INTERET DE L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE DANS LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE

N. COLLIGNON,[*] J. COLLIGNON-BRACH,[*] A. GALAND[*]

RESUME

Nous décrivons l'histoire clinique d'une famille de quatre patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).
Nous rappelons l'intérêt de l'examen ophtalmologique dans le dépistage de patients porteurs du gène responsable de la polypose adénomateuse familiale.

SUMMARY

We describe the clinical history of four patients belonging to a familial adenomatous polyposis (FAP) family.
We stress the importance of a fundus examination for the screening of carriers of the gene responsible for familial adenomatous polyposis.

MOTS CLES

Polypose adénomateuse familiale, épithélium pigmentaire de la rétine, dépistage.

KEY WORDS

Familial adenomatous polyposis, retinal pigment epithelium, screening.

[*] *Service d'Ophtalmologie, Centre Hospitalier Universitaire de Liège, Domaine du Sart Tilman, 4000 LIEGE 1, BELGIQUE*

INTRODUCTION

Depuis 1980, on a rapporté chez des patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF) l'existence de multiples lésions bilatérales d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Ces lésions rétiniennes sont un élément de diagnostic de la PAF. Il est donc important pour l'ophtalmologiste de bien connaître les types de lésions les plus souvent rencontrés au fond d'oeil.

B. MATERIEL ET METHODE

Un examen ophtalmologique a été réalisé chez tous les membres d'une famille dont l'antécédent majeur est une PAF.

C. RESULTATS

A la première génération, une seule personne était porteuse d'une PAF à laquelle elle a succombé à l'âge de 30 ans (Figure 1).
A la deuxième génération, une des deux filles était atteinte et a subi une colectomie totale prophylactique à l'âge de 27 ans. Malgré cette précaution, elle est décédée d'une extension d'un cancer duodénal, 3 ans plus tard.
Cette dernière a deux garçons âgés de 21 et 15 ans. C., le fils aîné, présente de manière asymptomatique des petits polypes de type adénomateux au niveau du caecum d'une part et d'autre part, un polype de 3 millimètres de type adénovilleux légèrement dysplasique au niveau du colon ascendant qui a été réséqué complè-

Fig 1. Arbre généalogique.

tement. X., le cadet, a une colonoscopie actuellement normale.

L'enquête génétique révèle que la grand-mère, la mère ainsi que C. ont la même mutation de l'exon 9 du gène 'adenomatous polyposis coli' (APC).

Nous avons retrouvé un rapport concernant le bilan ophtalmologique des deux premières générations. Celles-ci présentaient des lésions groupées et bilatérales, pigmentées, ovales, et à contours bien nets situées au niveau de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

L'examen de C. et de X. montre des acuités visuelles bien conservées, des tensions intraoculaires normales et un segment antérieur normal.

Le fond d'oeil des deux patients montre des lésions d'hyperpigmentation multiples et bilatérales typiques des lésions de l'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine rencontrées dans la polypose adénomateuse familiale (Photo 1).

L'Angiographie fluorescéinique montre des zones de masquage du colorant au niveau des lésions hyperpigmentées alors qu'en regard de zones hypopigmentées, elle réalise un effet fenêtre. Il n'y a pas de modification de la dynamique vasculaire.

Dans la discussion, nous allons rappeler l'intérêt fondamental de l'examen ophtalmologique dans cette pathologie.

D. DISCUSSION

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie autosomale dominante caractérisée par la présence de plusieurs dizaines de polypes adénomateux dans le colon et le rectum (10). Elle apparaît généralement à la puberté entre 10 et 20 ans. L'incidence de PAF est de 1/7850. Des colonoscopies comme des sigmoïdoscopies périodiques sont préconisées dans le dépistage de la maladie des individus à risque (parents au 1er degré ou 2ème degré d'un patient atteint de PAF). La transformation maligne est inévitable si une colectomie totale prophylactique n'est pas réalisée.

Depuis 1980, Blair et Trempe ont décrit l'existence de plages bilatérales d'hypertrophie congénitale de l'épithélum pigmentaire rétinien chez des patients atteints de PAF (1). Les lésions multifocales et bilatérales d'hypertrophie congé-

Photo 1. Deux zones réniformes bien circonscrites en nasal de la papille, l'une pigmentée et l'autre totalement dépigmentée.

nitale de l'épithélium pigmentaire rétinien sont les manifestation extracoloniques les plus fréquemment rencontrées, c'est à dire, chez 2/3 des patients atteints ou à risques de PAF (7). De plus, les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien apparaissaient dès la naissance, donc bien avant l'apparition des polypes rectocoliques.

Le développement de manifestations extracoloniques dans la PAF rentre sous l'appellation du syndrome de Gardner ou de Turcot. Ces différentes formes cliniques sont maintenant considérées comme des variations phénotypiques de la même maladie.

La maladie de Gardner est caractérisée par l'association de PAF, de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien, de tumeurs bénignes osseuses et des tissus mous, de déformations dentaires, de polypes gastriques ou duodénaux et enfin de tumeurs dermoïdes (3). Le syndrome de Turcot se caractérise par la triade suivante: tumeurs neuroépithéliales du système nerveux central, PAF et les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien.

Les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien apparaissent au fond d'oeil comme des zones d'hyperpigmentation ovales, réniformes ou rondes bien circonscrites, de coloration brun-noir avec des halos de dépigmentation au centre ou en périphérie, ou parfois totalement dépigmentées (Photo 2).

Le même aspect peut être également observé dans la population normale. Mais alors que chez celle-ci, les hypertrophies de l'épithélium pigmentaire de la rétine sont isolées et peuvent prendre l'aspect d'empreintes de pas d'ours (bears tracks) (Photo 3), celles observées dans la PAF sont groupées et multiples (9). Ainsi cet aspect du fond d'oeil est un marqueur spécifique de la polypose adénomateuse familiale ou du syndrome de Gardner ou encore du syndrome de Turcot.

Les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien se situent le plus souvent dans la région juxta-orale, d'où intérêt d'utiliser une ophtalmoscopie binoculaire indirecte. Toutefois, la réalisation du fond d'oeil même à l'aide de l'ophtalmoscopie indirecte ne

Photo 2: Lésions d'hyperpigmentation de l'épithélium pigmentaire rétinien avec des halos de dépigmentation au centre situé en inférotemporal.

permet pas de visualiser toutes les lésions. En effet, Traboulsi et al. ont dénombré 70 zones de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien lors de l'autopsie d'yeux appartenant à des patients atteints de PAF alors que 24 lésions avaient été cliniquement décrites à l'ophtalmoscopie binoculaire indirecte (11). Pour diminuer ce pourcentage d'erreurs, il faut dessiner pour chaque oeil examiné un diagramme des lésions en spécifiant leur taille, leur forme, leur nombre, leur situation et leur degré de pigmentation. Plusieurs études ont été réalisées afin de définir les critères les plus fiables pour le diagnostic de ces lésions combinées (5, 8, 10, 12).
Ces critères sont les suivants:

(1) le nombre: au moins 4 plages de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien pour les deux yeux;
(2) la taille: 1/3 du diamètre papillaire au moins;
(3) la bilatéralité;
(4) le halo de dépigmentation périphérique ou central.

Si trois de ces quatre critères sont rencontrés lors de l'examen du fond d'oeil, l'examen ophtalmologique devient un test très fiable avec une sensibilité de 82% et une spécificité de 97% (5).
Le diagnostic différentiel doit éliminer un mélanome de la choroïde, un naevus mélanocytique, une cicatrice de choriorétinite à toxoplasme, la maladie falciforme et une hyperplasie de l'épithélium pigmentaire secondaire à un traumatisme par exemple (2, 10).
Cliniquement, les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien sont asymptomatiques. On peut retrouver au champ visuel des scotomes relatifs ou absolus dans la zone correspondant au foyer lésionnel rétinien. A l'angiographie fluorescéinique, on retrouve des zones de masquage du colorant et des zones 'fenêtres' dépendant de la pigmentation de la lésion ainsi que des modifications vasculaires quand elles existent.
Les lésions rétiniennes manifestent une croissance lente mais sans aucune transformation maligne selon Gass (4). Histologiquement, ces lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien sont constituées d'une couche monostratifiée de cellules de l'épithélium pigmentaire. Les cellules sont plus grosses et plus pigmentées que la normale. La mem-

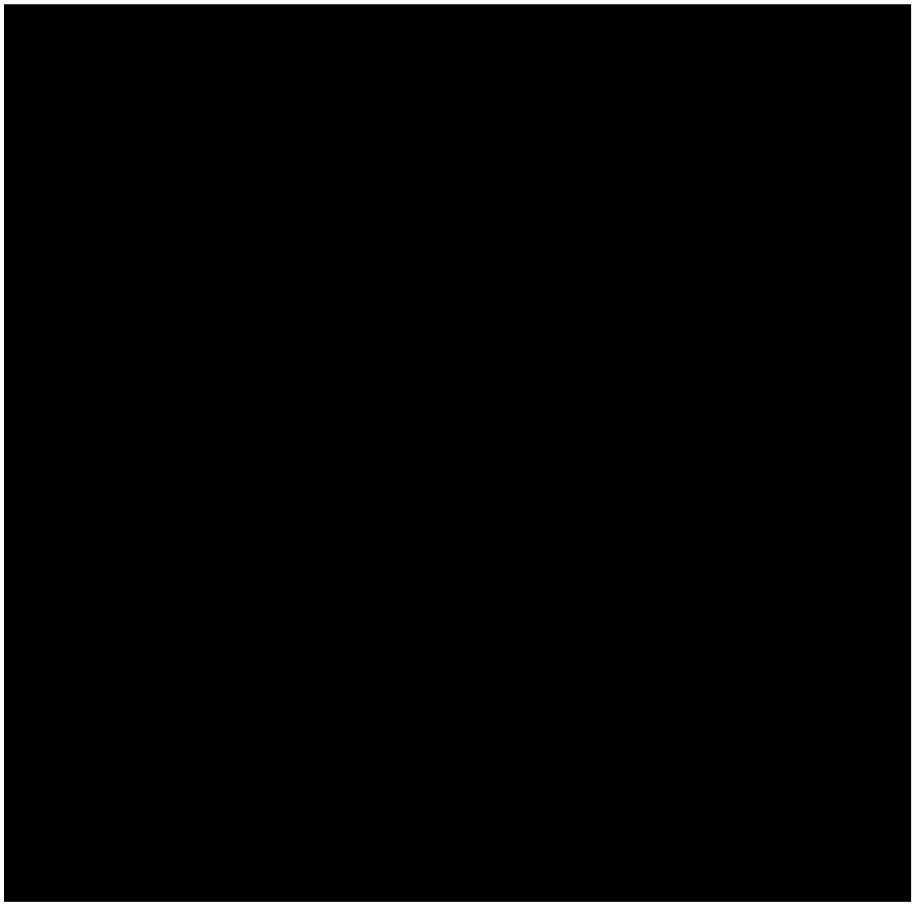

Photo 3: Lésion d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine isolée ayant l'aspect de pas d'ours au centre.

brane de Bruch peut être épaissie et avec le temps, les photorécepteurs dégénèrent (2, 10). Le gène responsable de la PAF appelé "Adenomatous polyposis coli (APC)" est localisé sur le bras long du chromosome 5 (5q21 - q 22) (6). Le gène contient 15 exons codants et plusieurs non codants pouvant être exprimés en différentes combinaisons par le mécanisme de "splicing" alternatif (transformation du RNA en RNA messager) (12). La protéine synthétisée par le gène APC est une longue protéine cytoplasmique contenant 2843 acides aminés. Cette protéine interagit avec d'autres protéines cytoplasmiques commes les microtubules et la caténine Béta intervenant dans l'adhésion cellulaire (12).

L'importante hétérogénéité entre les familes et l'homogénéité dans la même famille du phénotype des lésions rétiniennes s'expliquent par la situation de la mutation sur le gène APC (6). Les lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien sont pratiquement toujours absentes si la mutation se place avant l'exon 9 alors qu'elles sont systématiquement présentes si la mutation s'opère après l'exon 9. De plus, une délétion totale du gène APC entraîne le développement de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien. Et ainsi toute activité résiduelle de ce gène dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien protège celui-ci de l'apparition de lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien (6).

En conclusion, l'examen du fond d'oeil doit être réalisé avec une ophthalmoscopie binoculaire indirecte. Il s'agit d'un examen simple, repro-

ductif et fiable permettant le dépistage de patients à risque de développer la PAF à un âge plus précoce que l'apparition des polypes colorectaux et surtout avant que ne puisse être réalisée sans danger une colonoscopie. Les plages multifocales et bilatérales d'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire rétinien sont un marqueur génétique de la PAF et l'ophtalmologue a donc un rôle clé dans la mise au point de cette maladie.

REFERENCES

(1) BLAIR, N.P., TREMPE, C.L. – Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. Am. J. Ophthalmol., 1980; 90: 661-7.

(2) COHEN, S.Y., QUENTEL, G., GUILBERTEAU, B., COSCAS, G.J. – Retinal vascular changes in congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium. Ophthalmology, 1993; 100: 471-474.

(3) GARDNER, E.J. and RICHARDS, R.C. – Multiple cutaneous and subcutaneous lesions occuring simultaneously with heriditary polyposis and osteomatosis. Am. J. Hum. Genet, 1953; 5, 139-148.

(4) GASS, J.D. – Focal congenital anomalies of the retinal pigment epithelium. Eye, 1989; 3: 1-18.

(5) OLEA, J.L., MATEOS, J.M., LLOMPART, A., OBRADOR, A. – Frequency of congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Acta Ophthalmol. Scand., 1996; 74: 48-50.

(6) OLSCHWANG, S., TIRET, A., LAURENT-PUIG, P., MULERIS, M., PARC, R., THOMAS, G. – Restriction of ocular fundus lesions to a specific subgroup of APC mutations in adenomatous polyposis coli patients. Cell, 1993: 75: 959-978.

(7) ROMANIA, A., ZAKOV, Z.N., McGANNON, E., SCHROEDER, T., HEYNEN, F., JAGELMAN, D.G. – Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Ophthalmology, 1989, 96: 879-884.

(8) SCHMIDT, D., JUNG, C.E., WOLFF, G. – Changes in the retinal pigment epithelium close to retinal vessels in familial adenomatous polyposis. Graefe's Arch. Exp. Ophthalmol., 1994; 232: 97-102.

(9) SHIELDS, J.A., SHIELDS, C.L., SHAH, P.G., PASTORE, D.J., IMPERIALE, S.M. – Lack of association among typical congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium, adenomatous polyposis and Gardner's syndrome. Ophthalmology 1992; 99: 1709-1713.

(10) TIRET, A., TAIEL-SARTRAL, M., TIRET, E., LAROCHE, L. – Diagnostic value of fundus examination in familial adenomatous polyposis. Br. J. Ophthalmol., 1997; 81: 755-758.

(11) TRABOULSI, E.I., MURPHY, S.F., DE LA CRUZ, Z.C., MAUMENEE, I.H., GREEN, W.R. – A clinicopathologic study of the eyes in familial adenomatous polyposis with extracolonic manifestations (Gardner's syndrome). Am. J. Ophthalmol., 1990; 110: 550-7.

(12) VALANZANO, R., CAMA, A., VOLPE, R., CURIA, M.C., MENCUCCI, R., PALMIROTTA, R., BATTISTA, P., FICARI, F., MARIANI-COSTANTINI, R., TONELLI, F. – Congenital hypertrophy of the retinal pigment epithelium in familial adenomatous polyposis. Novel criteria of assessment and correlations with constitutional adenomatous polyposis coli gene mutations. Cancer, 1997; 78; 2400-2410.

.....

Correspondance:
Docteur Nathalie COLLIGNON
Service d'Ophtalmologie
C.H.U. de Liège
Domaine du Sart Tilman
4000 LIEGE
BELGIQUE