Fertilité	AIR (28)	AIA (9)
Incontinence U	0	0
Dysparéunie	3	1
Tb érection	0	0
Ejaculation R	1	0
E Grossesse	9	0
Grossesse	8	
TT fertilité	2	

Evaluation of Guidelines for management of FAP

A Munck et al. JPGN 2011; 53: 296-302

Complications post-opératoires

	AIR (6)	AIA (37)
Complications précoces	3	17
Abcès	0	5
Sd occlusif	3	4
Lâchage anastomose	0	3
Septicémie	0	2
Sténose anale	0	1
Incontinence J/N	0	1/1
Prescriptions médic.	0	14



Protocole de surveillance endoscopique des PAF

	Type d'examen	Age de début	Intervalle
Colon	Sigmoidoscopie *	10-12 ans	1-2 ans
Estomac Duodénum	Endoscopie OGD	20-25 ans	1-3 ans
Grêle	Transit, IRM, VCE, EDB ???	Symptôme	???
«Réservoir»	Rectoscopie	Après AIR	1 an

* : coloscopie annuelle après apparition des polypes et jusqu' à la colectomie

Polypose de Peutz Jeghers

- Génétique: 19p13.3 **Gène LKB1/STK11**
(Westerman Hum mutat 1999, Boardman Hum mutat 2000)

Mutations identifiées: 60% à 80% des cas.

Formes sporadiques ou familiales

- Clinique: 1/10 000 à 1/200 000 naissances
- Anomalie de la pigmentation (lentiginose)
- Polypose à prédominance grêle, précoce
- Risque de néoplasies

Critères diagnostiques (hors génétique)

- Certain
 - Hamartome
 - Au moins 2/3 signes
 - Histoire familiale
 - Lentiginose labiale de la muqueuse buccale, sphère anale et des doigts
 - Polypose intestin grêle
- Probable : 2/3 signes

Polypose digestive (grêle)
Autres localisations:
vésicule biliaire, nez,
bronche, uretère



Illustration of the identical twins reported
by Connor as rendered by Sir Jonathan
Hutchinson's artist.

Connor *Lancet* (1895;2:1169)
Illustration in *Arch of Surgery*
(London 7:290,1896).



S Gastineau et al Acta endoscopica 2011

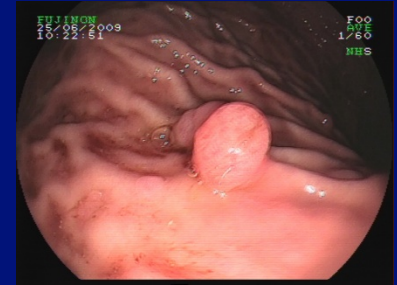
Etude retrospective. 25 enfants

Age médian diagnostic 8,2 ans (2,3 à 15,1 ans). Suivi médian 4,6 ans
Antécédents familiaux 10 cas (40%). 16/18 études génétiques + (6 de novo)
19 cas de polypes (76%)

Médianes	Circ. Dg.	Âge	1 ^{er} signe clinique	Âge	Au cours du suivi	Âge 1 ^{er} épisode
IIA	13	7,7	10	8,1	15 enfants (23 épisodes)	8,9
Douleurs	1	9	6	9,7	16	12,3
Rectorragies	2	(2,3-13,1)	2	13,1 et 13,8	4	13,4
Sub-occlusion	0		1	6,8	6	8,9
Anémie	0		2	2,3 et 9,5	6	7,3
Lentiginose	5	7,7			23	
Dépistage	3	11,7				

- Polypose digestive à prédominance grêle, précoce:

- **Invagination** (parfois précoce (< 5 ans), révélatrice, et nécessité de résection)
- Saignement, anémie



- **Quid de l'exploration du grêle ?:**

- Imagerie: transit opaque, IRM
- Vidéocapsule



- **Quel traitement ? Préventif ? pour éviter IIA et résection grêle**

Entéroscopie double ballon et/ou traitement combiné chirurgical et endoscopique ?



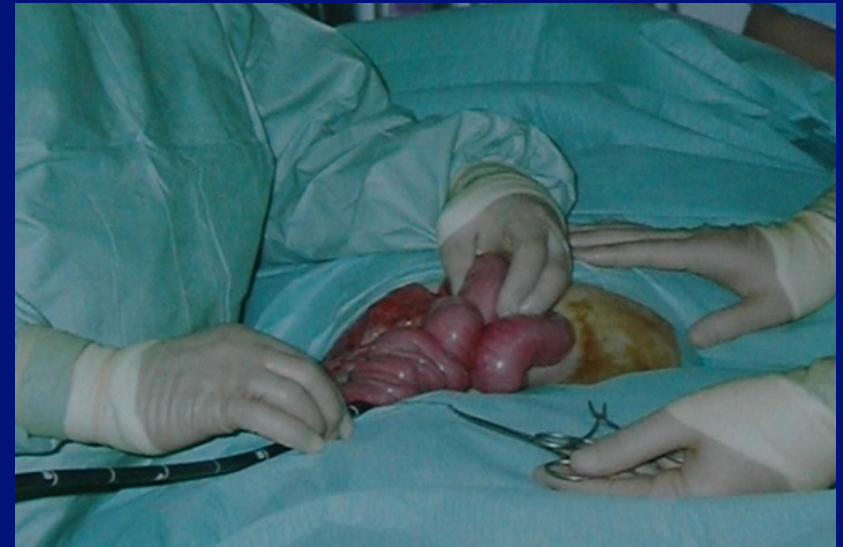
Feasibility and diagnostic utility of video capsule endoscopy for the detection of small bowel polyps in patients with hereditary polyposis syndromes.

Schulmann K and al. Am J Gastroenterol. **2005**

- 40 patients (29 PAF, **11 PJS**)
- 76% des patients PAF avec adénomes duodénaux (21) avaient adénomes dans le jéjunum proximal, détectés par VCE and PE (push-enteroscopy)
- **VCE: polypes chez 10 / 11 patients PJS,** taux supérieur à toutes les autres méthodes.

Traitement combiné chirurgical et endoscopique

- 2000
- Taira. Surg Laparosc Endosc
- Lin. Surg Endosc
- Penazzio. Gastrointest Endosc



- Procédure combinée indiscutable si tt chirurgical pour IIA (disponibilité combinée, possibilité de différer l'intervention ?)
- Décision « à froid » sur imagerie ?

Entéroscopie double ballon

- Cas cliniques ou séries limitées dans PJS
 - N Ohmiya et al *Gastrointestinal endosc* 2005
 - Y Matsumoto et al *Dig Dis Sci* 2006
- Utilisable à partir de 12-14 ans
- Cas rapportés au cours d'IIA chez l'adulte (réduction de l'invagination puis exérèse)
 - Y Miura et al *Gastrointestinal endosc* 2010
 - SJ Choi et al *DIG Dis Sci* 2010
- Pas de données sur l'effet préventif à long terme sur les IIA, les résections, les cancers du grêle

	Entéroscopie peropératoire	Endoscopie Double ballon
Avantages	Exérèse de tous les polypes en un seul examen	Séjour plus court
	Collaboration GE / Chirurgien	Bien tolérée
	Plus rapide pour l'endoscopiste	Moins invasif
Inconvénients	Laparotomie	Durée de la procédure
	Risques d'adhérences	Risques d'échec (adhérences)
	Convalescence plus longue	Nécessité de plusieurs examens

Multiplicité des recommandations

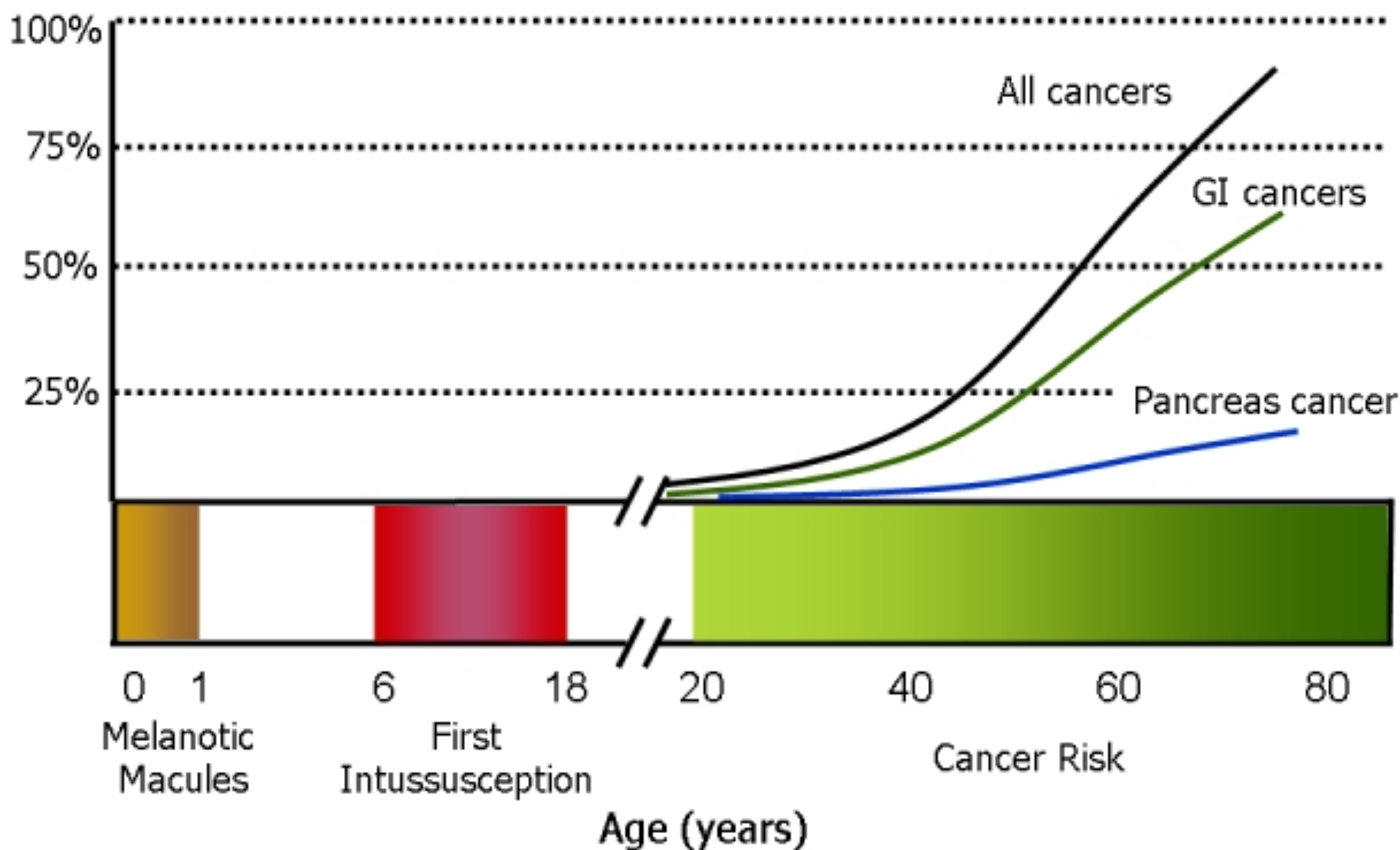
PJ syndrome in childhood: need for updated recommendations. S Goldstein et al JPGN 2013; 56: 191-195

- VCE précoce: 4-5 ans ? (Si symptômes +++)
- + FOGD et Coloscopie tous les 2-3 ans si –
- Polypectomie: polypes estomac et colon >1 cm
- Enteroscopie double ballon si + et polypes > 1.5 cm
- Ou Chirurgie si:
 - polypes du grêle symptomatiques
 - ou de croissance rapide
 - ou asymptomatiques mais > 1 à 1.5 cm
 - avec « clean sweep » pendant la laparotomie ?

Nécessité de valider les propositions

Natural History of Peutz-Jeghers Syndrome

Cumulative Cancer Risk



Risque néoplasique et P P J

- Cancers génitaux (utérus, sein, ovaire, sein, testicules), digestifs (TD, pancréas), pulmonaires.
- **Hizawa Cancer 1993**
- **Giardiello Gastroenterology 2000**

Métaanalyse: 210 cas - 6 publications.

RR pour tous cancers: 15.2

Œsophage: 57

Estomac: 213

Grêle: 520

Colon: 84

Pancréas: 132

Poumon: 17

Sein: 15.2

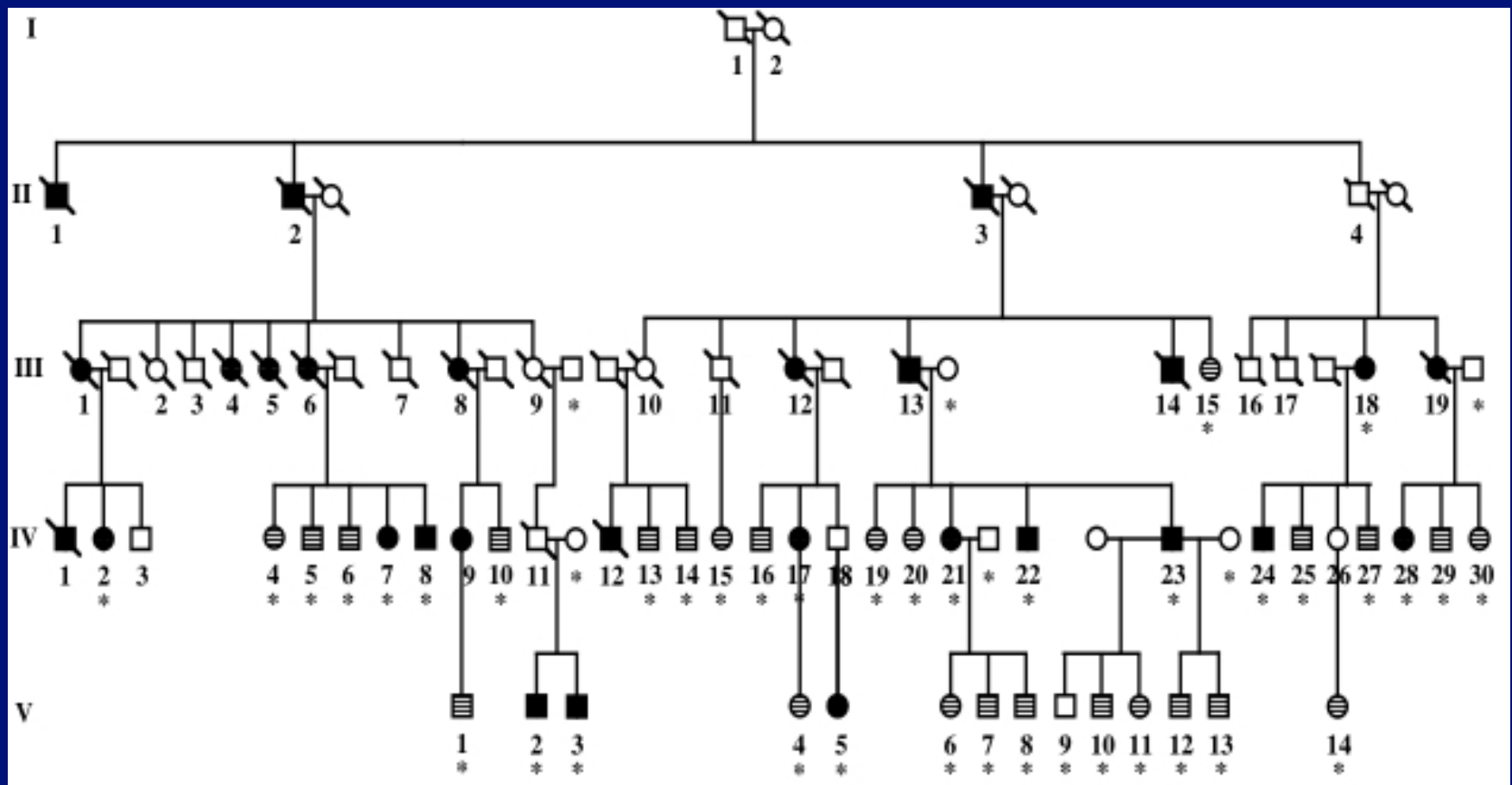
Utérus: 16

Ovaire: 27.

Polypose juvénile

18q21.2 Gène SMAD4

Iowa kindred. Howe et al Science 1998



Signes extradiigestifs et polyposes juvéniles « syndromiques »

- Hypocratisme digital
- Macrocéphalie
- Alopécie
- Fente labiopalatine
- Malformation cardiaque
- Malformations génito-urinaires
- Retard mental

Syndrome de Cowden (gene PTEN)

OMIM 158350

Hamartomes multiples

Macrocéphalie

Thyroïde

Sein

Syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Macrocéphalie

Pigmentation génitale

Retard psychomoteur

GENETIQUE

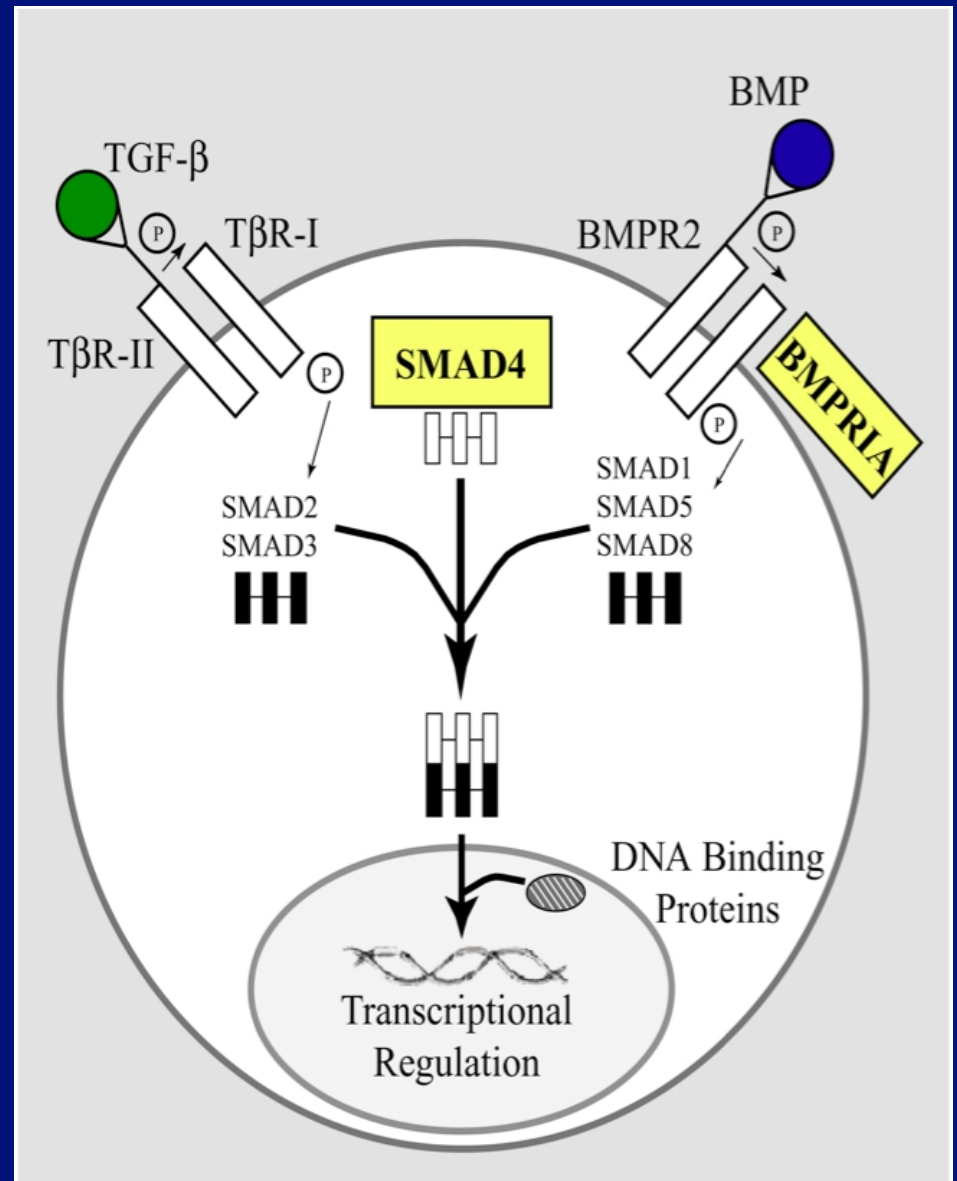
Gene SMAD 4 (18q21)

Gene BMPR1A (10q22-23)

Syndrome de Cowden
Gene PTEN (10q22-23)

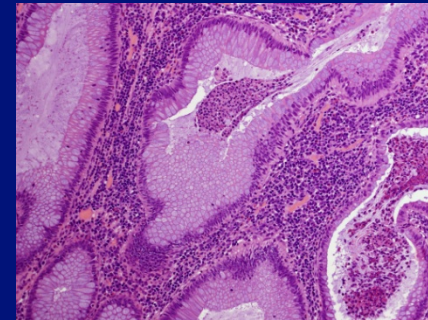
Syndrome de
Bannayan-Riley-Ruvalcaba
Gene PTEN (10q22-23)

Syndrome de
Cronkhite Canada



Polypose juvénile

- Polypose hamartomateuse. < 1/100 000
- **Critères de Dc (Sachatello, 1974):**
 - >10 polypes juvéniles recto-coliques
 - Un polype du TDS et un polype recto-colique
 - Un ou plusieurs polype juvénile et histoire familiale
- Précoce (<10 ans).
- Rectorragies: signe révélateur
- Polypes multiples, à droite par opposition au polype juvénile « isolé bénin ».
- Anémie plus fréquente.
- Justification d' une coloscopie longue pour tout polype juvénile isolé (ou > 3 ou > 5) ???
- **Hoffenberg. Symptomatic colonic polyps in childhood: not so benign. JPGEN 1999. JPC: 12%**

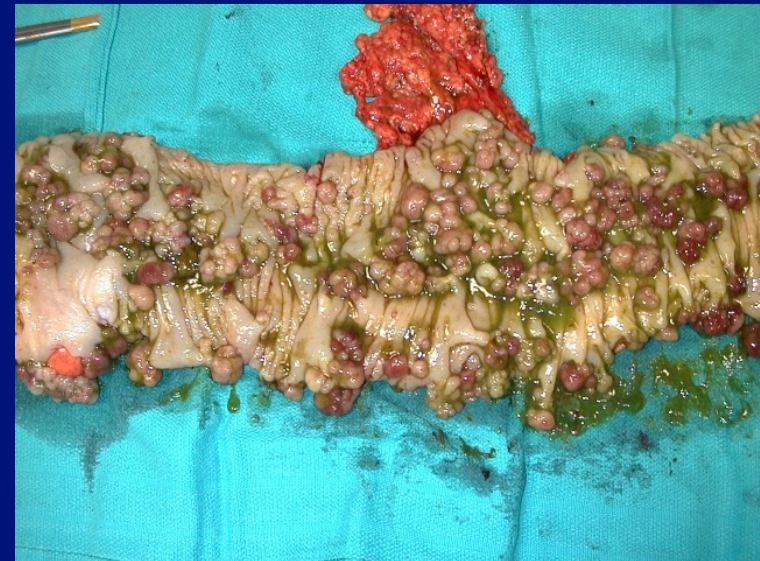


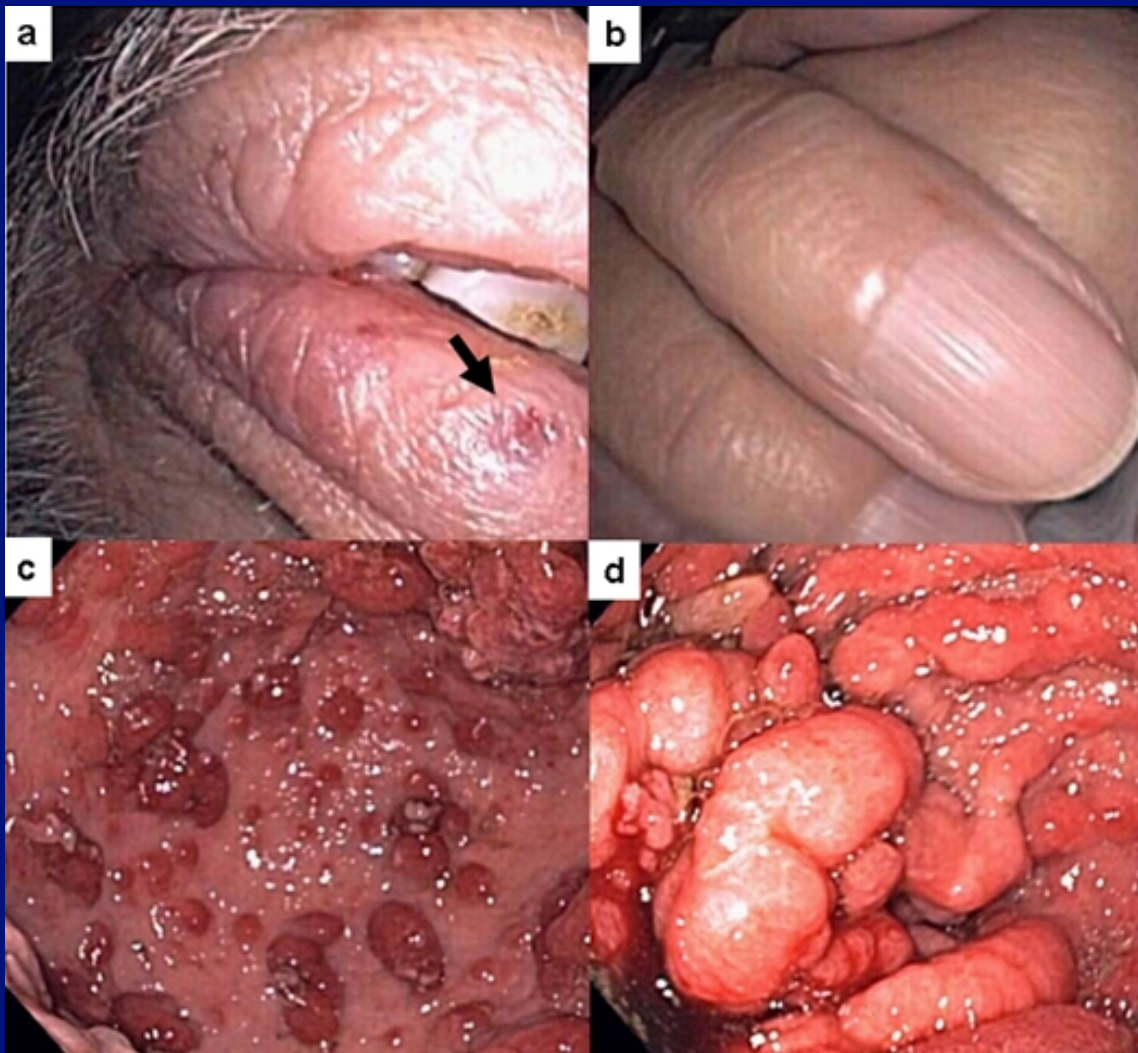
- **Formes sévères:**
- Gastrique
- Colique (« entéropathie » exsudative, sang)

Pièces de gastrectomie



de colectomie





Association polypose juvénile (JPS) et télangiectasies (HHT hereditary hemorrhagic teleangiectasia sd).

Photo a: telangiectasie labiale, photo b: hippocratisme digital.
Polypose de l'antre et du fundus gastrique

Pour conclure:

- La prise en charge d'une polypose héréditaire demande une multitude de collaborations:
 - Pédiatre - médecin d'adulte
 - Gastro-pédiatre - généticien
 - Gastro-pédiatre – radiologue
 - Gastro-pédiatre - oncologue
 - Gastro-pédiatre - chirurgien
 - Gastro-pédiatre – épidémiologiste