

UNIVERSITE DE NANTES

UFR DE MEDECINE

ECOLE DE SAGE-FEMME

Diplôme d'État de Sage-femme

POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE ET GROSSESSE

A propos de trois cas et revue de la littérature

Mémoire dirigé par Monsieur le **Professeur Le NEEL J.-C.**

Mémoire présenté et soutenu par

Delphine VERRIERE

Née le 4 juin 1981

Promotion 2001-2005

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	5
I_ GENERALITES SUR LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE.....	6
1_ Historique.....	6
2_ Rappel anatomique du tube digestif.....	7
3_ Epidémiologie.....	12
3-1_ La PAF.....	12
3-2_ Le syndrome de Gardner.....	12
3-3_ Les tumeurs desmoïdes.....	12
3-4_ Le cancer colorectal.....	12
4_ Etiopathogénie.....	13
4-1_ Localisation.....	13
4-2_ Mécanisme.....	14
5_ Les éléments du diagnostic.....	15
5-1_ Signes d'appel.....	15
5-2_ Symptomatologie.....	15
5-2-1_ Partie supérieure du tube digestif.....	16
5-2-2_ Signes ophtalmologiques, osseux et cutanés.....	16
5-2-3_ Tumeurs bénignes et malignes extra-digestives.....	16
5-2-4_ Autres signes.....	17
5-2-5_ Les tumeurs desmoïdes.....	17
5-3_ Démarche et méthodes diagnostiques.....	19
5-3-1_ Les examens endoscopiques.....	19
5-3-2_ Le diagnostic génétique.....	20
5-3-3_ Autres moyens.....	20
5-3-4_ Discussion.....	20
5-4_ Diagnostics différentiels.....	21
5-4-1_ Le syndrome de Gardner.....	21
5-4-2_ Les syndromes de Turcot I et II.....	21
5-4-3_ Le syndrome de Peutz-Jeghers.....	21

5-4-4_ Le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba	21
6_ La prise en charge des patients présentant une PAF	22
6-1_ La polypose colorectale	22
6-1-1_ Méthodes	22
6-1-1-1_ La coloproctomie totale.....	22
6-1-1-2_ La colectomie avec anastomose iléo-rectale (AIR).....	23
6-1-2_ Indications	24
6-1-3_ Discussion.....	24
6-2_ La polypose duodénale ou intestinale	25
6-2-1_ Méthodes	25
6-2-2_ Indications	25
6-3_ Les tumeurs desmoïdes	26
6-3-1_ Méthodes	26
6-3-2_ Indications	26
7_ Surveillance.....	28
7-1_ Des patients opérés	28
7-2_ Des patients non opérés	28
8_ Pronostic et Devenir	29
II_ POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE ET GROSSESSE	30
1_ Etude de cas.....	30
1-1_ Cas clinique n°1	30
1-2_ Cas clinique n°2	32
1-3_ Cas clinique n°3	34
2_ Revue de la littérature	35
2-1_ Influence de la PAF sur la fertilité, la grossesse et l'accouchement.....	35
2-1-1_ Etude de C. Johansen de 1990 [26]	35
2-1-2_ Etude de K. Ø. Olsen de 2003 [28].....	36
2-2_ Interdépendance de la grossesse et des tumeurs desmoïdes	37
2-2-1_ Etude de E. Firoozmand de 2001 [35].....	37
2-2-2_ Etude de V. Mulik de 2003 [27].....	38
2-2-3_ Etude de J. M. Church de 2000 [36].....	40
2-2-4_ Revue de la littérature.....	40
2-3_ Limites et précisions des études.....	41

2-3-1_ Concernant l'impact sur la fertilité, la grossesse et l'accouchement.....	41
2-3-2_ Concernant l'étiologie des tumeurs desmoïdes	41
3_ Résultats des études et de la littérature et conduite à tenir	42
3-1_ L'AIA diminue la fertilité.....	42
3-2_ Influence des oestrogènes et de la chirurgie sur les tumeurs desmoïdes	42
4_ Perspectives d'avenir : DAN et DPI	43
5_ Role de la sage-femme	44
5-1_ Dépistage.....	44
5-2_ Diagnostic anténatal.....	44
5-3_ Suivi de la grossesse	44
CONCLUSION	45
BIBLIOGRAPHIE	46
GLOSSAIRE.....	50
ANNEXE	52

INTRODUCTION

La Polypose Adénomateuse Familiale est une maladie dont la sémiologie s'est échelonnée sur de nombreuses années. De multiples termes l'ont désignée : polypose multiple du colon, polypose colique héréditaire, polypose multiple familiale, et polypose familiale du colon. La désignation aujourd'hui courante est : « Polypose Adénomateuse Familiale » (PAF).

L'observation de nombreuses familles dont un, ou plusieurs membres présentaient l'association de polypes du côlon et des antécédents familiaux de décès précoce de cancer du côlon, est à l'origine de la découverte de la maladie. Plus tardivement on associa d'autres signes à cette maladie. Ce sont les récentes études génétiques qui ont réellement permis de déduire le caractère de transmission héréditaire de la PAF.

Les multiples dénominations, la complexité de cette pathologie et le peu d'études menées sur l'association PAF et grossesse, ont constitué les principales difficultés de cette étude.

Devant la rareté de la maladie pendant la grossesse, nous n'avons étudié que trois dossiers en notre possession au CHU de Nantes.

Dans une première partie, nous essayerons de décrire la PAF en nous appuyant sur des planches anatomiques et détaillerons sa prise en charge.

Dans une seconde partie, basée sur l'illustration des dossiers en notre possession et la revue de la littérature, nous tenterons d'élucider l'influence de la PAF sur la grossesse et la fertilité et inversement, l'influence de la grossesse sur la maladie.

I_ GENERALITES SUR LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE

Pour mieux comprendre la découverte de la maladie, un bref historique nous rapporte les événements marquants.

1_ Historique

En 1859, un certain Charelaigue décrit le premier cas de ce qui deviendra plus tard la Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) chez une jeune fille de 16 ans et un jeune homme de 21 ans.

Ce n'est que 23 années plus tard, en 1882, que William Harrison Cripps observe au sein d'une même famille ce qui fonde le diagnostic de la PAF : des polypes colorectaux.

En 1923, Nichols observe que la PAF est souvent associée à des tumeurs de nature desmoïde, deuxième grande caractéristique de la maladie.

Il faudra attendre 1951 pour que Eldon J. Gardner décrive l'association de la PAF avec des manifestations extra-coliques : polypes intestinaux, ostéomes et kystes épidermoïdes formant la troisième caractéristique de la maladie. Plus tard, d'autres anomalies vont venir étayer le tableau clinique de la maladie : fibromes, kystes sébacés, anomalies dentaires, ophtalmologiques, et de nombreux carcinomes.

1952 : Gardner et Plenk étudient plusieurs ostéomes et décrivent un modèle de transmission autosomique dominant. Ils émettent l'hypothèse que le même gène serait responsable des deux anomalies observées : ostéomes et polypose.

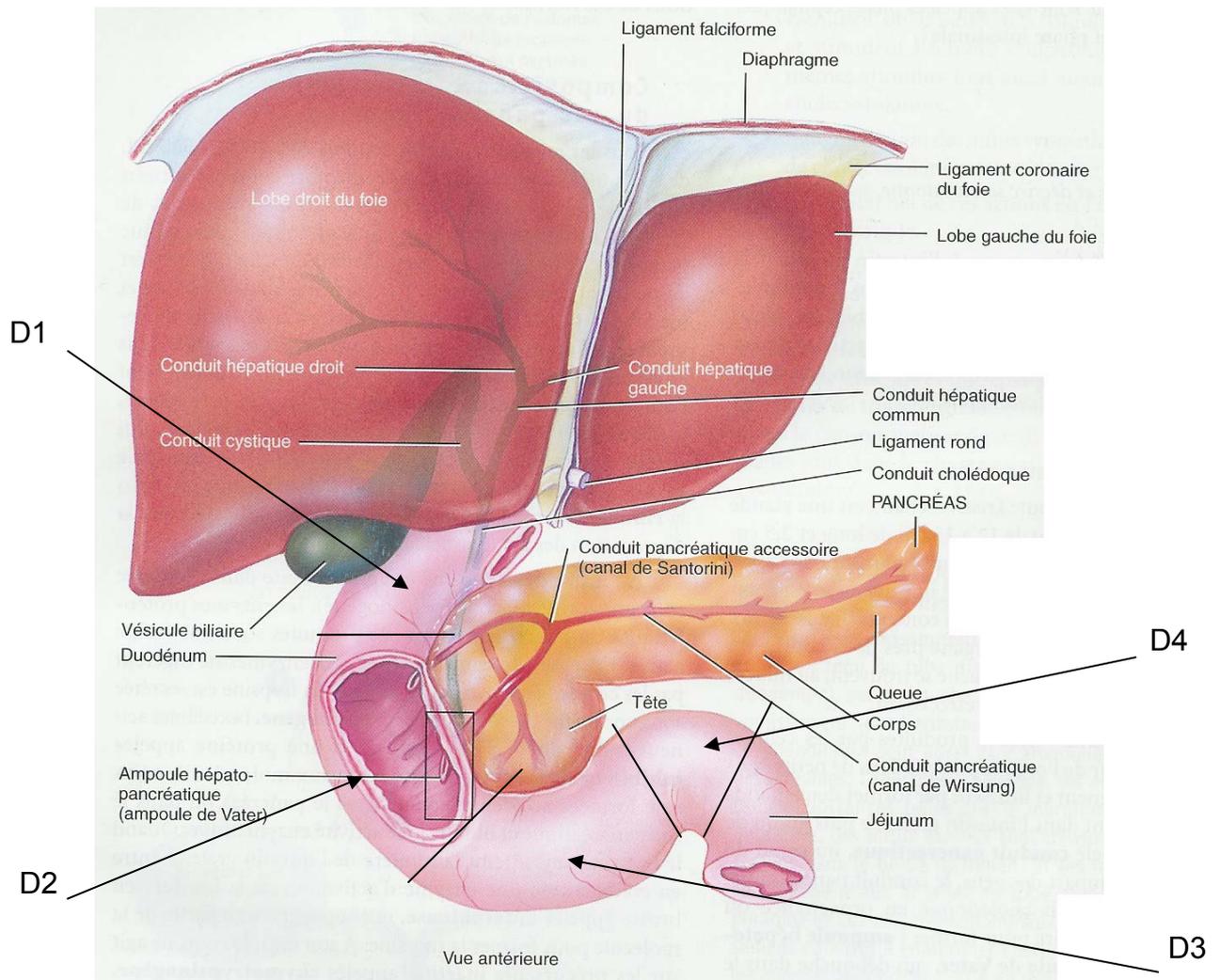
En 1991, le gène responsable de la PAF est mis à jour. Il s'agit du gène APC (Adénomateux Polyposis Coli).

Beroud et Soussi établissent 5 ans plus tard une base de donnée des mutations du gène APC chez la lignée tumorale humaine. Le fichier comporte 737 mutations. C'est le commencement d'une véritable classification de la maladie pour une prise en charge adaptée. [1] [2] [3] [4]

2_ Rappel anatomique du tube digestif

L'intestin grêle

Le duodénum signifie littéralement « 12 doigts » et désigne le segment supérieur de l'intestin grêle. Il a été nommé ainsi parce que sa longueur correspond à la largeur de 12 doigts. C'est la portion du tube digestif qui fait immédiatement suite à l'estomac. Il comprend 4 segments : [5]

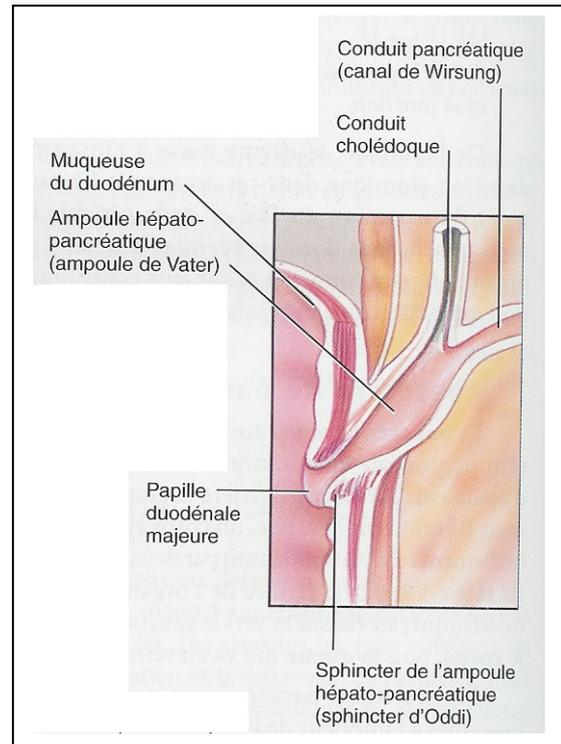


Les rapports du duodénum [30]

-D1, premier segment ou bulbe duodénal qui forme une légère courbure. Derrière le premier segment du duodénum se trouve la tête du pancréas.

-D2, deuxième segment du duodénum, concave et enchâssant la tête du pancréas. Les canaux excréteurs du pancréas et des voies biliaires y débouchent. La papille (ou grande caroncule) est située au bord interne de D2, c'est une zone où s'abouche le canal cholédoque et le canal de Wirsung par le biais d'une poche appelée ampoule de Vater. La petite caroncule où va s'aboucher un canal excréteur du pancréas, le canal de Santorini, est situé à la partie supérieure de D2.

-D3, troisième segment du duodénum, horizontal, se situe au niveau de la troisième vertèbre lombaire, et laisse passer en son milieu l'artère, la veine et le nerf mésentériques supérieurs qui cheminent sur sa face antérieure.

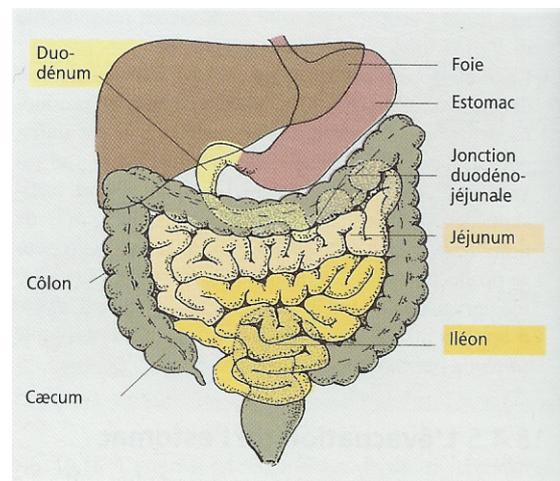


Jonction duodéno-pancréatique (papille) [30]

-D4, quatrième segment du duodénum, en remontant jusqu'à la deuxième vertèbre lombaire, entre en contact étroit avec l'aorte. Il se termine à l'angle duodéno-jéjunal.

Jéjunum et Iléon

L'intestin grêle mesure de 4 à 7 mètres. La partie proximale, soit les 2/5 de l'intestin grêle, s'appelle jéjunum, tandis que l'iléon forme les 3/5 restant. La paroi du jéjunum est plus épaisse et sa lumière plus grande que celles de l'iléon. La lumière diminue progressivement du duodénum à l'iléon. Vu son faible calibre, l'iléon est plus vulnérable à l'obstruction. [5]



Les différents segments de l'intestin grêle [6]

Le gros intestin (le côlon) mesure 1,5 mètre. Il fait suite à l'intestin grêle et forme un cadre (cadre colique) et va se terminer par l'anus. Il est formé de plusieurs segments :

- **Le caecum** formant une poche ou un cul-de-sac dans la fosse iliaque droite. Sur la face interne, s'abouche l'intestin grêle au niveau de la valvule de Bauhin ou iléo-caecale.

-**Le côlon** ascendant (ou côlon droit) se définit par la région allant de l'angle colique droit à l'angle colique gauche splénique (sous la rate). Il se poursuit par :

-**Le côlon transverse.**

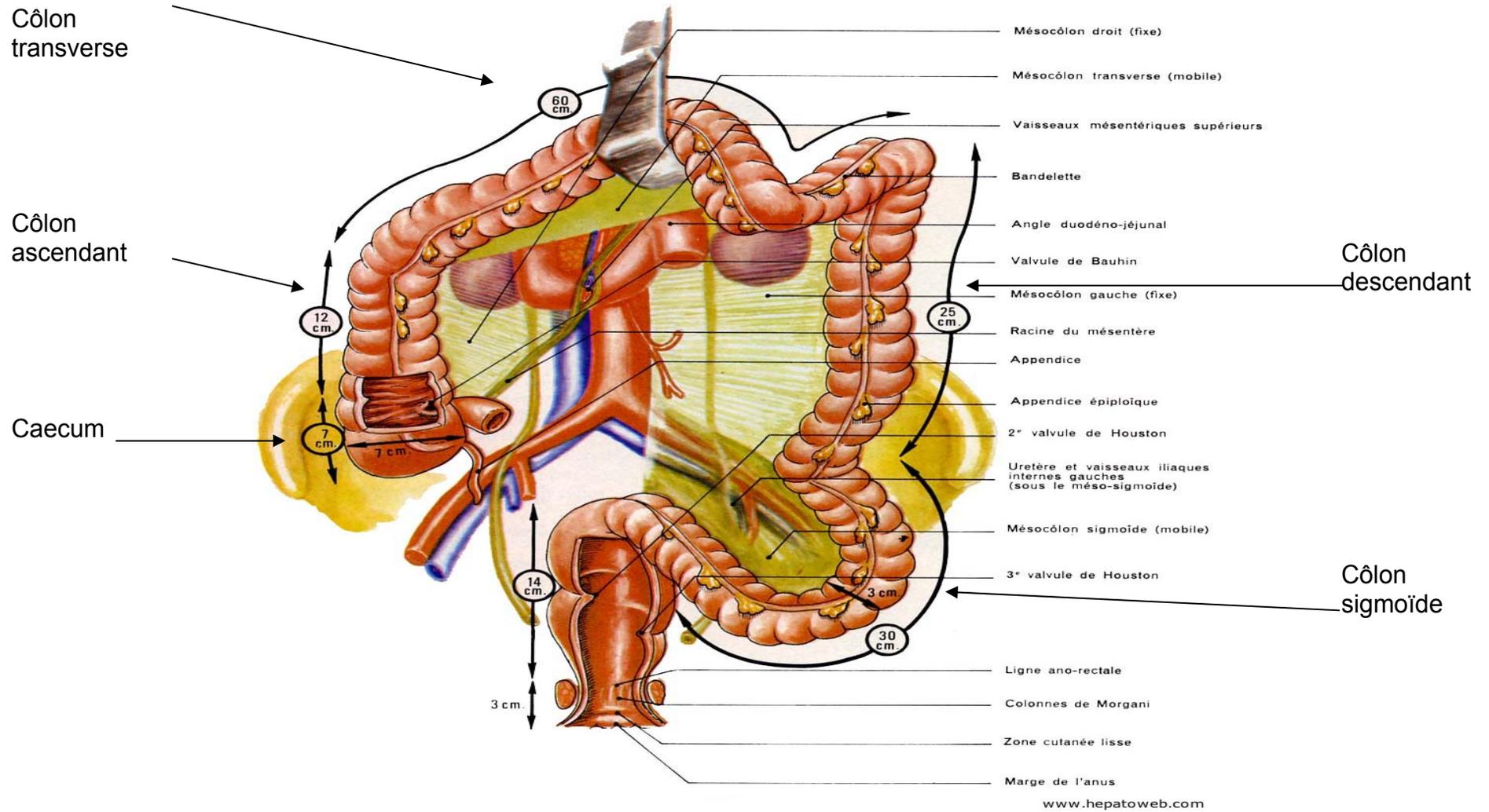
-**Le côlon gauche** inclut le côlon descendant et le côlon sigmoïde.

Le rectum est la partie terminale du tube digestif. Il est défini entre la jonction du rectosigmoïde et l'anus. Il comprend deux zones :

-Une partie haute dilatée : l'ampoule rectale.

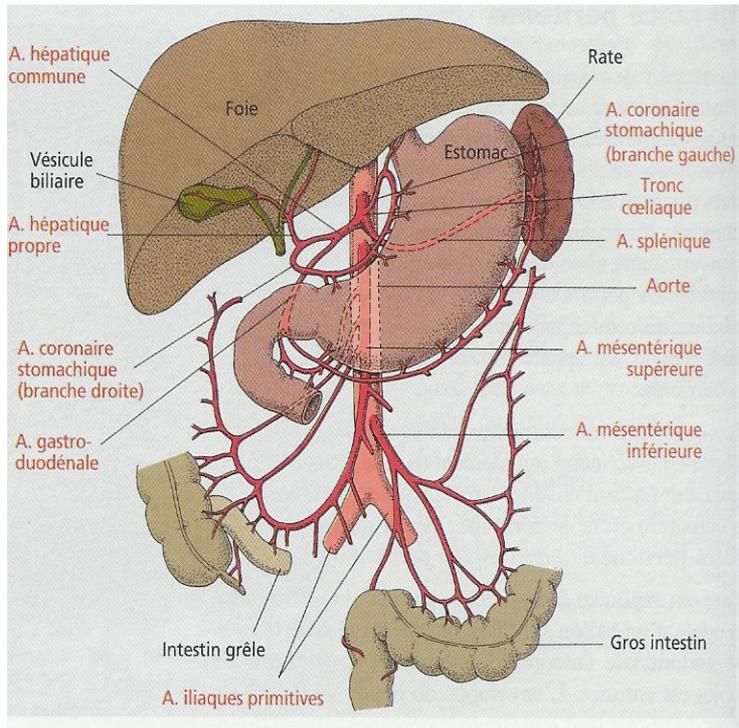
-Une partie basse rétrécie qui traverse le périnée et s'ouvre à l'extérieur par l'anus.

Configuration extérieure et intérieure du côlon et du rectum [31]

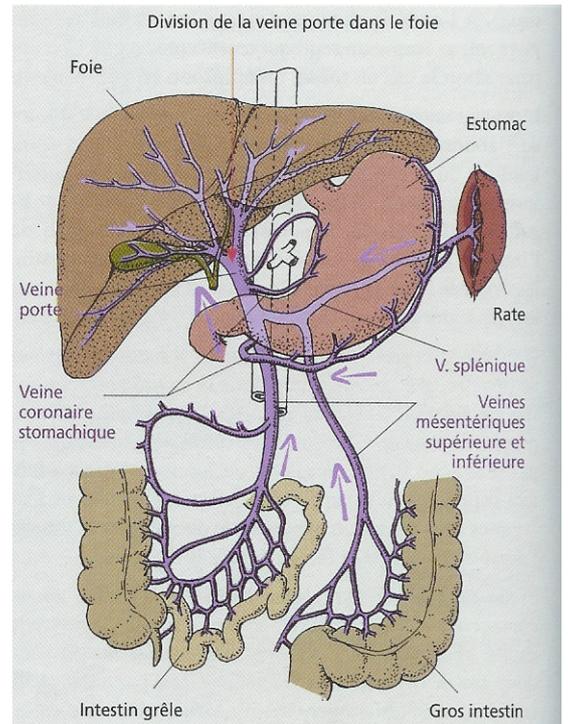


La vascularisation se répartit différemment selon les zones :

- L'artère mésentérique supérieure vascularise le caecum, le côlon ascendant et la moitié droite du côlon transverse.
- L'artère mésentérique inférieure vascularise la partie gauche et le rectum.
- Le retour veineux se fait à gauche par la veine mésentérique inférieure et la veine splénique, à droite par la veine mésentérique supérieure, les deux constituant le tronc porte. Tout le sang du tube digestif repasse ensuite par le foie.



Vascularisation artérielle du tube digestif [6]



Vascularisation veineuse du tube digestif [6]

L'innervation est assurée par les nerfs du plexus mésentérique.

3_ Epidémiologie

3-1_ La PAF

L'incidence de la PAF est estimée à 1/7000 naissances vivantes. [3]

3-2_ Le syndrome de Gardner

Le syndrome de Gardner, variante phénotypique de la PAF, concerne quant à lui 1 personne sur 14000. [1]

3-3_ Les tumeurs desmoïdes

Ce sont des tumeurs rares puisqu'elles représentent à peine 0,03% de toutes les néoplasies.

L'incidence des tumeurs desmoïdes seules est de 2 à 4 nouveaux cas / 100 000 personnes par an, avec un sex-ratio de 2 femmes pour 1 homme.

On observe des tumeurs desmoïdes chez 3,6 à 13% des PAF. Les personnes atteintes de PAF ont un risque multiplié par 1000 de développer des tumeurs desmoïdes.

Ces tumeurs sont la première cause de décès chez les patients traités par chirurgie prophylactique. [7] [10] [35]

3-4_ Le cancer colorectal

Les cancers colorectaux représentent 15 à 20% de tous les cancers et sont responsables de 15 000 à 16 000 décès par an. Tout stade confondu de cancer, le taux de survie à 5 ans avoisine les 40%, mais n'est diagnostiqué qu'à l'âge de 70 ans.

Les cancers du côlon représentent 60% des cancers colorectaux et leur incidence est estimée à 34 000 nouveaux cas par an.

La PAF est responsable de 1% des cancers colorectaux, première cause de décès chez ces patients s'ils ne sont pas traités. Le cancer chez les patients PAF de moins de 20 ans est rare. Un cancer apparaissant chez un enfant est souvent associé à un phénotype sévère de polypose et des symptômes.

Le cancer gastrique serait plus courant au Japon que dans les pays de l'ouest et également plus commun que le cancer du duodénum chez les patients présentant une PAF. [7] [10] [33]

4_ Etiopathogénie

Le gène muté dans la PAF est le gène APC 5q21. Il est situé sur le bras long du chromosome 5.

Dans la PAF, un allèle est muté constitutionnellement dans toutes les cellules de l'organisme. L'autre allèle dit « sauvage » peut être inactivé par mutation ponctuelle ou délétion chromosomique aboutissant à la synthèse d'une protéine APC tronquée. La PAF est une maladie génétique autosomique dominante, caractérisée par l'apparition de multiples polypes adénomateux du côlon. L'expressivité variable de la maladie est en partie liée au siège de la mutation.

4-1_ Localisation

La plupart des mutations apparaissent dans la région centrale du gène APC, appelée la « Mutation Cluster Region » (MCR), résultant dans la troncature terminale COOH de la protéine APC.

Une corrélation génotype-phénotype, selon la localisation de la mutation du gène, est clairement exprimée :

-On observe une polypose profuse lorsque la portion du gène muté est située entre les codons 1250 et 1464, avec apparition à l'adolescence d'une centaine de polypes colorectaux, lorsque la mutation est située entre les codons 169 et 1387.

-Une mutation entre les codons 1444 et 1578 associe la présence constante de tumeurs desmoïdes à une polypose sévère. Des mutations entre les codons 1403 et 1578 entraînent obligatoirement des manifestations extra coloniques de la maladie, notamment des lésions duodénales. En revanche, des mutations observées au niveau des codons 1924, 1962 et 1987 entraînent des tumeurs desmoïdes mais peu de polypes coliques.

- Lorsque la mutation intervient entre le codon 0 et 200 et après le codon 1500, il s'agit d'une polypose atténuée. En effet, une polypose atténuée a été décrite, avec apparition plus tardive des adénomes coliques (vers 30-40 ans) et un rectum relativement épargné devant une mutation située en 5' du codon 157. Il a également été observé qu'une mutation au niveau des codons 368 et 1465 interférait peu avec l'activité de l'allèle sauvage et n'entraînait donc qu'une polypose modérée.

- L'hyperplasie congénitale de l'épithélium pigmentaire (CHRPE), souvent associée à la PAF, n'est en revanche rencontrée que lors d'une mutation entre les codons 463 et 1387 du gène APC. [2] [10] [11] [14] [20] [34]

4-2_ Mécanisme

Le gène APC, qui code pour la protéine APC, a comme principal rôle de réguler la β -caténine.

La β -caténine entre dans la constitution des jonctions adhérentes avec l' α -caténine et la E-cadherine. Cette association joue donc un rôle important dans l'adhésion cellulaire, l'organisation architecturale des tissus et la polarité des cellules. Or la régulation de la E-cadherine est fréquemment altérée dans les carcinomes. Le « switch » de la E-cadherine est un événement important dans l'acquisition du phénotype invasif.

On comprend alors qu'une mutation du gène APC, en agissant sur la production de β -caténine, et par conséquent sur la régulation de la E-cadherine, puisse modifier l'organisation cellulaire et entraîner le développement d'hyperplasie et donc le début d'un processus tumoral.

D'autre part, un mécanisme épigénétique est probablement impliqué et influencé par les constituants physiologiques luminaux dans la PAF et les tumeurs colorectales sporadiques.

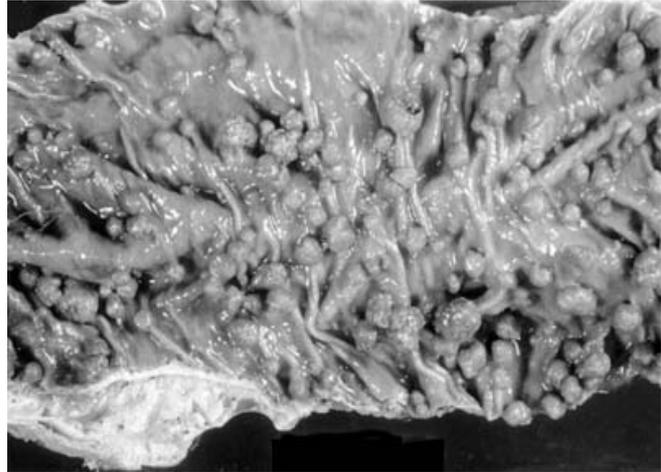
Une étude retrouvait une disposition des néoplasies exposées à la bile, notamment en bouquet autour de la papille et a ainsi conclu que la bile pouvait jouer un rôle dans le développement des adénomes. La bile de patients sains et de patients PAF contient la même action génotoxique, mais celle des patients PAF en contient en quantité plus importante. Elle serait donc plus génotoxique que la bile de patients non atteints et entraînerait alors plus de tumeurs duodénales.

Cependant, en 2002, Wheeler et al. découvrent que sur 21 adénocarcinomes de l'intestin grêle étudiés, non ampulaires, aucune mutation de la portion MCR du gène n'est retrouvée. Ils en déduisent que la formation d'adénocarcinomes de l'intestin grêle suit un chemin génétique différent du développement des adénomes colorectaux.

La PAF est donc une maladie génétique, liée non seulement à l'altération structurale du gène APC, mais également aux mécanismes permettant l'expression de ce gène.
[10] [13] [34]

5_ Les éléments du diagnostic

La PAF est une maladie caractérisée par l'apparition de multiples polypes adénomateux du côlon et du rectum, qui dégèrent inéluctablement en cancer du côlon avant l'âge de 40 ans. Les polypes se développent également au-delà du tractus gastro-intestinal et des tumeurs malignes peuvent apparaître dans d'autres sites, comme le cerveau ou la thyroïde. Le terme polypose ne s'applique que s'il existe plus de cent polypes sur toute la surface du côlon.



Polypes adénomateux [19]

5-1_ Signes d'appel

Les signes cliniques sont habituellement ceux du cancer, lorsque la maladie n'a pas été dépistée à un stade précoce. Ces signes sont : une perte de poids, une inanition, une obstruction intestinale ou encore une diarrhée sanglante. Dans ces cas de diagnostic tardif, il s'agit souvent de nouveaux cas de mutation. Cependant, la plupart des gènes déjà rencontrés sont généralement répertoriés dans un registre, lors d'explorations digestives, avant que les symptômes de la maladie n'apparaissent.

Il faut savoir être interpellé devant la notion d'antécédents familiaux de décès par cancer du côlon -précocement avant 50 ans- et la notion de polypose. Il faut également être attentif aux antécédents personnels de kystes multiples, opérés ou non, qui peuvent orienter vers la maladie et permettre un diagnostic précoce lorsque les symptômes ne sont pas encore évoqués.

5-2_ Symptomatologie

Les signes extra-digestifs peuvent se classer en trois groupes : les signes de la partie supérieure du tube digestif, les signes ophtalmologiques, osseux et cutanés et les tumeurs bénignes et malignes extra-digestives. Les tumeurs desmoïdes sont une des particularités de la maladie, qui prennent une part entière dans la gravité de celle-ci et qui s'observent dans la majorité des PAF.

5-2-1_ Partie supérieure du tube digestif

-Dans l'**estomac**, on retrouve des polypes hamartomateux ou hyperplasiques au niveau du fundus. Présents chez presque tous les patients, ils ne présentent pas de risque de transformation cancéreuse. Dans l'antrum gastrique, on voit plus souvent des adénomes, dont le risque de transformation reste inconnu.

-Au niveau du **duodénum**, les polypes sont des adénomes. Ils se développent chez tous les patients atteints de PAF. Leur mise en évidence nécessite un examen endoscopique soigneux, avec biopsie systématique de la papille, principale concernée, même si elle apparaît macroscopiquement normale. La gravité de la polypose duodénale est évaluée selon la classification de Spigelmann (ANNEXE 1).

-Le cancer **péri ampullaire** est maintenant reconnu comme un signe spécifique de la PAF (Harned et Williams 1983, Jone et Hance 1977) et le régiment de polypes entourant l'ampoule de Vater est une preuve solide que la bile est impliquée dans le processus pathologique de la maladie (Paul et al. 1980).

- Les cancers **jéjunaux ou iléaux**, sont quant à eux rarement observés.

5-2-2_ Signes ophtalmologiques, osseux et cutanés

-L'**hypertrophie congénitale de la rétine pigmentaire (CHRPE)** est fréquemment retrouvée dans le syndrome de Gardner. Il s'agit d'un adénocarcinome de bas grade de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Ce signe peut constituer à lui seul une preuve valable de l'altération du gène APC chez les personnes n'ayant pas encore développé d'autres signes. En effet, le CHRPE peut constituer la seule manifestation extra-digestive du syndrome de Gardner. (Blair et Trempe, Chapman et al, 1980).

-Les **ostéomes** sont indispensables pour émettre le diagnostic de syndrome de Gardner. La mandibule en est la localisation la plus commune, ainsi que la voûte crânienne. Ils précèdent les preuves cliniques et radiologiques de polypes coliques. Ils sont donc un marqueur sensible de la maladie.

- Faeder et al, en 1962, ont été les premiers à rapporter des **anomalies dentaires** dans le syndrome de Gardner. Ceci incluait des dents surnuméraires, une absence congénitale de dents, des racines anormalement longues sur les dents postérieures.

- Des **kystes sébacés** sont également observés sur le dos. Les autres signes cutanés observables sont les **fibromes**, les **lipomes**, les **léiomyomes**, les **neurofibromes** et les **lésions pigmentées de la peau**.

5-2-3_ Tumeurs bénignes et malignes extra-digestives

Un **hépatoblastome** virilisant a été décrit par Heimann et al. en 1987, chez un patient de 25 mois, devant des signes de puberté précoce et une masse abdominale. Li et al, la même année, observent des hépatoblastomes chez 4 enfants, avec une histoire familiale de polypose colique. Cette association a été retrouvée chez 10 autres enfants décrits dans la littérature.

D'autres tumeurs, comme un **carcinome des corticosurrénales** avec un syndrome de Cushing ont été observées, ainsi que des **carcinomes thyroïdiens**, une association de polypes coliques et des **carcinomes papillaires de la thyroïde**, dont 94,3% atteindraient préférentiellement les femmes (Bell et Mazzaferri 1993). L'incidence du cancer de la thyroïde chez les patients avec un Syndrome de Gardner approche 100 fois celle de la population générale. On décrit également d'autres néoplasies associées, telles des **ostéosarcomes**, des **liposarcomes**, ainsi que des **carcinomes de l'ampoule de Vater**, qui concernent environ 12% des patients avec une PAF.

5-2-4_ Autres signes

Des patients présentant un **retard mental** modéré ont également été rapportés au cours des différentes études (Calin et al. 1999). [10] [9]

5-2-5_ Les tumeurs desmoïdes

Ce sont des **proliférations fibreuses**, ou fibromatoses infiltrantes, mais non métastasiantes. Elles peuvent se développer après chirurgie. Elles ont une croissance lente, mais localement invasive et peuvent prendre des proportions énormes et se développer à n'importe quel endroit du corps. Elles sont proches des fibrosarcomes de bas grade. Elles ne présentent pas de mitoses anormales ni de réaction inflammatoire et sont moins cellulaires que les sarcomes. Néanmoins, leur prise en charge doit être identique à celle des néoplasies malignes de bas grade. La plupart sont sporadiques, mais 2% sont d'origine génétique. Elles sont localisées soit dans l'aponévrose des muscles périphériques (45%), soit dans les muscles de la paroi abdominale (45%), soit plus rarement dans les régions mésentériques (syndrome de Gardner) ou rétro-péritonéales (10%). [10]

Les tumeurs desmoïdes sont classées en 4 groupes selon Reitamo et al.[7] :

- les tumeurs juvéniles, extra-abdominales, essentiellement avec une prédilection pour les filles de 15 ans et moins ;
- les tumeurs en phase de fertilité, survenant en région abdominale ;
- les tumeurs dites «de la ménopause», majoritairement abdominales, tant chez l'homme que chez la femme ;
- les tumeurs de la période âgée, de localisation abdominale et extra-abdominale.

Il existe trois formes cliniques de présentations différentes :

Les tumeurs desmoïdes extra-abdominales :

Elles surviennent entre la puberté et 40 ans. Les enfants sont parfois atteints. La tumeur se présente comme une masse d'apparition progressive, mal limitée, de croissance lente, peu ou pas sensible. Une gêne à la mobilité ou une compression nerveuse peut apparaître. Les localisations sont pluricentriques et peuvent coexister avec des localisations abdominales. Leur localisation se situe le plus souvent sur les épaules, la paroi thoracique, la région des cuisses et la région cervicale. La présence de structures vasculaire et nerveuse rend difficile l'exérèse complète. Les localisations cervicales sont particulièrement agressives et peuvent entraîner une destruction des os adjacents et une érosion de la base du crâne ou de la trachée. Le suivi de l'évolution dans le temps se fait par IRM. Les récurrences semblent plus fréquentes chez les femmes de plus de 30 ans.

Les tumeurs desmoïdes de la paroi abdominale :

Elles sont particulières par leur localisation, leurs circonstances de survenue et leurs thérapeutiques. Elles se développent essentiellement dans les muscles grand droit et oblique, essentiellement chez les femmes jeunes enceintes, ou plus fréquemment la première année qui suit la grossesse. Elle atteint en moyenne les femmes de 20 à 30 ans. Cette localisation est rare chez l'homme adulte et l'enfant. Des facteurs hormonaux sont suspectés pour expliquer les tumeurs de la paroi abdominale survenant juste après la grossesse. Ce sont des masses palpables de 3 à 10 cm d'évolution lente et progressive. Le traitement est la chirurgie large. Le risque de récurrence est important (15 à 30%) mais plus faible que pour les localisations extra-abdominales et survient dans les deux ans après une intervention chirurgicale.

Les tumeurs desmoïdes mésentériques :

La plus fréquente des tumeurs du mésentère. 10% d'entre elles entrent dans le cadre d'un syndrome de Gardner. Elles surviennent vers 35-45 ans en moyenne. Elles se présentent sous forme d'une masse abdominale asymptomatique parfois douloureuse, pouvant atteindre plus de 10cm. Le diagnostic est posé sur une complication, comme un saignement digestif, une perforation, une compression urétrale ou une occlusion. Le traitement habituel par chirurgie -la plus large possible- est rendu difficile par l'infiltration des organes voisins et par le risque de sacrifier de façon trop importante le grêle. Le taux de récurrence est de 90% chez les patients atteints du syndrome de Gardner.

Les tumeurs ne tendent pas vers la métastase mais vers une invasion locale et récurrente. L'étiologie de ces tumeurs est encore non résolue. On retrouve une cause génétique, notamment chez les PAF, traumatique (chirurgicale ou non) et parfois oestrogénique dans les divers cas rapportés. Une minorité des tumeurs croissent très vite et deviennent létales, mais la plupart restent inertes [7].

5-3_ Démarche et méthodes diagnostiques

Le diagnostic clinique est habituellement le point de départ du diagnostic familial de la PAF, qui repose sur la présence d'au moins 100 adénomes colorectaux. Les ATCD de polypose ou de cancer du côlon ne suffisent pas au diagnostic. Mais la maladie peut être découverte fortuitement devant ces antécédents, ou encore sur des signes tels que les kystes épidermoïdes, ou les ostéomes, ou encore l'ablation d'une tumeur desmoïde, entraînant ainsi des investigations para-cliniques. C'est donc généralement devant des examens endoscopiques que la maladie est diagnostiquée pour la première fois au sein de la famille.

Le diagnostic génétique, plus onéreux, arrive au second plan mais apporte la preuve du diagnostic. Une fois le diagnostic de PAF avéré, les ascendants devront être dépistés et suivis par endoscopie, ainsi que les descendants dès l'âge de 10 ans. Les tests génétiques vont concerner essentiellement la personne atteinte, sa fratrie et sa descendance. Ils vont permettre d'établir une surveillance endoscopique et une prise en charge adaptée, avant même l'apparition des signes chez les membres porteurs de la mutation. [2] [33]

5-3-1_ Les examens endoscopiques

L'examen endoscopique principal est la coloscopie totale, consistant à visualiser directement l'intérieur du côlon en entier. Cet examen permet de procéder à des biopsies, afin d'émettre un diagnostic et permet plus ou moins d'effectuer des gestes thérapeutiques, tels qu'une polypectomie. Si une polypose est confirmée, la fibroscopie oesogastroduodénale sera automatiquement effectuée en complément, afin de rechercher l'étendue de la maladie et ses signes de gravité (polypes duodénaux).

5-3-2_ Le diagnostic génétique

La combinaison de 2 méthodes est actuellement utilisée pour dépister la maladie :

La recherche directe du gène APC, révélant une inactivation du gène dans la PAF. La nature des mutations identifiées est frappante, car 94% d'entre elles sont prédictives de la troncature de la production du gène, donc de la coupure de la protéine.

La recherche de la protéine APC par l'utilisation d'anticorps, dirigés contre cette protéine et l'analyse directe de cette protéine.

Il existe une bonne corrélation entre le type de mutations et la sévérité de la maladie dans certaines conditions héréditaires. Mais les variétés cliniques reflètent l'influence d'autres gènes (modifiés), de facteurs environnementaux ou de la chance.

L'intérêt d'un dépistage génétique poussé est la possibilité d'identifier, au moment de leur adolescence, les individus qui nécessitent de démarrer une surveillance colorectale intensive dès leur plus jeune âge.

Une troisième variante de PAF, appelée AFAP, a été identifiée par les études moléculaires mais actuellement aucun critère n'est défini pour le diagnostic d'AFAP. [2] [17] [33]

5-3-3_ Autres moyens

En 1995, Thakker et al. présentent un autre moyen de diagnostic basé sur la radiographie panoramique des dents, le DTPR (Dental Panoramic Radiographs Score) qui reprend la nature, l'extension, et le mouvement des dents, ainsi que l'ossature. [9]

5-3-4_ Discussion

L'introduction d'un diagnostic génétique dans la pratique clinique peut potentiellement causer des dommages, qui doivent être pris en compte. Les tests génétiques requièrent une information et le consentement écrit des personnes, afin d'éviter les mauvaises interprétations. Mais malgré une information individuelle et claire, les sujets porteurs de la mutation tendent à mal interpréter la signification des résultats et les conséquences du cancer.

La découverte d'une mutation pathogène accroît l'anxiété, même si la maladie peut être prise en charge par une surveillance et un traitement appropriés.

La nécessité d'un entretien individuel et de l'obtention d'un consentement éclairé est flagrante devant le risque d'effets psychologiques néfastes à l'annonce de la maladie. Un conseil génétique approprié devra être pensé pour éviter ces issues. L'information doit être donnée à la fois aux parents et à l'enfant. [18]

5-4_ Diagnostics différentiels

La PAF en elle-même est caractérisée par la présence de plus de 100 adénomes colorectaux -dégénérant inéluctablement en cancer-, par la présence de carcinomes duodénaux, plus rarement de CHRPE, ainsi que d'hépatoblastomes plus rares eux aussi.

Les différents syndromes qui forment une variante de la PAF se distinguent par des caractéristiques cliniques propres qui viennent s'ajouter à celles de la PAF simple.

5-4-1_ Le syndrome de Gardner

Le terme « syndrome de Gardner », souvent employé pour désigner la PAF, n'est autre que la variante phénotypique la plus courante de la maladie. Le syndrome de Gardner et la PAF sont donc souvent confondus l'un et l'autre. Le syndrome de Gardner présente en plus des kystes épidermiques, des ostéomes et des tumeurs desmoïdes.

5-4-2_ Les syndromes de Turcot I et II

Ces syndromes sont caractérisés par l'association d'adénomes et de tumeurs du système nerveux central. Le syndrome de Turcot I concerne le même gène que la PAF et est donc responsable d'une polypose ainsi que de médulloblastomes. Le syndrome de Turcot II, quant à lui, provient de la mutation de divers gènes. Il associe des glioblastomes, avec cependant moins de polypes, mais qui dégénèrent également.

5-4-3_ Le syndrome de Peutz-Jeghers

Ce syndrome ne concerne pas le gène APC, mais un gène du chromosome 19. Néanmoins, il se présente sous la forme d'hamartomes isolés (polypes non néoplasiques) ainsi que des polypes du côlon, de l'intestin et de l'estomac. Il se distingue en revanche par des taches mélaniques des lèvres et de la muqueuse buccale, avec un risque accru de cancer gynécologique ou des testicules chez l'homme.

5-4-4_ Le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba

Dans cette maladie, une fois de plus, le gène APC n'est pas concerné. Il s'agit d'une mutation touchant -entre autres- le chromosome 10. Des polypes, qui occasionnellement entraînent un cancer colorectal, sont observés dans ce syndrome. Une macrocéphalie, des taches pigmentées du pénis, des lipomes et des hémangiomes forment les autres caractéristiques cliniques du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Ce n'est donc que le diagnostic génétique qui permet d'affirmer ou d'infirmer le diagnostic et de préciser le type de syndrome dont il s'agit. [4] [32] [34]

6_ La prise en charge des patients présentant une PAF

Cette prise en charge doit tenir compte des trois aspects potentiels graves de la maladie :

- les polypes colorectaux, qui vont inéluctablement dégénérer en cancer ;
- les polypes duodénaux, avec un risque important de dégénérescence ;
- les tumeurs desmoïdes qui peuvent apparaître ou déjà exister.

6-1_ La polypose colorectale

6-1-1_ Méthodes

Elles consistent en la suppression du côlon et du rectum porteurs des polypes.

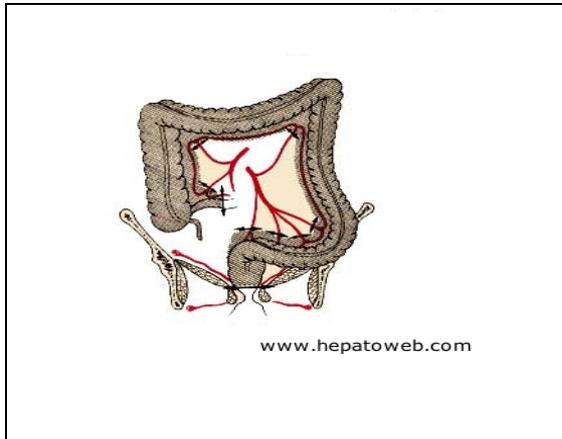
6-1-1-1_ La coloproctomie totale

Elle consiste en l'ablation totale du cadre colique et du rectum avec toute sa muqueuse. Selon les cas, également l'anus et l'appareil sphinctérien. Elle se termine donc soit :

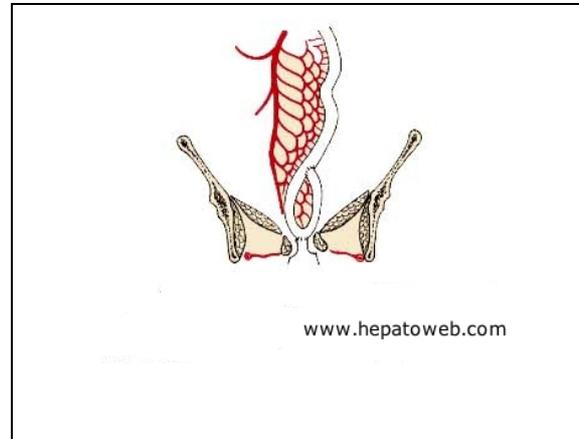
- par une iléostomie terminale définitive, qui consiste en l'enlèvement du côlon entier et du rectum. Une iléostomie permanente avec stomie est créée, d'habitude à droite en sous-ombilical, permettant aux matières de passer dans un appareillage externe.

- par une iléostomie continente avec poche de Koch qui consiste à faire un réservoir avec trois anses en tirant le bout d'iléon jusqu'à la surface de l'abdomen. Cette poche recueille les résidus du grêle et le patient la vide régulièrement par sondage. Le problème se posant assez fréquemment est celui de « pochite », qui aboutit à la suppression du réservoir et sacrifie ainsi 60 à 70 cm d'iléon.

- la coloprotectomie restaurative avec anastomose iléo-anale et réservoir (AIA) qui conserve le fourreau du bas rectum et le canal anal avec leurs sphincters et une anastomose iléo-anale au moyen d'un réservoir en J pour créer un néo-rectum. Durant le temps de cicatrisation de l'anastomose et d'adaptation de la poche, une iléostomie temporaire est créée reliant l'iléum jusqu'à l'abdomen.



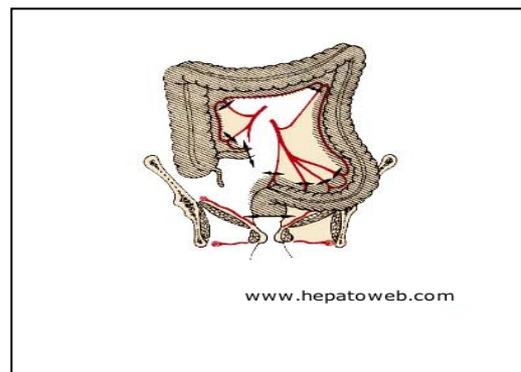
Coloprotectomie (exérèse) [31]



Coloprotectomie (anastomose iléo-anale) [31]

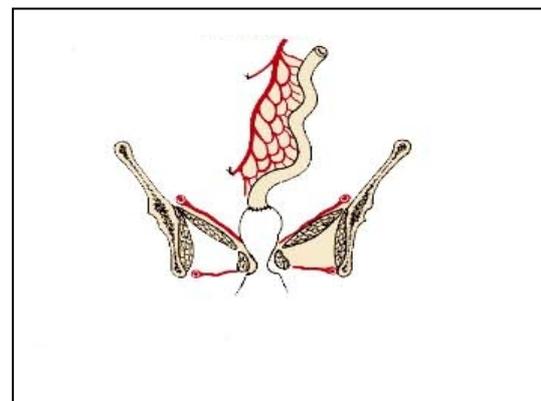
6-1-1-2_ La colectomie avec anastomose iléo-rectale (AIR)

C'est une intervention relativement simple, de faible morbidité dont la durée d'hospitalisation est de l'ordre d'une semaine. L'intervention est réalisable par coelioscopie. Elle consiste à enlever le côlon en laissant 10-15 cm du rectum. L'iléon terminal est anastomosé, au rectum. Elle permet de conserver un réservoir correct mais au prix d'une surveillance attentive (élimination régulière des néo-polypes).



Colectomie totale [31]

La conservation de la charnière rectosigmoïdienne avec anastomose sur le bas sigmoïde est souhaitable pour diminuer ce risque. Puisqu'une partie du rectum reste en place, le patient doit subir une sigmoïdoscopie à intervalles réguliers pour s'assurer que de nouveaux adénomes n'apparaissent pas. Si le rectum restant contient seulement quelques polypes, ceux-ci peuvent être enlevés ou détruits par voie rectale. [10] [19] [20]



Colectomie totale (anastomose iléo-rectale) [31]

6-1-2_ Indications

Les critères désignant le choix de l'intervention sont basés outre sur le nombre de polypes dans le rectum, sur les circonstances et la localisation de dysplasies et l'existence de tumeurs desmoïdes. Les principaux problèmes posés au chirurgien digestif concernent la prise en charge de la polypose colique, le traitement des tumeurs desmoïdes et la conduite à tenir devant la polypose duodénale. D'autres paramètres entrent aujourd'hui en compte pour le choix du traitement : l'âge, les caractéristiques génétiques, le niveau d'atteinte de la descendance éventuelle ou des autres membres de la famille affectés, les souhaits du patient concernant le type d'intervention, la compliance du patient devant le suivi, l'efficacité des traitements médicaux et dans un second temps, l'expérience du chirurgien devant telle ou telle technique.

Cependant, les indications suivantes sont les plus couramment utilisées, notamment au CHU de Nantes :

-Devant un cancer du côlon ou du rectum, ou même un nombre trop important d'adénomes, l'iléostomie terminale définitive sera préférentiellement choisie. Elle est le seul moyen d'éradiquer le cancer du côlon par une exérèse totale. Cette colectomie doit être carcinologique, c'est-à-dire faite avec une ligature des pédicules vasculaires à l'origine et, en cas de cancer du moyen ou du bas rectum, une exérèse complète du méso rectum. Au vu de la prévalence des cancers synchrones, il semble préférable d'être carcinologique sur tous les segments du côlon.

-Si le ou la patient(e) ne présente pas de cancer du côlon ni du rectum, le traitement prophylactique choisi sera l'AIA. Elle permet d'éradiquer totalement la maladie au niveau colorectal, tout en maintenant le canal anal avec des résultats fonctionnels excellents. Cette procédure technique n'est pas requise pour tous les patients avec une polypose familiale et doit être accomplie par des chirurgiens d'expérience en raison de son fort taux de morbidité. Elle ne peut se concevoir que si la forme de polypose est modérée au niveau du rectum et si le patient est compliant devant les soins. [10] [21] [22].[25]

6-1-3_ Discussion

Avec les deux techniques les plus actuellement utilisées, AIA et AIR, les fonctions sphinctériennes de l'anus sont préservées, ce qui est particulièrement important chez les sujets jeunes.

En revanche, s'il s'agit d'une jeune femme en âge de procréer, ses chances de procréation seront meilleures si elle bénéficie d'une AIR que d'une AIA d'emblée. Cependant, la conservation rectale de l'AIR expose au risque de cancer sur le rectum restant. Une transformation de l'AIR en AIA sera donc nécessaire chez les femmes dès qu'elles ne désirent plus de grossesse.

Les critères cliniques seront de plus en plus liés au diagnostic génétique, qui est une aide précieuse dans l'identification des patients chez lesquels le rectum pourrait être laissé *in situ*, avec un risque faible de développer un cancer et ceux à haut risque. [21]

En effet, L'AIR pourrait être préférée devant une mutation du chromosome 5 avant le codon 1250, ou chez des patients jeunes ou présentant un faible nombre de polypes colorectaux, ou une polypose atténuée (mutation des codons 0 à 200). En effet, dans les formes dites atténuées de PAF, l'apparition des adénomes coliques est plus tardive et le rectum est relativement épargné, donc sa surveillance endoscopique est plus facile.

L'AIA serait préférable si la mutation apparaît après le codon 1250 et semble être la seule intervention recommandée dans le cas de polypose sévère, avec un nombre accru de polypes, notamment dans le cas de la mutation du codon 1309.

Aujourd'hui, la décision de laisser le rectum en place, en accord avec la littérature et une certaine expérience chirurgicale, devrait être incitée devant des signes étudiés, comme la présence de polypes rectaux sporadiques, une mutation de moindre importance, l'absence de dysplasie sévère ou de cancer du côlon et plus rarement par la présence de tumeurs desmoïdes intra-abdominales ou mésentériques qui contre-indiquent l'AIA. [2] [3] [10] [11] [21] [22] [24] [25]

6-2_ La polypose duodénale ou intestinale

6-2-1_ Méthodes

Elles consiste en un traitement local des polypes par mucosectomie duodénale et polypectomie du grêle.

Si un cancer de la papille duodénale survient, on effectuera une duodéno-pancréatectomie céphalique.

6-2-2_ Indications

Le traitement médicamenteux de la polypose duodénale peut être instauré en première intention par un traitement par AINS, comme le Sulindac®, pour diminuer la taille et le nombre des tumeurs. [9] [10] [34]

6-3_ Les tumeurs desmoïdes

6-3-1_ Méthodes

Après un bilan pré-thérapeutique avec un scanner, soit on observe l'évolution sans traitement, soit on propose un traitement par AINS, comme le Sulindac®, pour une durée de 2 mois. En cas de mauvaise tolérance, le Sulindac® est remplacé par le Tamoxifène®. En cas d'inefficacité, on prescrit l'association Sulindac®-Tamoxifène®. En cas de progression sous traitement ou de symptômes, il est souhaitable d'obtenir une IRM qui précise mieux les lésions et leur degré de fibrose.

Une chimiothérapie peut alors être proposée.

Le traitement chirurgical est discuté en cas de tumeurs pariétales et en cas de découverte fortuite de tumeurs desmoïdes lors de la colectomie. Il ne doit pas trop sacrifier l'intestin grêle. En cas de syndrome occlusif menaçant le pronostic vital, une chirurgie palliative de dérivation est proposée.

Si les tumeurs sont oestrogéno-dépendantes, les anti-oestrogènes, comme le Torémifène® ou le Tamoxifène®, peuvent être utilisés de manière efficace. D'autres produits peuvent être utilisés en association, mais de manière moins fréquente : les agonistes de la GnRh ou des progestatifs. Malgré le faible nombre de patients traités par anti-oestrogènes, on retrouve une réponse objective chez 25% des patients.

6-3-2_ Indications

Une indication de chirurgie pour tumeur desmoïde peut être une obstruction de l'intestin grêle et/ou une hydronéphrose ou une perforation de l'intestin grêle. Elle entraînera la résection totale ou partielle de la tumeur et la résection de l'intestin grêle.

Le taux de complications après résection des tumeurs desmoïdes avoisine les 23% et rassemble : syndrome du grêle court, rétraction de l'iléon, fistule intestinale, sepsis abdominal, anastomoses infiltrantes, pancréatite post-opératoire et un décès. Des récurrences locales surviennent dans 1/3 des cas dans les 5 ans qui suivent, selon la localisation, l'âge et la possibilité d'une résection satisfaisante. Ce risque semble plus important chez les sujets jeunes avant 30 ans. Devant un taux de complications et de récurrences si élevé, la chirurgie doit être le dernier recours du traitement des tumeurs desmoïdes. Les décès recensés sont essentiellement dus aux complications des tumeurs desmoïdes : hémorragie incontrôlée pendant la résection tumorale, ischémie intestinale après obstruction des vaisseaux du mésentère supérieur par la tumeur ou compression des uretères.

Dans le cas de tumeurs desmoïdes agressives, une chimiothérapie peut être instaurée pour contrôler la taille de la tumeur ou la réduire : doxorubicine, dacarbazine, carboplatine. Le traitement par Tamoxifène®, Torémifène® et Sulindac® semble moins efficace que la chimiothérapie dans la régression des tumeurs. On observe 60% de régression des symptômes devant une chimiothérapie sur une tumeur inopérable.

D'autres méthodes comme la radiothérapie sont applicables au traitement des tumeurs desmoïdes de la PAF, mais avec des complications non négligeables comme la nécrose tissulaire, l'ulcération de la peau, des obstructions, irradiations ou fistules intestinales. Cette technique est donc évitée afin de préserver un maximum, l'intestin grêle. L'espoir des thérapies se base dans la transplantation d'intestin grêle grâce à de puissants immunosuppresseurs. [7] [10] [14] [27]

7_ Surveillance

Une surveillance permanente et un traitement prophylactique adéquat pour tous les sujets et familles porteurs de la mutation, est la meilleure prise en charge possible. L'inscription au registre régional ou national des polyposes permet un suivi au long terme de la maladie de génération en génération.

7-1_ Des patients opérés

La surveillance se portera sur le côlon, le rectum restant, le réservoir, le duodénum et les tumeurs desmoïdes.

7-2_ Des patients non opérés

La surveillance repose essentiellement sur le dépistage et les indications chirurgicales à un jeune âge.

L'âge le mieux approprié pour le dépistage dépend de l'expression de la maladie mais intervient généralement dans l'adolescence.

Les risques individuels de PAF sont habituellement recherchés chez les apparentés de premier degré des sujets atteints. Ce dépistage consiste en une sigmoïdoscopie et une coloscopie annuelle à partir de l'âge de 10-15 ans et une gastroscopie tous les trois ans à partir de l'âge de 20 ans. Cette surveillance sera prolongée jusqu'à l'âge de 40 ans, âge où l'expression de la maladie est proche de 100%.

L'intervalle de surveillance entre les différentes endoscopies dépendra de la sévérité de la maladie et se basera sur la classification de Spigelman.

Une étude menée par Petersen et al. en 1989 suggère qu'au sein d'une même famille, les membres se révélant porteurs de la mutation doivent suivre une surveillance par sigmoïdoscopie annuelle, jusqu'à une éventuelle chirurgie. Les membres non porteurs de la mutation devront poursuivre une surveillance endoscopique tous les trois ans jusqu'à 35 ans, puis bénéficieront d'une surveillance plus discontinuée.

La mutation APC de l'exon 15G incluant le codon 1309, le point chaud des mutations dans la PAF, entraîne assez souvent des cancers chez les patients de moins de 20 ans et nécessite une surveillance endoscopique avant l'âge de 12 ans pour tous les membres porteurs de cette mutation dans la famille. Ces patients porteurs d'une forme sévère de polypose (>1000 polypes coloniques ou > 20 polypes rectaux), devraient bénéficier d'une chirurgie prophylactique avant même l'âge de 16 ans.

Un autre problème, récemment évoqué dans la littérature, est celui de polypes se développant sur les poches, et devrait sérieusement être évalué. Ceci remettrait en cause le mode de surveillance des patients ayant bénéficié d'une AIA et pour lesquels une surveillance régulière de leur poche pourrait être envisagée. [2] [10] [19] [20] [23] [24] [33]

8_ Pronostic et Devenir

La morbidité et les taux de réintervention pour complications étaient semblables après AIR et AIA. La fonction intestinale reste meilleure après AIR. Les envies impérieuses sont plus fréquentes après IRA qu'après AIA. Après une AIR, le risque rapporté par une étude de 2001 de décéder d'un cancer du rectum était de 12,5% à l'âge de 65 ans. Comparativement, l'AIA permet d'augmenter l'espérance de vie de 1,8 an de plus que l'AIR. Le taux de survie à 5 ans après un cancer chez les patients PAF est de 54,4%.

Cependant, les adénomes duodénaux (90% des patients PAF) ont un risque plus faible de devenir malins que les adénomes du côlon (3-4% des patients PAF). Mais le cancer du duodénum est la cause principale de décès par cancer chez les patients PAF après colectomie prophylactique. Il concerne environ 30 à 40% des PAF dont la moitié décèdent des métastases. Ce risque est donc augmenté de 100 à 300% par rapport à la population normale. Le risque de développer un cancer duodénal est faible pour les patients présentant une faible polypose duodénale (Spigelman I-II). En revanche, il s'élève devant une polypose duodénale sévère (Spigelman III-IV) (cf ANNEXE 1). L'intervalle moyen de récurrence s'estime à environ 2 ans s'il y a duodénotomie avec excision locale d'adénomes sévères. La prise en charge optimale de la chirurgie des adénomes duodénaux est une balance difficile entre le devenir après chirurgie et le risque de carcinomes invasifs.

Continuer la surveillance des patients PAF et des adénomes duodénaux aide à persévérer dans la prise en charge de cette maladie. La surveillance des familles PAF sur le registre des polyposes diminuerait l'incidence des cancers colorectaux de 50 à 5%.

Les traitements médicamenteux prennent toute leur importance devant l'échec des techniques chirurgicales et endoscopiques.

La prévention des tumeurs desmoïdes et leur traitement sont un point critique dans le management du traitement de la PAF. [2] [10] [24] [25]

II_ POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE ET GROSSESSE

1_ Etude de cas

1-1_ Cas clinique n°1

Mme H. B. est née le 29/08/1971.

Elle présente, dans ses antécédents familiaux, une mère qui a du cholestérol et un frère diabétique non soigné.

Ses antécédents médicaux rapportent la notion de crises de tétanie.

Dans ses antécédents chirurgicaux, on note une appendicectomie à l'âge de 2 ans et demi.

Sur le plan gynécologique, Mme H. était sous contraception oestro-progestative par Adepal® puis Stédiril® [33].

Sur le plan obstétrical, 3 grossesses dont l'histoire est détaillée ci-après :

-En 1992, 1^{ère} grossesse marquée par une thrombose hémorroïdaire avec rectorragies spontanées à 34SA + 2 jours et une hospitalisation à 39 SA + 5jours pour malaise vagal avec pâleur et sueurs, diminution des MAF et TA à 8/6.

Elle accouche spontanément en OP à l'aide d'une épisiotomie après échec de la pose de l'APD pour chute de la tension. Elle donne naissance à un petit garçon de 3,400 kgs, d'Apgar 10.

-En 1993, 2^{ème} grossesse marquée par des échographies soupçonnant un RCIU à 23 SA ½, confirmé à 28 SA avec un BIP et un DAT correspondants à 26 SA. A 34 SA + 5 jrs, elle est hospitalisée pour diminution des MAF et suspicion de perte de liquide (qui s'avèrera négative par la suite).

Elle accouche spontanément en OP à 40 SA+ 4jrs sous APD. Elle donne naissance à un garçon de 2,890 kg, d'Apgar 10/10. Des éraillures ont nécessité l'utilisation de fil Catgut à la peau.

L'examen de sortie note la nécessité importante de faire de la rééducation périnéale en post-partum.

-En 1995, Mme H. B. consulte aux urgences pour perte de connaissance, traumatisme crânien avec plaie du cuir chevelu, une diarrhée, des douleurs abdominales accompagnées de vomissements depuis la veille. A l'examen, on note un abdomen souple avec une petite sensibilité en fosse iliaque droite, une pâleur cutanée, et une asthénie. Devant la notion de plusieurs pertes de connaissance, un scanner crânien et un examen neurologique sont demandés pour éliminer une comitialité.

-En 1998, 3^{ème} grossesse marquée par la découverte de notions d'antécédents de Polypose Colique Familiale du coté maternel.

A 30 SA + 1 jr, elle est hospitalisée pour contractions utérines douloureuses, vomissements, diminution des MAF, perte de poids. Un traitement par Salbumol® et Progestérone retard® est instauré.

A 31 SA + 6 jrs, elle est de nouveau hospitalisée pour douleurs de l'hypochondre gauche et douleur thoracique augmentée à l'inspiration et à la palpation, une diarrhée chronique et une perte de poids avec troubles du transit depuis mars 1998. A l'examen, on note un paquet hémorroïdaire suintant et une fièvre à 38°7, un sein multi-nodulaire. Une corticothérapie est instaurée. Des examens complémentaires sont demandés : l'anuscopie et la rectosigmoïdoscopie montrent une volumineuse thrombose hémorroïdaire ; les caillots sont excisés, des formations polypoïdes procidentes à l'anus font évoquer une tumeur villeuse prolabée dans le cadre d'une polypose rectocolique. On émet le diagnostic probable de polypose adénomateuse familiale avec dégénérescence vraisemblable en amont.

Trois jours plus tard l'échographie hépato-abdominale montre une hépatomégalie tumorale multi-nodulaire et nécrose centrale dans les nodules. Une biopsie serait dangereuse à effectuer. Trois diagnostics sont évoqués :

- polypose adénomateuse avec zone hémorragique ;
- hépatome fibrolamélaire invasif ;
- tumeur endocrine multiple.

Le 12/06/1998, à 33 SA, une césarienne d'indication maternelle est décidée, en accord avec la patiente, pour exploration à visée diagnostique devant une suspicion de néoplasie colique avec métastases hépatiques. Les caillots prélevés ne montrent pas de cellules tumorales identifiables. Les biopsies hépatiques rapportent un diagnostic de métastases d'un adénocarcinome peu différencié, compatible avec un point de départ colique. L'examen anatomopathologique du placenta retrouve un placenta hypotrophique, une microcalcification, quelques villosités lâches et œdémateuses.

Le lendemain de la césarienne, le 13/06/98, Mme H. B. est transférée dans le service de réanimation puis dans le service de CCA pour mieux surveiller le risque hémorragique. Une PCA de morphine est débutée. Le 21/06/98, un site implantable est posé en vue d'un traitement par chimiothérapie.

La découverte d'un ascite sanglant correspondant vraisemblablement à une fissuration d'une métastase hépatique amène Mme H., le 24/06/98, à être transférée en Oncologie Médicale. A l'entrée, elle présente une altération importante de l'état général avec un fort amaigrissement, une anorexie compliquée de vomissements, une hépatomégalie avec distension abdominale sans syndrome occlusif. Le scanner abdominal montre alors de multiples métastases hépatiques, dont certaines sont situées en position sous-scapulaire à haut risque de fissuration.

Le 01/07/98, Mme H. B. décède d'un choc hémorragique dans le cadre d'une insuffisance hépatocellulaire gravissime.

1-2_ Cas clinique n°2

Mme L. A. est née le 20/12/1973.

Elle présente, dans ses antécédents familiaux, une mère traitée pour HTA, et la notion de kystes épidermiques.

Dans ses antécédents médicaux, on note une cicatrisation dirigée d'un kyste inflammatoire sébacé, de nombreux kystes épidermiques et gingivaux et des éphélides dans le dos.

Sur le plan de ses antécédents chirurgicaux, Mme L. est opérée en janvier 1995 d'une surrenalectomie droite, qui retrouve une tumeur cortico-surrénalienne sans signe de malignité. En 1996, elle subit l'ablation d'un fibroblaste desmoplastique du muscle sous scapulaire droit.

Sur le plan obstétrical :

-En 1992, 1^{ère} grossesse marquée par une perte de poids de 12 kgs et des dorsalgies.

Elle accouche normalement en OP le 21/09/1992 à 40 SA + 1 jour à l'aide d'une épisiotomie et donne naissance à un garçon de 3,490 kg, d'Apgar 10 et 6 qui sera transféré en néonatalogie pour détresse respiratoire secondaire.

-En 1994, 2^{ème} grossesse marquée par la découverte à 30 SA d'une tumeur surrénalienne droite, évoquant un syndrome de Cushing.

Après 2 maturations et un déclenchement pour hydramnios, Mme L. accouche normalement en OP le 04/11/1994 à 39 SA, à l'aide d'une épisiotomie, d'une fille de 3,070 kg, d'Apgar 10 et 10. Le travail fut marqué par un malaise vagal 15 minutes avant la naissance.

-En 1996, 3^{ème} grossesse marquée par une hospitalisation à 15 SA + 3 jrs pour sciatalgies et perte de poids importante (-25 kgs en 1 an dont 6 kgs les derniers mois). On en profite pour faire le bilan de sa tumeur sous-cutanée et on découvre une tumeur desmoïde de 7X5 cm. A cette occasion, on découvre des antécédents identiques chez son père qu'elle n'a pas connu. Des kystes sont observés également chez Naoufel, son fils aîné. Le diagnostic de syndrome de Gardner est posé. Des bilans digestifs et un conseil génétique pour la grossesse en cours sont mis en place. Ils révèlent une mutation du gène APC sur le codon 1462, exon 15. Un diagnostic anténatal est proposé et une interruption de grossesse est évoquée. Des ostéomes gingivaux et une densification osseuse anormale sont découverts. A 33 SA + 2 jrs, elle est hospitalisée pour suspicion de RPM qui s'avèrera négative par la suite.

Elle accouche normalement en OP le 20/03/1997 à 38 SA à l'aide d'une épisiotomie et donne naissance à un garçon de 3,540 kg d'Apgar 10 et 10.

Le 27 mai 1997, au cours de la même anesthésie, Mme L. bénéficie de l'exérèse d'une tumeur desmoïde du flanc droit sur la cicatrice de surrenalectomie et d'une ligature de trompes sous coelioscopie.

Le 23 octobre 1997, après un bilan endoscopique qui retrouve une polypose rectocolique diffuse et l'absence de lésions au niveau du tractus digestif supérieur, une décision de colectomie totale est prise avec conservation rectale et anastomose iléorectale manuelle. Les suites ont été simples.

Au cours de l'année 1998 puis 1999, la patiente est hospitalisée à plusieurs reprises pour des crises douloureuses abdominales dont les différentes explorations d'imagerie ne permettent pas de retrouver la cause. Un volvulus et une hernie interne sont finalement découverts, le grêle étant passé à travers le petit épiploon. Malgré une intervention chirurgicale réparatrice, les crises douloureuses persistent sans autre anomalie.

Pendant de longs mois, Mme L. va être hospitalisée de façon répétitive en gastro-entérologie. Le 7 mai 2000, une nouvelle intervention met à jour une mésentérite rétractile avec tumeur desmoïde du mésentère, qui va conduire à proposer une alimentation parentérale pendant plusieurs semaines. Puis, en septembre 2000, la patiente bénéficiera d'une gastrostomie percutanée, afin de maintenir son état général et de la laisser sortir à domicile.

Au cours de l'année 2000, Mme L. sera hospitalisée de très nombreuses fois dans le service d'hépatogastro-entérologie. Elle sera également suivie sur le plan psychiatrique après un diagnostic de névrose hystérique grave. Elle sera ensuite hospitalisée dans l'unité des addictions, devenue dépendante à la morphine.

Pendant tout ce délai, la patiente a subi de très nombreux examens de surveillance. En mars 1999, à l'occasion de douleurs et de céphalées, une IRM cérébrale retrouve un méningiome fronto-pariétal gauche de 20 mm qui a été contrôlé à plusieurs reprises depuis et qui reste stable. Il existe également des tumeurs desmoïdes du Psoas Droit et du flanc gauche. En janvier 2000, elle subit également des extractions dentaires sous anesthésie générale.

La patiente est revue en janvier et février 2002 au CHU pour, de nouveau, des crises douloureuses, sans qu'il y ait eu lieu d'envisager de traitement particulier, ceci dans un contexte de conflit familial.

Depuis 2003, la patiente est suivie à Angoulême, suite à un déménagement. Toujours en contact avec le CHU de Nantes, elle signale la persistance des céphalées avec troubles de la vue. Le méningiome ne semble pas avoir évolué.

En ce qui concerne le risque génétique, les deux garçons de Mme L. sont atteints de la maladie. Sa fille n'est, en revanche, pas porteuse de la mutation.

1-3_ Cas clinique n°3

Mme V. est née le 30/12/1958.

On ne note rien de particulier dans ses antécédents familiaux et personnels.

Sur le plan obstétrical :

-En 1989 : 1^{ère} grossesse marquée par une HTA gravidique, elle accouche par césarienne.

-En 1991 : 2^{ème} grossesse, gémellaire sous Salbutamol, marquée à 33 SA, par un melaena, des selles liquides, des douleurs abdominales diffuses et une déglobulisation à 6 g/L, nécessitant la transfusion de 3 culots globulaires. La patiente signale un syndrome de RGO depuis le début de la grossesse et quelques troubles dyspeptiques mais n'a pris aucun médicament gastro-toxique. L'examen clinique est normal et le toucher rectal ne montre pas de melaena. La fibroscopie montre de multiples lésions polypoïdes de quelques millimètres de diamètre, non hémorragiques. La biopsie duodénale révèle des adénomes. On évoque un diagnostic d'hyperplasie, de lymphangectasie ou de polypes. Elle est mise sous pansements gastriques et anti-sécrétoires gastriques. Une coloscopie serait indiquée mais le terme de la grossesse ne le permet pas, elle est donc repoussée après l'accouchement.

Le 09/03/1991, une césarienne est effectuée et donne naissance à deux filles transférées en néonatalogie.

6 jours plus tard, elle est transférée en CCA pour une coloscopie et fibroscopie. Une tumeur duodénale est découverte en D2. L'analyse histologique montre un adénocarcinome de type Lieberkühnien. On découvre également des polypes coliques au cœur du rectum. Elle sort le 29/03/1991 avec un traitement d'Arthrocine 100 mg/j.

Le 11/06/1991, une échographie retrouve des nodules hépatiques et une dilatation des voies biliaires intra-hépatiques. Les examens biologiques montrent un ictère rétionnel cytolytique. La ponction biopsie hépatique confirme l'existence de métastases hépatiques d'un adénocarcinome Lieberkühnien. Le 26/06/1991, devant l'existence d'une tumeur de l'ampoule de Vater, une double dérivation bilio-digestive et gastro-jéjunale est entreprise, ainsi qu'une cholécystectomie. A cette occasion, 2 métastases hépatiques de diamètre supérieur à 3 cm et 2 métastases plus petites sont mises à jour.

Le 25/10/1991, une recto-sigmoïdoscopie montre une polypose essentiellement colique et peu rectale. Le 21/01/1992, l'échographie montre une augmentation de volume des métastases. L'endoscopie retrouve une lésion sténosante de colon sigmoïde et des signes de subocclusion. Le 11/02/1992, une colectomie segmentaire est réalisée devant un cancer du rectosigmoïde sur polypes.

Le 10/12/1992, une échographie hépatique montre un foie multinodulaire métastatique, un ascite et une dilatation des cavités rénales. Mme V. décédera 10 jours plus tard, le 20/12/1992.

2_ Revue de la littérature

2-1_ Influence de la PAF sur la fertilité, la grossesse et l'accouchement

A cause de la rareté de la maladie et de sa découverte relativement récente, peu d'études ont été menées sur la fertilité et le déroulement de la grossesse chez les femmes PAF. Néanmoins, deux études danoises rapportent quelques données sur l'influence de la PAF, mais sur la fertilité seulement.

2-1-1_ Etude de C. Johansen de 1990 [26]

Cette étude se base sur un questionnaire remis à 58 femmes présentant une PAF, visant à recueillir des informations concernant la fertilité, la grossesse, les avortements spontanés et l'accouchement. La population étudiée est rapportée dans le tableau ci-dessous :

Non opérées	6
Coloprotectomie	17
Coloprotectomie et iléostomie continente (poche de Koch)	4
Colectomie et anastomose iléo rectale	27
Coloprotectomie reconstituante (poche pelvienne, anastomose iléoanale)	3
Excision du rectosigmoïde	1
TOTAL	58
Une ou plusieurs grossesses	37
Jamais enceintes	21
TOTAL	58

La population étudiée

64% des femmes atteintes de la PAF ont été enceintes avant toute chirurgie et ont donné naissance à 73 enfants. Les données concernant leur fertilité, la grossesse et le mode d'accouchement sont consignés dans le tableau ci-dessous :

	TOTAL	Nbre de grossesses avant chirurgie	Nbre de grossesses après chirurgie
Grossesses	89	65	24
Fausses couches spontanées	4	3	1
IVG	12	5	7
Accouchement voie basse	65	54	11
Césarienne	8	3	5

Fertilité, grossesse et modes d'accouchements des 58 femmes PAF

La majorité des enfants naissent par voie basse à terme, mais on ne note aucun enfant chez les femmes qui ont subi une proctocolectomie reconstituante -poche pelvienne, anastomose iléoanale- (cf tableau ci après)

	Accouchement voie basse	Césarienne	Enfant à terme	Enfant prématuré
Femme avec proctocolectomie	3	3	5	1 (DCD)
Femme avec colectomie et anastomose iléo rectale	8	2	10	–
Femme avec proctocolectomie reconstituante (poche pelvienne, anastomose iléoanale)	–	–	–	–
TOTAL	11	5	15	1

Stade de maturité et voie d'accouchement parmi les enfants nés après chirurgie

2-1-2_ Etude de K. Ø. Olsen de 2003 [28]

Cette étude se base sur l'observation de la fertilité des femmes avant et après intervention chirurgicale pour PAF. Elle inclut 230 femmes de plus de 18 ans qui ont subi soit une colectomie et anastomose iléorectale (AIR) soit une coloproctectomie restauratrice avec anastomose iléoanale (AIA), sur 661 femmes saines.

Le nombre de grossesses chez les femmes étudiées par rapport à la population témoin est répertorié dans le tableau ci-dessous :

	A 12 mois	A 24 mois	A 36 mois
Population témoin	73	79	82
Population PAF			
Avant intervention	79	86	88
Après AIR	82	87	89
Après AIA	48	61	–

Incidence cumulée des grossesses

Cette étude nous montre un taux de fécondité similaire chez les femmes avant et après intervention par AIR, voire légèrement augmenté, et un taux nettement abaissé chez les femmes qui ont subi une AIA.

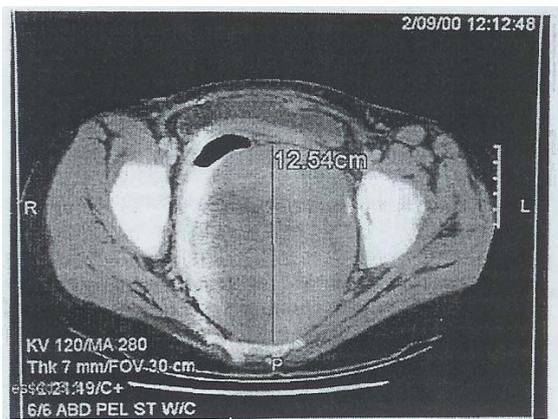
2-2_ Interdépendance de la grossesse et des tumeurs desmoïdes

Pour les mêmes raisons de rareté de la pathologie, la revue de la littérature est peu riche d'exemples de tumeurs desmoïdes pendant la grossesse. Mais nous avons relaté, entre autres, deux cas illustrant particulièrement bien le problème.

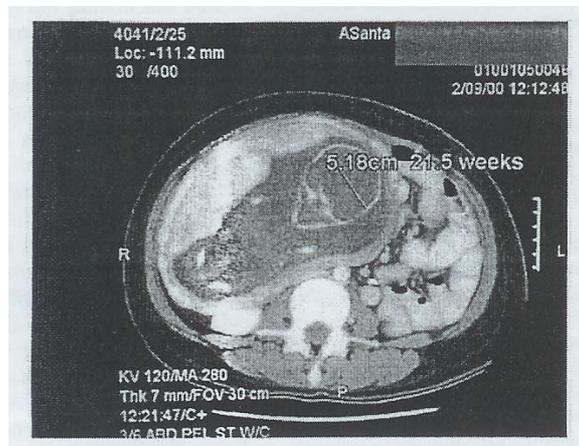
2-2-1_ Etude de E. Firoozmand de 2001 [35]

Cette étude rapporte le cas d'une patiente de 27 ans G3 P2, 4 ans après avoir subi une colectomie et anastomose iléorectale.

A 23 semaines de grossesse, elle consulte aux urgences pour de graves troubles intestinaux et urinaires.

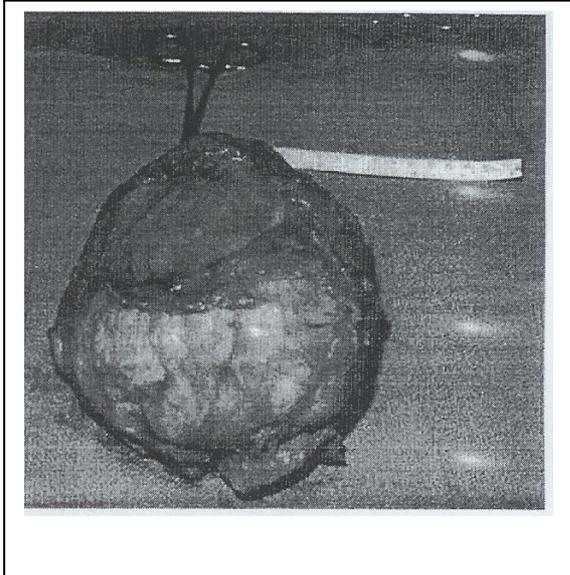


Tumeur desmoïde de 12,54cm



Déplacement de l'utérus et du fœtus au-dessus du foie, secondaire à la présence de la tumeur desmoïde pelvienne

A l'échographie, on retrouve une masse de 12,5 cm comprimant la vessie. L'utérus s'en retrouve totalement déplacé.



Tumeur desmoïde et la poche en J, accolée

L'intervention chirurgicale permet l'ablation d'une tumeur de 1120g et oblige l'extraction de la poche iléale aboutissant à une iléostomie.

L'examen de la tumeur ne montre pas d'atypie cellulaire ni activité mitotique, il s'agit d'une tumeur desmoïde.

L'ERCF post-opératoire est strictement normal et la patiente a pu rejoindre son domicile 9 jours plus tard.

A 27 semaines de grossesse, la patiente accouche prématurément d'un garçon de 820g, pour lequel il n'a pas été relevé de pathologie particulière. L'enfant a pu rentrer après 10 semaines d'hospitalisation.

2-2-2_ Etude de V. Mulik de 2003 [27]

Un autre cas de tumeur desmoïde est reporté chez une femme enceinte de 35 ans G6 P3 porteuse d'une PAF. A 11 semaines de grossesse, elle est orientée vers un DAN qu'elle refuse. Elle présente dans ses antécédents une HTA essentielle traitée par alpha-méthyl dopa, un IMC > 35. Une première grossesse normale avec un accouchement à l'aide de forceps à 40 semaines de grossesse. Une seconde grossesse normale avec un accouchement voie basse à terme. Les 3^{ème} et 4^{ème} grossesses se terminèrent par une fausse couche au premier trimestre. La 5^{ème} grossesse donna lieu à une césarienne en urgence pour dystocie de démarrage à 42 semaines.

La 6^{ème} grossesse fut marquée à l'échographie de 18 semaines par la présence de 2 masses au niveau de la paroi utérine antérieure de : 5X4 et 4X4 cm. On diagnostique soit des fibromes, soit des tumeurs desmoïdes, qui n'avaient jamais été identifiées lors des grossesses précédentes.

A l'échographie de 37 semaines, on note une croissance fœtale normale et une masse épigastrique unique de 6cm, compatible avec une tumeur desmoïde. Une biopsie prudente est engagée pour confirmer le diagnostic.



Echographie de 18 SA montrant une masse sur la paroi utérine antérieure

Après information à la patiente des risques de ralentissement du travail engendré par la tumeur, une césarienne est décidée à 39 SA et dans le même mouvement une ligature des trompes. L'intervention ramène deux masses discrètes (5X4cm) en corrélation avec le rectum et barrant l'accès au segment inférieur de l'utérus, obligeant une incision transversale. Cette patiente donna naissance à une fille de 3,380kg d'Apgar 9 et 9. La biopsie révélera que la tumeur était de nature desmoïde.

2-2-3_ Etude de J. M. Church de 2000 [36]

Cette étude semble trouver des résultats en faveur d'une amélioration des symptômes pendant la grossesse. Elle regroupe 47 femmes dont 22 n'ont jamais été enceintes et 25 présentant une grossesse : 1 au moment du diagnostic, 2 après le diagnostic, les autres enceintes 13- 14 ans avant le diagnostic.

Le changement de taille de la tumeur, mesurée par scanner et palpation manuelle, devait être > à 50%.

Elle met aussi en évidence moins de symptômes, des tumeurs plus petites, moins de traitement chez les femmes enceintes, une évolution et une croissance très différentes de la maladie entre femmes enceintes et non enceintes. Les grossesses multiples étaient associées à des tumeurs desmoïdes plus bénignes. Elles ne relevaient pas d'association entre l'âge de la première grossesse et le devenir ultérieur des tumeurs.

2-2-4_ Revue de la littérature

De nombreux éléments sont en faveur de facteurs hormonaux, stimulant la croissance des tumeurs desmoïdes, notamment la stimulation oestrogénique. Des sites liaison à oestrogène et progestérone ont été observés sur 25 à 75% des tumeurs desmoïdes (Lim et al. 1986). Au vu du fort taux d'hormones circulantes pendant la grossesse, on suppose que ces hormones sont théoriquement un facteur stimulant de la croissance des tumeurs chez les femmes jeunes et fertiles. Quelques cas dans la littérature rapportent une augmentation de la croissance des tumeurs chez ces femmes et pendant la grossesse (extra-abdominales : pharynx, paroi abdominale, xiphoïde, cicatrice de césarienne, muscles obturateurs).

Les tumeurs sont plus fréquentes chez la femme, certaines sont découvertes en post-partum ou au début d'une contraception orale. On observe également une régression de ces tumeurs après la ménopause ou encore sous anti-oestrogènes. On voit également des tumeurs desmoïdes se développer chez des hommes traités par oestrogènes à forte dose. [14] [27] [35] [36]

2-3_ Limites et précisions des études

La difficulté de ces études est qu'elles incluent un nombre peu important de patientes.

2-3-1_ Concernant l'impact sur la fertilité, la grossesse et l'accouchement

Il est difficile de calculer la fertilité sur une si petite série. La fertilité des femmes PAF semble comparable à celle de la population générale (90% chez les femmes danoises étudiées sur la même époque). Mais nous n'avons pas non plus d'informations sur l'âge des femmes à la naissance de leur premier enfant. Le risque d'avortement ne semble également pas plus élevé que par rapport à la population générale.

10% des femmes danoises avec une PAF ont eu un désir irréalisé de grossesse, ce qui est similaire à la population générale danoise. Cependant, la PAF aurait 23% d'influence négative sur le désir de grossesse des couples. De plus, il est certain que la question éthique et controversée de l'avortement thérapeutique a un impact non négligeable sur la prévalence future de la maladie.

Hormis les problèmes de défécation plus fréquente et des problèmes relatifs à l'iléostomie chez les patientes protocolectomisées, les complications observées pendant la grossesse sont comparables à celles de la population obstétricale générale.

Les indications de césarienne, outre les problèmes obstétricaux généraux, étaient : une cicatrice périnéale causée par l'excision du rectum et un risque de destruction de l'anastomose iléorectale si on laissait se faire un accouchement voie basse. La fréquence de césariennes chez les femmes PAF est comparable à la population générale étudiée (11% vs 12,8%), mais augmente de 30% après chirurgie pour PAF.

Cette étude soulève néanmoins un inhabituel taux élevé d'enfants morts, dont 6 en période périnatale (10%). [26] [28]

2-3-2_ Concernant l'étiologie des tumeurs desmoïdes

La revue de la littérature démontre une forte oestrogéno-dépendance des tumeurs desmoïdes. Cependant, les effets du Torémifène® auraient contribué à accroître de façon considérable la taille des tumeurs. Une autre hormone de la grossesse pourrait être mise en cause dans ces effets (progestérone ou prolactine). [36]

De plus, les bénéfices de la grossesse semblent augmenter seulement quand la tumeur se développe tard. La stimulation oestrogénique des tissus serait pourtant bénéfique chez les patients à risque de tumeur desmoïde mésentérique. L'étude de J. M. Church de 2000 n'éclaire pas sur les effets de la grossesse sur l'incidence des tumeurs desmoïdes intra-abdominales. On peut juste dire quelles formes seront plus bénignes chez les femmes qui ont été enceintes. La véritable relation entre tumeurs desmoïdes et grossesse n'est pas bien étudiée, en raison de la rareté de la pathologie. Une étude prospective des femmes qui ont subi une chirurgie pour PAF est donc nécessaire, pour déterminer si la grossesse augmente le risque de développer des tumeurs desmoïdes intra-abdominales. [35] [36]

3_ Résultats des études et de la littérature et conduite à tenir

3-1_ L'AIA diminue la fertilité

Les résultats croisés des études de Johansen en 1990 et d'Olsen en 2003, montrent que ce n'est pas la PAF elle-même qui influencerait la fertilité (on note un taux de fausse couche identique à la population générale), mais l'intervention chirurgicale dont elle bénéficie. En effet, 78% des enfants naissent avant chirurgie. Les femmes atteintes de la PAF de l'étude auraient une meilleure fécondité que la population générale avant et après AIR. Mais l'incidence cumulée des grossesses sur trois ans chez les femmes PAF avant et après AIR ou AIA, en référence avec la population, montre que l'AIA abaisse le taux de fécondité des femmes (-54% selon l'étude d'Olsen de 2003). Aucune des femmes opérées par AIA n'a démarré de grossesse dans l'étude de Johansen de 1990. [26]

La revue de la littérature nous montre que l'AIA est clairement en cause dans une diminution de la fertilité des femmes. Même si les trois cas étudiés ne l'illustrent pas, il serait souhaitable d'en tenir compte avant toute intervention chez une femme désireuse de grossesse. Néanmoins, connaissant les risques de développer un cancer colorectal, une AIA est encore actuellement préférée à une AIR chez les sujets jeunes.

Un diagnostic génétique à visée pronostique pourrait être envisagé et permettre de choisir l'intervention selon le codon muté. Cependant, cette alternative n'est encore qu'un souhait, non une réalité.

3-2_ Influence des oestrogènes et de la chirurgie sur les tumeurs desmoïdes

La présence de tumeurs desmoïdes lors de la grossesse oblige une surveillance particulière de leur croissance. L'étude de Firoozmand illustre comment la taille et la localisation d'une tumeur desmoïde peut aggraver le pronostic maternel d'une part, (risque occlusif) et fœtal d'autre part (RCIU, accouchement prématuré). L'étude de Mulik quant à elle, nous donne la preuve que les tumeurs desmoïdes pelviennes, sans même atteindre une taille volumineuse, peuvent grever le pronostic d'accouchement en compromettant un travail physiologique, mais également en faisant obstacle à une césarienne dans les meilleures conditions (inaccessibilité du segment inférieur).

Le risque mortel de ces tumeurs, pour la mère comme pour le fœtus, est le choc hémorragique pouvant survenir à l'ablation de la ou des tumeurs. L'intervention chirurgicale devrait être limitée à la résection de la tumeur et de la poche iléale pour éviter l'hémorragie. [35]

Devant le fort taux d'incidence des tumeurs desmoïdes sur cicatrice de césarienne (68 à 86%), s'il n'existe pas de tumeur desmoïde évidente, il est préférable de choisir une voie basse pour l'accouchement. [27]

4_ Perspectives d'avenir : DAN et DPI

En général, le diagnostic prénatal est proposé aux familles à risque d'avoir un enfant atteint d'une maladie génétique, qui peuvent alors arrêter la grossesse. Ce problème est très souvent difficile à accepter pour le couple. Jusqu'alors un Diagnostic Anténatal (DAN) était rarement demandé devant une polypose adénomateuse familiale, à cause de la déclaration de cette maladie à l'âge adulte et de sa possibilité relative de traitement. De plus, les techniques actuelles de diagnostic anténatal, comme l'amniocentèse, entraînent un risque non négligeable de fausses couches. Ainsi les parents ont-ils peur de prendre une telle décision. [29]

Le premier cas publié de DAN pour PAF concerne un homme dont la mère est décédée à 33 ans d'un cancer du colon, le grand-père est atteint de la PAF, et chez lequel on a relevé la mutation du gène APC avec une délétion de la région 5pb au niveau du codon 1309. Ce même homme avait subi une colectomie et iléostomie. Devant la décision de ce patient de subir une stérilisation, l'équipe médicale lui a proposé, après longue discussion du Centre pluridisciplinaire, un Diagnostic Anténatal. A 12 semaines de grossesse, sa compagne bénéficia d'une biopsie de villosités choriales, afin d'en extraire l'ADN. L'analyse par PCR du gène concerné permit d'affirmer que le fœtus était non atteint. [29]

La fécondation in vitro et le diagnostic préimplantatoire autorisent la sélection et le transfert d'embryons sains uniquement, et évitent ainsi d'affecter la grossesse. Le diagnostic préimplantatoire (DPI) diminue le temps de la super ovulation, des multiples ovocytes, de la fertilisation in vitro ou la biopsie d'embryons au stade 6-8 cellules 3 jours après l'insémination. Le DPI permet une biopsie des cellules dans les 12 heures et permet de retransférer les embryons non atteints dans un même cycle ovulatoire. La première grossesse obtenue après DPI avait pour motif une variété de l'X-Fragile. Depuis, on propose un DPI pour des diagnostics de fibrose kystique, maladie de Lesch-Nyhan, maladie de Tay-Sachs, myopathie de Duchenne, syndrome de Marfan et la PAF. Le clonage du gène APC a rendu sérieux les tests génétiques.

En dépit de la disponibilité de tels tests, peu de parents ont été intéressés, même si de nombreux patients auraient bien voulu diminuer le risque d'une grossesse affectée si l'option pouvait être choisie.

Les avantages de l'amplification génique restent la possibilité d'analyse de plus d'un locus. Les difficultés et erreurs de diagnostic résident dans le phénomène ADO : « allèle drop out » ; l'allèle muté n'est pas amplifié et donc la maladie n'est pas détectée. A terme, le but est d'insérer le diagnostic préimplantatoire de la prédisposition familiale dominante au cancer (la PAF) comme une alternative au diagnostic prénatal.

De nouvelles techniques expérimentales comme l'isolation de l'ADN fœtal dans le sang maternel, ou encore les cellules fœtales obtenues par lavage des cellules cervicales, sont des techniques moins invasives. Si elles sont crédibles, elles se vaudront plus rassurantes pour l'avenir. [8] [16] [29]

5_ Role de la sage-femme

5-1_ Dépistage

Cette pathologie étant rare, la sage-femme peut néanmoins jouer un rôle dans le dépistage de la maladie. L'interrogatoire mené pour chaque femme enceinte permet de faire émerger les antécédents familiaux de cancer du rectum, l'âge auquel les personnes sont décédées ou la présence de polypes au niveau des antécédents personnels et familiaux. La sage-femme doit donc rester vigilante devant toute survenue de pathologie lourde, afin d'en référer au médecin. La patiente suivie pour sa grossesse omet souvent de parler spontanément de ses antécédents. Au vu de la présence fréquente dans la famille de polypes souvent bénins, la patiente fait passer en arrière plan la pathologie. En début de grossesse, le diagnostic peut néanmoins être l'occasion d'effectuer un diagnostic anténatal.

5-2_ Diagnostic anténatal

La sage-femme qui travaille dans un centre de DAN a un rôle primordial dans l'accompagnement des couples qui décident d'effectuer un diagnostic anténatal. Elle est la garante d'une connotation rassurante. Elle peut répondre aux questions et renseigner le couple sur le déroulement du diagnostic.

5-3_ Suivi de la grossesse

L'association d'une polypose adénomateuse familiale et de la grossesse nécessite un suivi particulier de l'évolution de la pathologie pendant la grossesse, qui dépasse les compétences de la sage-femme. Si la PAF en soi n'influence que peu le déroulement de la grossesse d'après les quelques cas étudiés, le suivi de la patiente nécessite une double prise en charge, à la fois gastro-entérologique et obstétricale adaptée.

CONCLUSION

L'augmentation croissante des connaissances des fonctions exactes du gène APC est une aide dans le développement de traitements médicaux orientés, pouvant contribuer à la normalisation des fonctions perturbées dans la PAF.

De telles avancées pourraient à l'avenir être une alternative à la chirurgie prophylactique, ou du moins aider à prévenir les complications extra-coliques difficilement traitables, comme les tumeurs desmoïdes ou les adénomes duodénaux ou encore le cancer, dans la PAF.

Une vision optimiste des avancées de la thérapie génique peut laisser espérer la guérison de cette maladie. Mais à ce jour, la PAF reste une maladie pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. Le diagnostic anténatal et la possibilité de plus ou moins interrompre la grossesse en cas de mutation détectée, reste le seul moyen d'empêcher l'apparition de cette maladie et sa transmission.

Cette pathologie reste encore peu connue et trop peu étudiée pendant la grossesse. Bien que plusieurs études aient montré une influence négative de celle-ci sur la PAF, ce sujet mérite que l'on s'y penche plus sérieusement, afin d'apporter des preuves nous permettant d'établir un pronostic et une conduite à tenir sûrs devant chaque femme enceinte atteinte d'une PAF.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] Karazivan M, Manoukian K, Lalonde B
La polypose adénomateuse familiale ou syndrome de Gardner _ Revue de la littérature et présentation de deux cas cliniques
Journal of the Canadian Dental Association. 2000 ; 66 (1) : 26_30
- [2] Varesco L
Familial adenomatous polyposis : genetics and epidemiology
Tech. Coloproctol 2004 ; 8 : S305-S308
- [3] T Cummins W. MD
Gardner Syndrome
Disponible sur : <http://www.emedicine.com/med/topic2712.htm>
(via Google « Cummins, Gardner syndrome »)
- [4] Scheimann A; MD
Gardner Syndrome and Others Intestinal Polyposis Syndromes
Disponible sur : <http://www.emedicine.com/ped/topic828.htm>
(via Google « Scheimann, Gardner syndrome »)
- [5] A. B. R. Thomson, P. Paré et R. N. Fedorak
Principes fondamentaux de Gastro-Entérologie
Disponible sur : <http://gastroresource.com/GITextbook/fr/chapter7/Default.htm>
Chapitre 7, Section 1« Anatomie Macroscopique de L'intestin Grêle » P208, 209
- [6] Schäffler A, Schmidt S
Anatomie, Physiologie, Biologie, à l'usage des professions de santé
MALOINE 2001 ; 4^{ème} tirage : 252,260
- [7] Dr Mignot L
Les tumeurs desmoïdes
Orphanet encyclopédie. Janv 2002
Disponible sur : <http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-desmoïde.pdf>
(via Google « orphanet, tumeurs desmoïdes »)
- [8] Ao A, Wells D, H. Handyside A,
Preimplantation Genetic Diagnosis of Inherited Cancer : Familial Adenomatous Polyposis Coli
Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 1998 ; 15 (3) : 140
- [9] OMIN John Hopkins University
Adenomatous polyposis of the colon ; APC
Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=175100>
- [10] Penna Ch
Prise en charge chirurgicale de la polypose adénomateuse familiale
J. Chir. 2002 ; 139 (5) : 260-267
- [11] R. Evans D.G., Hill J, Dudding T, Burn J, R. Maher E,
Molecular genetic tests in surgical management of familial adenomatous polyposis
The Lancet 1997; 350 : 1777

- [12] Scates D.K., Spigelman A.D., Nugent K.P., Phillips R.K.S., Venitt S
DNA adducts, detected by P-postlabelling, in DNA treated in vitro with bile from patients with FAP and from unaffected controls
Carcinogenesis. 1993 ; 14 (6) : 1107-1110
- [13] Allen K, MD
Gardner syndrome
Disponibile sur : <http://www.emedicine.com/derm/topic163.htm>
(via Google « Allen, Gardner syndrome »)
- [14] Soravia C, M.D., M Sc, Berk T, MSSA
Desmoid disease in patients with FAP
Diseases of the colon and rectum. 2000 ; 43 : 363
- [15] Vulgaris Medical Encyclopedie
Le syndrome de Gardner
Disponibile sur : http://www.vulgaris-medical.com/front/?p=index_fiche&id_article=5821
- [16] Spigelman A.D,
Familial Adenomatous Polyposis : recent genetic advance
British Journal of Surgery. 1994 ; 81 (3) : 321
- [17] J. Smith K, A. Johnson K, T.M.B. et al
The APC Gene product in normal and tumor cells
Procl. Natl. Acad. Sci. USA. 1993 ; 90 : 2846-2850
- [18] Järvinen H.J
Genetic testing for polyposis : practical and ethical aspects
Gut 2003 ; 52(Supp II) : 19-22
- [19] Registre du cancer familial gastro-intestinal _ Mount Sinai Hospital
La polypose familiale
Disponibile sur : <http://www.mtsinai.on.ca/familialgicancer/French/FAP/default.htm>
- [20] Contessini-Avesani E, Botti E, Negri C, Carrara A, Oreggia B, Quadri E, Bagni C
Familial adenomatous polyposis
Tech. Coloproctol. 2004 ; 8 : S309-S314
- [21] Bulow C, Vasen H, Jarvinen H, Bjork J, Bisgaard ML, Bulow S,
Ileorectal anastomosis appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis
Gastroenterology 2000 ; 119 : 1454-1460
- [22] Vasen HF., Van der Luijt RB., Slors JF et al
Molecular genetics tests as a guide to surgical management of familial adenomatous polyposis.
The Lancet 1996; 348 : 433-435
- [23] M Church. J, Ch. B. M.B, Mc Gannon E, B.S.W, Burke C, Clark B, M.D
Teenagers With Familial Adenomatous Polyposis, What is their risk for colorectal cancer
Dis. Colon 2002 ; 45(7) : 887-889

- [24] De Vos Tot Nederveen Cappel W.H., Järvinen H.J., Björk J.
Worldwide Survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis
British Journal of Surgery. 2003 ; 90 (6)
- [25] Vasen H.F.A, Van Duijvendijk P, BUskens E, Bülow C, Björk J, Järvinen H.J, Bülow S
Decision analysis in treatment of patients with familial adenomatous polyposis : a Dutch-Scandinavian collaborative study including 659 patients
Gut 2001; 49 : 231-235
- [26] Johansen C, Bitsch M, Bülow S
Fertility and pregnancy in women with familial adenomatous polyposis
International Journal of Colorectal Disease. 1990 ; 5 : 203-206
- [27] Mulik V, N. Griffiths A, B. Beattie R
Desmoid tumours with familial adenomatous polyposis in pregnancy
Journal of Obstetrics and Gynecology. 2003 ; 3 : 307-308
- [28] Olsen K. Ø., Jul S, Bülow S, Järvinen H. J., Bakka A
Female fecundity before and after operation for familial adenomatous polyposis
British Journal of Surgery. 2003 ; 90 (2) : 227-231
- [29] Dalton A, Shannon A, Johnson M, Cook J
Prenatal diagnosis to exclude FAP in a high risk pregnancy
Prenat. Diagn. 1998 ; 18 : 756
- [30] J. Tortora G, Grabowsky S.R.
Principes d'anatomie et de physiologie
De Boeck Université 2001 ; 3^{ème} édition française : 892
- [31] Hépatoweb.com
Anatomobase ; base iconographique d'Hépatoweb.com
Disponible sur : <http://www.hepatoweb.com/anatomobase/colon.htm>
- [32] Cancer colorectal : connaître et agir
Programme national de lutte contre le cancer
Hj. Müller
Pathogénèse-Prédisposition au cancer colorectal
Disponible sur : http://www.gastromed-suisse.ch/fr/med/cancer/chapter05_02.html
- [33] CHUPS Pitié Salpêtrière, Cancérologie
Partie I _ Cancérologie Générale, Chapitre 3 _ Biologie du cancer
Partie II _ Localisations, Chapitre 16 _ Les cancers colorectaux
Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY-Chp.3.6.html>
<http://www.chups.jussieu.fr/polys/cancero/POLY-Chp.16.html>
- [34] Soravia C., Pocard M.
Le cancer colorectal héréditaire associé aux syndromes polyposiques
Annales de Chirurgie 1999 ; 53 (10) : 979-984

[35] Firoozmand E., M.D., Prager E.
Pelvic Desmoid Tumor : Threat to Mother and Fetus
The American Surgeon 2001 ; 67 : 1213-1215

[36] Church J.M., McGannon E., B.S.W
Prior Pregnancy Ameliorates the course of intra-abdominal desmoid tumors in
patients with familial adenomatous polyposis.
Diseases of Colon and Rectum 2000 ; 43 (4) : 445-450

GLOSSAIRE

Adénocarcinome : tumeur maligne dont la structure reproduit de façon plus ou moins fidèle et reconnaissable à celle d'un épithélium glandulaire, quel que soit le siège de développement : muqueuse ou glande exocrine ou endocrine. Les adénocarcinomes se développent à partir des revêtements muqueux cylindrocubiques (tube digestif, organes génitaux, voies biliaires), des canaux excréteurs, des glandes exocrines ou des parenchymes glandulaires eux-mêmes.

Adénocarcinome de type Lieberkühnien : tumeur maligne se développant aux dépens des glandes de Lieberkühn de forme tubulaire, appartenant à la muqueuse de l'intestin grêle et du côlon.

Adénome : tumeur constituée par la prolifération d'un épithélium glandulaire, dans une muqueuse ou une glande exocrine ou endocrine.

Astrocytome : tumeur cérébrale développée à partir des astrocytes, qui sont susceptibles de présenter une malignité avec leur évolution. Les astrocytomes peuvent être encapsulés ou extrêmement infiltrants.

Bulbite : inflammation du bulbe duodéal.

Carcinome : cancer développé à partir d'une lignée cellulaire épithéliale. Le terme épithélioma est, en pratique, synonyme de carcinome, au niveau de la peau. Son usage tend à diminuer.

Ephélides : taches de rousseur.

Fibromatose : groupe hétérogène d'affections caractérisées par des proliférations fibroblastiques ou myofibroblastiques, parfois systématisées à une région anatomique. Certaines fibromatoses ont une croissance locale agressive mais, par définition, ne donnent jamais de métastase.

Fibrome : tumeur bénigne, développée à partir des fibres du tissu conjonctif qui s'observe dans n'importe quel organe.

Fibrosarcome : cancer développé à partir des fibres du tissu conjonctif. Il fait partie de l'ensemble des sarcomes des tissus mous et touche surtout l'adulte jeune. Il résulte rarement de la transformation maligne d'un fibrome.

Glioblastome : tumeur maligne du cerveau provoquée par une multiplication anarchique des cellules gliales. Cette anarchie se traduit dans le nombre des cellules mais aussi dans leur structure.

Hamartome : formation tissulaire pseudo-tumorale, définie comme un mélange anormal des cellules normalement présentes dans l'organe où elles se développent.

Hépatoblastome : tumeur rare mais qui représente la tumeur maligne primitive du foie la plus courante chez l'enfant.

Hépatome : tumeur, bénigne ou maligne, primitive du foie.

Hépatome fibrolamélaire : tumeur unique, bien différenciée, qui ne survient pas sur un terrain cirrhotique. Il touche les patients jeunes, sans prédominance de sexe. Son diagnostic tant clinique qu'histologique est particulièrement difficile. Il a une faible agressivité et donc un meilleur pronostic que la forme classique de l'hépatome.

Hydronéphrose : dilatation du haut appareil urinaire, liée à un obstacle situé à la jonction entre le bassinet et l'uretère.

Kyste : cavité anormale dont la paroi comporte un revêtement épithélial. Cette définition anatomopathologique est précise et restrictive. Le terme, en fait, est souvent employé abusivement pour désigner d'autres lésions et notamment des cavités anormales sans revêtement épithélial, qui sont des pseudokystes.

Kyste sébacé (ou épidermoïde) : kyste dit mécanique car provoqué par l'oblitération, pour une cause variable, du conduit excréteur de la glande du même nom. C'est une tumeur bénigne du tissu cellulaire sous-cutané, pouvant atteindre la grosseur d'un oeuf de poule et due à l'accumulation de sébum.

Léiomyome : tumeur bénigne constituée par la prolifération de cellules musculaires lisses. Le plus fréquent des léiomyomes est le léiomyome utérin, souvent appelé myome ou, à tort, fibrome.

Lipome : tumeur bénigne conjonctive formée par des adipocytes.

Liposarcome : sarcome constitué de cellules adipeuses plus ou moins différenciées.

Médulloblastome : il s'agit d'une tumeur hautement maligne, siégeant dans le vermis cérébelleux, diffusant rapidement par voie sous-arachnoïdienne ce qui rend compte de la possibilité de métastases le long du névraxe.

Méningiome : tumeur bénigne développée à partir de cellules du revêtement méningé de l'encéphale et de la moelle épinière, au voisinage des voies de drainage veineux. Né à côté mais en dehors du système nerveux, un méningiome évolue lentement pendant des années, en formant une lésion ferme et plus ou moins globuleuse, qui progressivement repousse, comprime et irrite le tissu noble voisin, sans jamais l'envahir.

Neurofibrome : tumeur bénigne constituée d'une prolifération de cellules fusiformes de nature schwannienne et/ou fibroblastique, associée à des neurites.

Ostéome : tumeur bénigne constituée de tissu osseux bien différencié, cortical ou spongieux. A l'exception des ostéomes du massif facial, la plupart des ostéomes ne sont pas des tumeurs vraies, mais des foyers d'ossification métaplasique réactionnelle.

Ostéosarcome : variété de sarcome dont les éléments cellulaires élaborent directement de l'os tumoral sans que cette production soit nécessairement exclusive. Ils sont habituellement développés aux dépens du squelette.

Pochite : inflammation de la poche élaborée avec le reste de l'intestin grêle.

Polype : tumeur bénigne, en relief sur les tissus du côlon, plus ou moins arrondie, mesurant de quelques millimètres (cas de loin le plus fréquent) à plusieurs centimètres.

ANNEXE

Caractère des polypes	1 point	2 points	3 points
Nombre	1-4	5-20	>20
Taille du plus gros	1-4 mm	5-10 mm	>10 mm
Type histologique	tubuleux	tubulo-villeux	villeux
Dysplasie	minime	modérée	sévère

Classification de Spigelman de la polypose duodénale [16]

Stades :

0 point = stade 0

1-4 points = stade I

5-6 points = stade II

7-8 points = stade III

≥ 9 points = stade IV

Résumé

La polypose adénomateuse familiale est une maladie génétique complexe et rare, ce qui explique le peu de cas illustrant ce mémoire. Elle se caractérise par l'apparition de plus de 100 adénomes colorectaux inéluctablement cancéreux. Les rares études du syndrome pendant la grossesse rapportent que le seul traitement chirurgical préventif d'un cancer du côlon (l'AIA) chez ces patientes, abaisse leur taux de fertilité. Même si les trois cas étudiés dans ce mémoire ne l'illustrent pas, il semble souhaitable d'en tenir compte avant toute intervention chez une femme désireuse de grossesse. Un diagnostic génétique à visée pronostique pourrait être envisagé et permettre de choisir l'intervention selon le codon muté et donc la gravité. Cette alternative n'est encore qu'un souhait, non une réalité.

Malgré une étiologie mal connue des tumeurs desmoïdes, leur oestrogéno-dépendance est communément acceptée. Si la grossesse influe fortement sur la croissance des tumeurs desmoïdes, celles-ci deviennent elles-mêmes un facteur pronostique aggravant tant sur le plan maternel que fœtal, de part leur fort potentiel de croissance, et doivent conduire à un suivi attentif de ces grossesses.

Mots clés : PAF(Polypose Adénomateuse Familiale), tumeurs desmoïdes, maladie génétique, cancer colorectal, grossesse.