

Syndrome de polypose juvénile/télangiectasie hémorragique héréditaire

Sophie Mercier ⁽¹⁾, Nicolas Janin ⁽²⁾

Combined juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia syndrome

Combined juvenile polyposis/hereditary hemorrhagic telangiectasia (JP/HHT) syndrome is a rare genetic disorder associating both the development of hamartomatous polyps in the gastrointestinal tract and the Rendu-Osler-Weber disease. Patients affected by these two pathologies are exposed to an increased risk of digestive tract cancers and vascular malformations.

In this article, we present the case of a 73-year-old patient diagnosed with juvenile polyposis at the age of 67, following a bifocal left colon cancer. During his lifetime, this patient presented numerous epistaxis episodes without a clearly identified cause. Because his eldest daughter also suffered from repeated episodes of epistaxis, a genetic origin was then suggested.

In order to properly organize the follow-up of their patients, it is important that practitioners likely to see a person suffering from JP/HHT in consultation take into account the possibility that this person might suffer from the JP/HHT syndrome.

KEY WORDS

Juvenile polyposis syndrome, hereditary hemorrhagic telangiectasia, SMAD 4, vascular dysplasia, hamartomatous polyps, epistaxis

Le syndrome de Polypose Juvénile/Télangiectasie Hémorragique Héréditaire est une affection génétique rare associant à la fois le développement de polypes hamartomateux au niveau du tractus gastro-intestinal et la maladie de Rendu-Osler-Weber. Ces deux pathologies exposent les personnes porteuses à des risques accrus de cancer du tube digestif et de malformations vasculaires.

Nous rapportons ici le cas d'un patient de 73 ans, chez lequel le diagnostic de polypose juvénile a été posé à l'âge de 67 ans, suite à un cancer bifocal du côlon gauche. Au cours de sa vie, ce patient avait présenté de nombreux épisodes d'épistaxis, pour lesquels aucune cause n'avait été mise en évidence. Sa fille aînée souffrant également d'épistaxis à répétition, une origine génétique avait alors été proposée.

Afin d'organiser correctement le suivi de leurs patients, il est important que les praticiens susceptibles de voir en consultation une personne atteinte de Polypose Juvénile ou de Télangiectasie Hémorragique Héréditaire prennent en compte la possibilité que celle-ci présente le syndrome de PJ/THH.

What is already known about the topic?

The JP/HHT syndrome is an autosomal dominant disease promoting both the formation of hamartomatous polyps within the digestive tract and vascular dysplasia. Its diagnosis is uneasy and patients affected by this condition are exposed to life-threatening complications in the absence of treatment.

Que savons-nous à ce propos ?

Le syndrome de PJ/THH est une affection à transmission autosomique dominante, qui favorise la formation de polypes hamartomateux au sein du tube digestif et de dysplasies vasculaires. Son diagnostic est peu aisé et les personnes porteuses sont exposées à des complications potentiellement mortelles en l'absence de traitement.

What does this article bring up for us?

This article describes the genetic origin of the pathology as well as its different presentations and possible complications. It presents a clinical case illustrating the difficulty of diagnosis, as well as the importance of genetic screening. Finally, it details the monitoring and treatments of the possible complications of this genetic condition.

Que nous apporte cet article ?

Cet article décrit l'origine génétique de la pathologie ainsi que ses différentes présentations et ses complications éventuelles. Il expose un cas clinique illustrant la difficulté du diagnostic, ainsi que l'importance du dépistage génétique. Enfin, il détaille le suivi et les traitements des possibles complications de cette affection génétique.

INTRODUCTION

Le syndrome de Polypose Juvénile/Télangiectasie Hémorragique Héritaire (JP/HHT) est la combinaison de deux affections autosomiques dominantes, causée par une mutation hétérozygote du gène SMAD4 (1).

SMAD4 est un gène impliqué dans la voie de signalisation du Transforming Growth Factor Bêta (TGF- β) qui fonctionne comme facteur de transcription et comme suppresseur de tumeur (gatekeeper) (2). Les mutations retrouvées dans ce gène expliquent à la fois les manifestations cliniques de la polypose juvénile et de la télangiectasie hémorragique héréditaire (3).

Les personnes atteintes de PJ/HHT peuvent développer, dès l'enfance, des polypes hamartomateux au niveau du tube digestif, qui sont à risque de devenir cancéreux. Ces polypes sont principalement retrouvés au niveau du colon et de l'estomac. Ils peuvent également être la cause de saignements, pouvant mener à de l'anémie et d'occlusion intestinale (4).

Les personnes porteuses présentent également des dilatations vasculaires, dues à l'absence de capillaires reliant les artères et les veines. Au niveau cutanéomuqueux, de petites télangiectasies sont observées, principalement au niveau de la pulpe des doigts, et des muqueuses orales, nasales et digestives. Leur fragilité peut entraîner de fréquents épisodes d'épistaxis. Au niveau viscéral, ces malformations peuvent être responsables de shunts artério-veineux, pouvant mener à des défaillances d'organes (5).

Étant donné les risques de complications oncologiques et vasculaires de cette pathologie, il est important que les patients atteints du syndrome de PJ/HHT bénéficient d'un suivi particulier (3, 6). Leur probabilité de transmettre cette affection à leur descendance étant de 50% (4), il est également utile de réaliser un conseil génétique, afin de mettre en évidence la mutation dont ils sont porteurs et de la rechercher chez leurs apparentés (3, 6).

OBSERVATIONS

Notre patient, un homme de 73 ans, a été référé à la consultation de génétique par son oncologue, suite à la découverte de polypes juvéniles ayant subi une transformation carcinomateuse sur une pièce de colectomie. À l'âge de 67 ans, il avait en effet été opéré d'un cancer du côlon gauche bifocal.

Cet homme présentait comme antécédents notables :

1. Une hématoméose importante à l'âge de 11 ans, ayant conduit à une gastrectomie partielle. De nombreux

polypes avaient été découverts sur la pièce de résection ;

2. De fréquents épisodes d'épistaxis, sans circonstance déclenchante particulière, survenus après l'âge de 25 ans ;
3. La présence de télangiectasies au niveau de la muqueuse nasale ;
4. La découverte de nombreux polypes dans l'estomac et le côlon, ayant mené à une opération à l'âge de 35 ans.

Notons que son cancer du côlon n'avait pas été découvert dans le cadre d'un dépistage spécifique, qui aurait pu être mis en place au vu de son histoire médicale.

La présence ou non de malformations artério-veineuses viscérales n'est pas connue, car notre patient n'a pas encore réalisé les examens nécessaires.

En ce qui concerne ses antécédents familiaux, notre patient a deux filles, dont l'une d'entre elles souffre de nombreux épisodes d'épistaxis. Ses parents, enfants uniques, sont décédés sans pathologie tumorale connue. Ses grands-parents sont également décédés sans pathologie tumorale connue, à l'exception de sa grand-mère maternelle, décédée à 58 ans des suites d'un cancer du rein.

Son frère, sa demi-sœur, ainsi que leurs enfants respectifs sont en bonne santé. Sa sœur est par contre décédée d'un cancer du sein à l'âge de 60 ans. Elle avait un fils unique, qui est lui en bonne santé.

À part les épisodes d'épistaxis de sa fille aînée, notre patient ne présente donc pas d'antécédents familiaux notables, ce qui permet d'évoquer, comme origine à sa polypose juvénile, soit une mutation de novo, soit une maladie à pénétrance incomplète.

La mise en évidence d'une anomalie génétique a été quelque peu laborieuse. Les premières analyses réalisées sur la pièce de colectomie avaient cependant déjà pu écarter l'existence de mutation détectable des gènes MYH, dont les mutations homozygotes peuvent causer une polypose récessive, et STK11, dont les mutations peuvent être responsables de la maladie de Peutz-Jeghers.

En avril 2013, une recherche de mutation dans les gènes SMAD4 et BMPR1A, tous deux responsables d'un tableau de polypose juvénile, avait été lancée, avec l'accord du patient. À l'époque, la possibilité qu'il soit porteur d'un syndrome de PJ/HHT n'avait pas encore été envisagée, ce qui explique l'analyse de BMPR1A. En juillet 2014, les résultats des analyses génétiques, réalisées dans deux laboratoires différents, étaient tous deux revenus négatifs (les analyses ont été conduites l'une à la suite

de l'autre, étant donné l'absence de résultats lors des premiers tests). Cependant, l'histoire clinique du patient suggérait l'existence d'un syndrome de Polypose Juvénile (il s'agit en effet d'un diagnostic basé sur des signes cliniques et histologiques) : le problème qui se posait alors était l'impossibilité de proposer un test génétique aux apparentés non-symptomatiques, étant donné que la mutation responsable de la pathologie n'avait pas pu être identifiée. Suite à ces résultats étonnants et étant donné la performance des tests de l'époque, nous avons décidé de relancer de nouvelles analyses, dans un autre laboratoire. La troisième analyse du gène SMAD4 a permis de mettre en évidence la mutation pathogène SMAD4 c.1353_1380dup, dont le patient est porteur hétérozygote. Le résultat de cette troisième analyse a été confirmé par un prélèvement indépendant, afin d'exclure une possible erreur.

Après revue de la littérature, il nous est apparu que l'anomalie détectée permettait non seulement de confirmer le diagnostic de Polypose Juvénile, mais également d'expliquer les épisodes d'épistaxis dont souffrait notre patient. Le fait que sa fille aînée soit également atteinte d'épistaxis nous incite à penser qu'elle a également hérité de cette mutation, ce qui doit encore être confirmé par le conseil génétique.

DISCUSSION

Le syndrome de PJ/HHT est une affection génétique rare, consistant en l'association de deux pathologies peu fréquentes, la Polypose Juvénile, et la Télangiectasie Hémorragique Héritaire (ou maladie de Rendu-Osler-Weber). Il est imputable à une mutation au sein du gène SMAD4 (1).

Le syndrome de Polypose Juvénile est une affection autosomique dominante, causée par une mutation (responsable d'une inactivation) du gène SMAD4 dans 50 à 60% des cas (7). Les autres cas peuvent être provoqués par une mutation du gène BMPR1A, localisé sur le chromosome 10q22.3 (8). L'incidence de ce syndrome est relativement faible, et est comprise entre 1/15 000 et 1/100 000 par année (9). Le risque de transmission à la descendance est de 50%. Les personnes atteintes développent de nombreux polypes hamartomateux au niveau du tractus gastro-intestinal, ce qui les expose à un risque accru de développer une tumeur digestive, gastrique, ou pancréatique après l'âge de 20 ans (4). Ces polypes peuvent se développer à tout âge : le terme « juvénile » se réfère non pas leur âge de survenue, mais bien à leur apparence histologique. En endoscopie, ces polypes présentent également un aspect « lisse » qui les différencie des polypes adénomateux (10).

La maladie de Rendu-Osler-Weber, ou Télangiectasie Hémorragique Héritaire est une pathologie

autosomique dominante, responsable d'une dysplasie vasculaire (11). Son incidence varie entre 1/1 300 et 1/40 000, en fonction de l'origine ethnique (7). Des mutations au niveau du gène SMAD4 sont retrouvées chez 2% des patients atteints de HHT (5, 12, 13). Plusieurs autres gènes peuvent également être impliqués dans le développement de cette maladie : il s'agit des mutations touchant les gènes ENG, ACVRL1 et GDF2. Une personne atteinte a également un risque de transmettre la maladie à ses enfants de 50%. Ces mutations sont responsables d'une dérégulation de l'angiogenèse, qui se traduit par l'absence de capillaires connectant artères et veines. Ceci entraîne l'apparition de dilatations artério-veineuses, qui peuvent se rompre, et provoquer des saignements (5). Cliniquement, la maladie de Rendu-Osler-Weber se caractérise par de fréquents épistaxis (présents chez 90% des patients), des télangiectasies cutanéomuqueuses et des malformations artério-veineuses viscérales (MAV). Ces MAV sont principalement retrouvées au niveau pulmonaire (dans 15 à 30% des cas), cérébral (dans plus de 10% des cas), hépatique (dans plus de 30% des cas), spinal, gastro-intestinal, et pancréatique. Elles sont responsables de shunts artério-veineux, et peuvent provoquer de l'hypertension artérielle pulmonaire, un clubbing digital, de l'insuffisance cardiaque, de l'insuffisance hépatique, des abcès cérébraux, et des AVC (12, 13, 14). Une histoire familiale positive (chez les apparentés au premier degré) est aussi en faveur de la pathologie. Les critères de Curaçao (présence ou non d'épistaxis, de télangiectasies, de MAV viscérales et d'antécédents familiaux) permettent de confirmer (ou d'infirmer) le diagnostic clinique de HHT : la pathologie est certaine si 3 critères sont présents, possible si 2 critères sont présents et improbable si un seul critère est présent (15).

Le diagnostic de syndrome de PJ/HHT repose d'une part, sur l'observation des critères diagnostiques du syndrome de polypose juvénile associés à ceux du syndrome de télangiectasies hémorragiques héréditaires, car il n'existe pas encore de critères diagnostiques établis au sujet du syndrome combiné ; et d'autre part, sur la mise en évidence d'une mutation du gène SMAD4 (16). Le caractère héréditaire des manifestations cliniques plaide également en la faveur d'un syndrome combiné (4, 5, 16).

Devant un tableau clinique suggestif d'un syndrome combiné de PJ/HHT, la recherche d'une mutation au sein de SMAD4, situé sur le chromosome 18q21.2, peut être lancée (10). Rappelons qu'il s'agit d'un gène impliqué dans la voie de signalisation du Transforming Growth Factor Bêta (TGF- β), et qu'il fonctionne comme facteur de transcription et comme suppresseur de tumeur (gatekeeper) (2). Lorsqu'une mutation est identifiée, il est important de réaliser un conseil génétique chez les apparentés de la personne porteuse, étant donné le caractère héréditaire de cette pathologie (3, 4). Ces

analyses peuvent être effectuées avant même l'âge de 15 ans (4). La mutation pathogène SMAD4 c.1353_1380dup, dont est porteur hétérozygote notre patient, entraîne un décalage du cadre de lecture du gène et provoque l'apparition d'un codon STOP, qui peut inactiver l'allèle touché. Une analyse de l'ARN permet de confirmer la perte de fonction du gène.

Enfin, la prise en charge des patients atteints du syndrome de PJ/HHT est multidisciplinaire et doit être effectuée dans un centre spécialisé. Pour établir un suivi au cas par cas, les praticiens peuvent notamment se baser sur les seconds guidelines internationaux pour le diagnostic et le management de la THH (17). Cette prise en charge consiste notamment en la réalisation d'endoscopies hautes et de coloscopies de routine, avec l'exérèse endoscopique des polypes découverts s'ils sont peu nombreux, ce qui permet de diminuer efficacement la survenue de saignements digestifs, d'occlusions intestinales et de cancers colorectaux. Dans certains cas, une gastrectomie ou une colectomie partielle ou totale peut être réalisée, si les polypes sont présents en trop grand nombre. Cette surveillance endoscopique est à débiter vers l'âge de 15 ans (ou plus tôt, chez les patients symptomatiques), et à répéter tous les 3 ans jusqu'à 45 ans, si aucun polype n'est trouvé. Si, au contraire, des polypes sont découverts, la réalisation de coloscopie et d'endoscopie haute doit s'effectuer chaque année, jusqu'à ce que tous les polypes aient été enlevés par voie endoscopique. À ce moment-là seulement, une fréquence d'un examen tous les 3 ans pourra être reprise. Il est également important de traiter l'anémie ferriprive qui peut être engendrée par les saignements répétés (4, 6, 7, 17). En ce qui concerne les manifestations vasculaires de ce syndrome, la prise en charge des patients requiert le traitement des épistaxis, une correction de l'anémie (à bilancer chaque année), ainsi qu'une recherche soigneuse des malformations artérioveineuses, et leur occlusion si nécessaire. Cette recherche comporte une IRM cérébrale et médullaire (qui peut être réalisée dès la première année de vie), une oxymétrie pulsée, une échocardiographie de contraste, ainsi qu'une échographie hépatique (préférable au scanner abdominal, qui est un examen irradiant). L'oxymétrie pulsée est réalisée chez les enfants jusqu'à l'âge de 10 ans, à la fréquence d'une tous les un à deux ans. Elle a pour but d'objectiver l'existence d'un shunt pulmonaire. Ensuite, après l'âge de 10 ans, la recherche d'une MAV pulmonaire est poursuivie par la réalisation d'une échocardiographie de contraste, une fois tous les 5 ans (5, 7, 12, 14, 17). Chez les femmes, il est important de rechercher et de traiter une éventuelle MAV pulmonaire ou cérébrale avant de débiter une grossesse, et ce, afin de diminuer les risques d'AIT, d'insuffisance cardiaque, d'hémorragie intracrânienne et d'hémorragie du travail et de la délivrance qu'elles encourent (5, 12, 14, 17).

CONCLUSION

Le syndrome de Polypose Juvénile / Télangiectasie Hériditaire est une pathologie d'origine génétique, due à une mutation du gène SMAD4, associant à la fois les manifestations de la polypose juvénile et de la maladie de Rendu-Osler-Weber.

Bien qu'il s'agisse d'une affection rare, il est important d'y penser devant un patient souffrant de l'une des deux pathologies précitées, afin de déterminer s'il est atteint ou non du syndrome combiné de PJ/HHT.

Les complications de ce syndrome pouvant être dépistées, prévenues et traitées, un suivi multidisciplinaire adéquat est donc à mettre en œuvre.

La découverte d'une mutation au sein du gène SMAD4 devra faire rechercher les manifestations du syndrome de PJ/HHT chez le patient porteur, afin de déterminer s'il doit ou non bénéficier d'un suivi approprié, à débiter dès la découverte de l'anomalie génétique.

Enfin, étant donné que les personnes porteuses ont un risque d'avoir hérité la mutation, ou de la transmettre à leur descendance (risque de transmission de 50%), il est capital de proposer une analyse génétique à leurs apparentés. Ces analyses peuvent être réalisées avant même l'âge de 15 ans.

RECOMMANDATIONS PRATIQUES

- Le syndrome combiné de Polypose Juvénile/ Télangiectasie Hémorragique Hériditaire est une affection génétique rare, provoquée par une mutation du gène SMAD4.
- Ce syndrome se caractérise par l'association de polypes juvéniles au sein du tube digestif et de malformations vasculaires (provoquant notamment des épistaxis). On note également le caractère héréditaire de cette affection.
- Les patients atteints doivent bénéficier d'un suivi multidisciplinaire régulier dans un centre spécialisé et ce, afin de prévenir et de traiter les complications possibles de ce syndrome (en particulier le cancer du côlon et les hémorragies).
- Le suivi des patients consiste en la réalisation d'endoscopies hautes et de colonoscopies qui permettent d'objectiver la présence de polypes juvéniles au sein du tube digestif et en la réalisation d'imagerie (IRM cérébrale, échocardiographie de contraste, échographie hépatique) et d'oxymétrie pulsée afin de mettre en évidence l'existence de shunts artérioveineux.

- Le traitement implique la correction de l'éventuelle anémie, l'occlusion des malformations artérioveineuses à risque hémorragique important, le traitement des épistaxis, et la résection endoscopique des polypes juvéniles. Si ces derniers sont trop nombreux, une résection (colectomie, gastroscopie) peut être envisagée.
- Un dépistage génétique est vivement recommandé chez les apparentés (parents, enfants, fratrie) d'une personne porteuse. Ce dépistage peut avoir lieu dès avant l'âge de 15 ans.

RÉFÉRENCES

1. OMIM. #175050 Juvenile Polyposis/Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia Syndrom, JPHT. [en ligne] <http://www.omim.org/entry/175050>
2. Genetics Home Reference. (2013). SMAD 4. [en ligne] <http://ghr.nlm.nih.gov/gene/SMAD4>
3. Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S et al. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004; 363(9412):852-9.
4. Larsen Haidle J, Howe JR. Juvenile Polyposis Syndrome. 2003 May 13 [Updated 2014 May 22]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1469/>
5. McDonald J, Pyeritz RE. Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. 2000 Jun 26 [Updated 2014 Jul 24]. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, et al., editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1351/>
6. Calva D, Howe J. Juvenile Polyposis. In: Riegert-Johnson DL, Boardman LA, Hefferon T, et al., editors. *Cancer Syndromes* [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); [en ligne] 2009-: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK51310/>
7. Williams JCB, Hamilton JK, Shiller M, Fischer L, dePrisco G, Boland CR. Combined juvenile polyposis and hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Proceedings (Baylor University. Medical Center)*. 2012 ; 25(4), 360–364. [en ligne] <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3448579/>
8. OMIM. #174900 Juvenile Polyposis Syndrome JPS. [en ligne] <http://www.omim.org/entry/174900>
9. Orphanet. (2009). Syndrome de polypose juvénile. [en ligne] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=2929
10. Gallione C, Aylsworth AS, Beis J, Berk T, Bernhardt B, Clark RD et al. Overlapping spectra of SMAD4 mutations in juvenile polyposis (JP) and JP-HHT syndrome. *American J Med Gen*. 2010; 152A: 333–339. doi: 10.1002/ajmg.a.33206
11. Orphanet. (2010). Télangiectasie hémorragique héréditaire. [en ligne] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=774
12. Mc Donald J, Bayrak-Toydemir P, Pyeritz RE. Hereditary hemorrhagic telangiectasia : An overview of diagnosis, management, and pathogenesis. *Gen Med*. 2011; 13, 607-616; doi:10.1097/GIM.0bo13e3182136d32.
13. McDonald J, Woodechak-Donahue W, VanSant Webb C, Whitehead K, Stevenson DA, Bayrak-Toydemir P. Hereditary hemorrhagic telangiectasia: genetics and molecular diagnostics in a new era. *Front Gen*. 2015; 6, 1. doi:10.3389/fgene.2015.00001
14. Olitsky SE. (2010) Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia : Diagnosis and Management. *American Family Phycisian*, 82(7):785-790. [en ligne] <http://www.aafp.org/afp/2010/1001/p785.html>
15. Shovlin CL. Hereditary haemorrhagic telangiectasia: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Blood Rev*. 2010; 24(6):203-19. doi: 10.1016/j.blre.2010.07.001. Epub 2010 Sep 25. PMID: 20870325.
16. Iyer NK, Burke CA, Leach BH, Parambil JG. SMAD4 mutation and the combined syndrome of juvenile polyposis syndrome and hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Thorax*. 2010 ; 65:745-746 doi:10.1136/thx.2009.129932
17. Faughnan ME, Mager JJ, Hetts SW, Palda VA, Lang-Robertson K, Buscarini E et al. Second International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *Ann Intern Med*. 2020 ; 173(12):989-1001. doi: 10.7326/M20-1443. Epub 2020 Sep 8. PMID: 32894695.

AFFILIATIONS

1. Chirurgie Orthopédique, Hopitaux Iris Sud
2. Centre de génétique médicale, Cliniques universitaires Saint-Luc, B-1200 Bruxelles

CORRESPONDANCE

DR SOPHIE MERCIER
Hopitaux Iris Sud
Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Rue Marconi 85
B-1190 Forest
smercier@his-izz.be