

Mise au point

Syndrome de Cowden : mise au point (1^{ère} partie)

Sara Hauser-Casamenti¹, Fabien Hauser¹, Tommaso Lombardi², Jacky Samson^{1,*}

¹ Division de Stomatologie et Chirurgie orale, Rue Barthélémy-Menn 19, 1205 Genève, Suisse

² Laboratoire d'Histopathologie buccale, Rue Barthélémy-Menn 19, 1205 Genève, Suisse

(Reçu le 14 décembre 2010, accepté le 3 janvier 2011)

Mots clés :
syndrome de Cowden /
hamartomes / gène PTEN /
transformation maligne

Key words:
Cowden syndrome /
hamartomas /
PTEN gene /
malignant transformation

Résumé – Le syndrome de Cowden est une affection rare, héréditaire, à transmission autosomique dominante.

Il est caractérisé par l'apparition d'hamartomes multiples principalement sur le revêtement cutaneo-muqueux, dans les seins, la glande thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Certaines lésions ont un potentiel de transformation maligne. Ce syndrome est dû à des mutations du gène PTEN.

Faute de traitement curatif, la prise en charge comprend le traitement de manifestations cliniques et surtout la surveillance pour le dépistage de toute transformation maligne. En raison de la multiplicité des organes atteints, la prise en charge doit être pluridisciplinaire. L'aspect typique des lésions buccales permet au médecin-dentiste d'aider au diagnostic précoce et de s'intégrer dans l'équipe pluridisciplinaire. Les 7 cas présentés dans ce travail ont été retrouvés dans 2 familles genevoises, ils sont suivis dans la division de Stomatologie et Chirurgie orale de l'École de Médecine Dentaire de Genève.

Abstract – Cowden syndrome. Part 1: literature review. Cowden syndrome is a rare hereditary autosomal dominant disease resulting mainly from mutation in the PTEN gene. It is characterized by multiple hamartomas of the skin, oral mucosa, breast, thyroid gland, gastrointestinal tract, genitourinary tract, endometrium and CNS. Some of the lesions are at risk of malignant transformation.

With the present lack of curative treatment taking care of patients includes management of clinical manifestations and particularly early detection of malignant conditions. Because of the multiplicity of organs affected patient care requires a broad multidisciplinary approach.

The typical aspect of oral lesions allows the dentist to help in the early diagnosis and to take part in the multidisciplinary team.

En mai 2007, un patient est venu consulter pour une lésion bourgeonnante sur la fibromuqueuse gingivale vestibulaire supérieure dans la région médiane, responsable d'une gêne esthétique. L'ensemble de la muqueuse buccale était recouvert par de nombreuses petites papules qui lui donnaient un aspect granuleux. En complétant l'anamnèse, le patient a alors expliqué qu'il était atteint d'une maladie génétique, le syndrome de Cowden.

Pour la prise en charge de ce patient, on a été amené à consulter la littérature sur le sujet. On a alors découvert une affection faisant appel à des notions d'embryologie de génétique, de médecine et de carcinogénèse.

Cette affection présente donc de multiples facettes dont l'une concerne la Médecine dentaire.

Il paraissait donc intéressant de faire une mise au point sur le syndrome de Cowden et les 7 cas retrouvés dans la région genevoise seront présentés dans le prochain numéro de cette revue.

Historique

En 1963, Lloyd et Dennis décrivent l'observation de Rachel Cowden, une jeune femme de 20 ans présentant un dysmorphisme squelettique, des lésions cutanéomuqueuses (lésions verruqueuses sur le dos des mains et papillomatose sur la muqueuse buccale), des adénomes thyroïdiens multiples, des lésions fibrokystiques dans les seins avec des signes histologiques de malignité, des lésions hépatiques et une atteinte neurologique non systématisée. L'anamnèse familiale

* Correspondance : jacky.samson@unige.ch

les a conduit à la découverte de lésions identiques chez 5 autres membres dans la branche maternelle. Ceci leur a permis de confirmer qu'il s'agissait probablement d'un nouveau syndrome auquel ils ont donné le nom de la patiente, le syndrome de Cowden [1].

En 1972, Weary, Gorlin et Gentry publient 5 nouveaux cas de patients présentant le même tableau clinique [2]. Leur analyse révèle qu'une partie des lésions correspond à des hamartomes, c'est-à-dire à des malformations dues à l'association anormale d'éléments constitutifs normaux d'un tissu donné. Ces malformations focales ressemblent à une néoplasie du tissu d'origine et se développent à partir de l'un des trois feuilletts embryonnaires, au même rythme que l'organe dans lequel elles se trouvent. Ils proposent alors le terme de syndrome des hamartomes multiples. Les lésions les plus fréquentes sont cutané-muqueuses, mammaires, thyroïdiennes et gastro-intestinales.

Il s'agit d'une affection à transmission héréditaire sur un mode autosomique dominant, sans anomalies chromosomiques identifiables à l'époque [2]. En 1974, Gentry, Eskritt et Gorlin analysent 7 cas observés dans la même famille sur 3 générations, et confirment les observations précédentes [3]. En 1986, Starink confirme également le mode de transmission en analysant 21 cas appartenant à 7 familles différentes [4].

En 1979, Browstein *et al.* décrivent de façon détaillée les lésions cutané-muqueuses après avoir procédé à de multiples analyses histologiques. Les 53 lésions faciales examinées correspondent à des tricholemmomes et les lésions palmoplantaires à des kératoses bénignes. Les lésions buccales sont constituées par des fibromes [5]. En 1983, Salem et Steck proposent une liste de critères pour établir le diagnostic clinique du syndrome de Cowden [6].

En 1996, Nelen *et al.* localisent le locus du gène responsable du syndrome de Cowden sur le chromosome 10q23 [7]. Un an plus tard, trois groupes de chercheurs, dirigés respectivement par Li J *et al.*, Steck PA *et al.* et Li DM *et al.*, identifient sur cette séquence le gène suppresseur de tumeur PTEN [8-10]. Liaw et Nelen *et al.* décrivent la même année des mutations du gène PTEN chez des sujets atteints du syndrome de Cowden [11, 12]. Tsou *et al.* font la même observation un an plus tard [13]. A partir de 1997, les patients avec un syndrome de Cowden clinique peuvent bénéficier d'un bilan génétique.

En 1995, la NCCN (National Comprehensive Cancer Network) a établi une nouvelle liste de critères cliniques pour le diagnostic ; elle a été révisée en 2000, 2006 et 2008 [14].

Description du syndrome

Epidémiologie

Le syndrome de Cowden, ou syndrome des hamartomes multiples, est une affection rare, à transmission héréditaire autosomique dominante, touchant aussi bien les hommes que les femmes. Le 96 % des sujets atteints est de race blanche [15, 16]. Le syndrome de Cowden fait partie d'un

groupe de syndromes connus sous le nom de PTHS, c'est-à-dire PTEN Hamartoma Tumor Syndromes, car ils sont secondaires à une mutation sur le gène PTEN. Il s'agit d'affections phénotypiquement différentes mais qui partagent certaines caractéristiques cliniques ; elles sont secondaires à une prolifération cellulaire non régulée qui conduit à la formation d'hamartomes. Ce groupe comprend le syndrome de Cowden, le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, le syndrome de Protée et le syndrome de Protée-like [17, 18].

Décrit pour la première fois en 1963, le syndrome de Cowden a une prévalence probablement sous-estimée, d'environ 1 cas pour 200000 habitants [12]. La pénétrance n'est pas connue avec certitude mais elle semble très élevée après l'âge de 20 ans. En revanche, on estime la pénétrance inférieure à 10 % chez les sujets en dessous de 15 ans [7]. Il n'y a pas de saut de génération documenté. Le génotype du syndrome n'est pas associé à un seul phénotype [19] : l'expression de l'affection est très variable d'une famille à l'autre, et même entre les différents individus au sein d'une même famille [20].

Manifestations générales

Le syndrome de Cowden comporte des hamartomes multiples qui peuvent se développer dans les tissus dérivés de l'un des trois feuilletts embryonnaires (ectoderme, mésoderme, endoderme) lors du développement embryonnaire et fœtal [21], principalement sur le revêtement cutané-muqueux, dans les seins, la glande thyroïde, le tractus gastro-intestinal, l'endomètre et le cerveau. Parfois, on observe une transformation maligne de ces lésions.

Sur le revêtement cutané-muqueux, on retrouve cliniquement au moins une des lésions suivantes chez 90-100 % des patients : papules cutanées faciales, papules buccales, kératose acrale ou kératose palmoplantaire [4, 22]. Les papules cutanées faciales correspondent le plus souvent à des tricholemmomes, localisés principalement dans la région péri-bucco-nasale. La kératose acrale touche les mains et les pieds et se traduit par des papules verrucoïdes ou lisses, légèrement pigmentées ou incolores. La kératose palmoplantaire apparaît ponctuellement, donnant des plages légèrement translucides. Les papules buccales forment des pavés, constitués par une hyperplasie fibro-épithéliale ; le terme de fibrome proposé par Brownstein *et al.* [5] dans la description initiale des lésions buccales est donc impropre. Les lésions cutané-muqueuses comportent également, de façon moins fréquente, des neuromes, des lipomes et des hémangiomes sous-cutanés.

La glande mammaire présente des lésions fibrokystiques ou un fibro-adénome dans 75 % des cas ; 25 à 50 % des femmes atteintes du syndrome de Cowden développe un cancer [14, 23] alors que le taux est de 12 % dans la population générale [24]. Les hommes atteints du syndrome peuvent également développer un cancer du sein [25]. Le cancer du sein représente le cancer le plus fréquent dans le syndrome de Cowden et l'âge moyen d'apparition se situe entre 38 et 46 ans [14].

La glande thyroïde est le siège d'anomalies dans 60 % des cas. Il s'agit le plus souvent d'un goitre, d'un adénome

bénin, d'un kyste du canal thyroïdienne ou d'un adénocarcinome folliculaire. Le développement d'une lésion maligne est plus fréquent chez l'homme et environ 15 % des patients sont concernés. Le cancer de la glande thyroïde constitue, par ordre de fréquence, le deuxième cancer dans le syndrome de Cowden ; à l'examen histologique, on observe uniquement des carcinomes folliculaires ou papillaires.

Le tractus gastro-intestinal est touché chez 72 % des patients sous forme d'acanthose glycogénique de l'œsophage et de polypes de l'œsophage, de l'estomac, du duodénum, de l'intestin grêle et du colon. L'association d'une acanthose glycogénique et d'une polypose colique est très rarement retrouvée dans la population générale : elle est donc considérée comme quasi pathognomonique du syndrome de Cowden [26]. Le potentiel de transformation maligne de ces lésions est faible et comparable à celui de la population générale ; le cancer colorectal n'est pas considéré comme un élément caractéristique du syndrome de Cowden [27].

Le tractus génito-urinaire est surtout le siège de léiomyomes et de kystes ovariens. On peut également observer des tératomes, des adénocarcinomes de l'urètre et du cervix, des carcinomes transitionnels, des polypes urétraux bénins, des cancers de l'endomètre et des cancers du rein.

Des anomalies vasculaires ont été décrites : hémangiomes cutanés et anomalies veineuses intracrâniennes [28, 29]. Le pourcentage d'hémangiomes est plus élevé que dans la population générale : environ 30 % de sujets atteints d'un syndrome de Cowden contre 5 à 10 % dans la population générale. Certes moins fréquentes que les hémangiomes, des malformations artério-veineuses ont été rapportées dans plusieurs cas [14].

Les anomalies squelettiques comportent une macrocéphalie (retrouvée chez 80 % des sujets), un faciès adénoïde, des petits maxillaires, un palais ogival, des kystes osseux, une cyphose thoracique et une cyphoscoliose.

Le syndrome de Cowden comporte parfois un retard mental ou une atteinte du cervelet avec une prolifération hamartomateuse des cellules de Purkinje et des cellules ganglionnaires hypertrophiques qui remplacent celles de la couche cellulaire granulaire normale. Cette atteinte est connue sous le nom de maladie de Lhermitte-Duclos (LDD) : elle est considérée comme une manifestation du syndrome de Cowden [30-32]. En 2003, Zhou *et al.* mettent en évidence une anomalie du gène PTEN chez les 15 sujets atteints de LDD [33]. Wells *et al.* proposent une surveillance des enfants atteints de la LDD car le développement des signes spécifiques et des néoplasies du syndrome de Cowden apparaissent seulement 2 à 3 décennies après la naissance [34]. L'apparition d'une LDD chez un adulte est considéré comme pathognomonique d'un syndrome de Cowden [33].

Il existe une superposition partielle des signes cliniques du syndrome de Cowden avec ceux retrouvés dans un autre syndrome : le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba. Aussi connu sous le nom de syndrome de Bannayan-Zonana, il associe les anomalies suivantes : macrocéphalie, polyposse intestinale, lipomes multiples, malformations vasculaires, thyroïdite d'Hashimoto, macules pigmentées sur le

gland, développement moteur retardé et léger retard mental [17, 35-38]. Il n'y a pas de consensus pour les critères diagnostiques mais, en 1999, Marsh *et al.* ont proposé qu'au moins 3 des caractères suivants, macrocéphalie, lipomatose, hémangiomes ou macules pigmentées sur le pénis, soient retrouvés chez un patient pour poser le diagnostic clinique [18].

Dans le syndrome de Cowden, les manifestations cliniques apparaissent surtout pendant la deuxième décennie, tandis que dans le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, elles apparaissent précocement dans l'enfance et il n'y a pas de risque de transformation maligne [19, 39]. L'origine de ce syndrome est également génétique. Une mutation du gène PTEN est retrouvée chez le 60 % des patients [18] et les mutations du gène PTEN intéressent les exons de 6 à 9 [40]. Parmi les 40 % restants, environ 10 % des sujets présentent une délétion du gène PTEN [33]. Les cas de syndrome de Cowden et de syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba avec une mutation du gène PTEN semblent constituer deux aspects phénotypiques différents d'un même syndrome [41, 42].

Manifestations buccales

Aspect clinique

Dans les lésions buccales décrites dans le syndrome de Cowden, on retrouve un aspect granité ou papuleux des muqueuses, une hyperplasie des papilles interdentaires et une langue fissuraire.

L'aspect granité ou papuleux des muqueuses intéresse principalement la gencive attachée vestibulaire, mais il peut être retrouvé sur la fibromuqueuse palatine, la gencive libre, la muqueuse labiale et jugale. Des papules de dimensions variables, mais le plus souvent de petite taille (en général de 0.5-1 mm de diamètre), recouvrent la gencive et lui confèrent un aspect « en pavé ». La densité des lésions est très variable : les lésions sont peu nombreuses et discrètes ou nombreuses et elles tendent alors à recouvrir toute la gencive attachée.

Les papilles interdentaires sont souvent hyperplasiques et inflammatoires. Cette inflammation confère une fragilité supplémentaire aux tissus gingivaux qui saignent facilement.

Des excroissances pseudopédiculées peuvent aussi être observées.

La description d'une langue scrotale est souvent retrouvée dans la littérature et, bien que non spécifique, le caractère fissuraire de la langue peut orienter le diagnostic, surtout s'il est associé à un aspect granité des gencives.

Les lésions buccales rencontrées dans le syndrome de Cowden sont de nature bénigne et il n'a jamais été rapporté de transformation maligne.

Histologie et diagnostic

L'examen histopathologique des lésions buccales met en évidence une hyperplasie de l'épithélium et du tissu conjonctif. L'épithélium hyperplasique peut présenter un aspect papillaire avec des longues digitations, ou un aspect nodulaire.

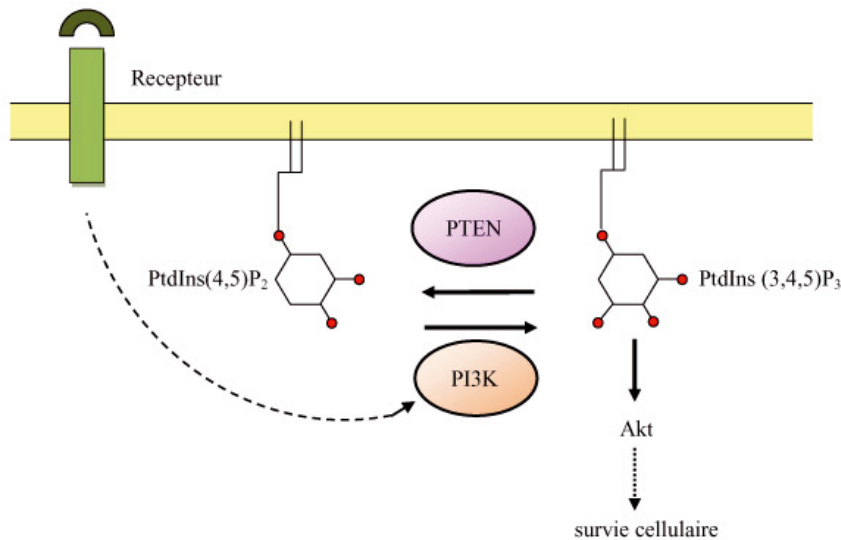


Fig. 1. Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de l'apoptose, modifié d'après [78].
 Fig. 1. PTEN gene signalling pathway in the regulation of apoptosis (From Ref. [78]).

Dans le tissu conjonctif, on observe une augmentation des fibres de collagène sans prolifération des fibroblastes, ce qui permet d'exclure le diagnostic de fibrome.

Diagnostic différentiel

L'hyperplasie fibro-épithéliale du syndrome de Cowden peut faire évoquer un papillome ou une hyperplasie fibro-épithéliale réactionnelle dans le diagnostic différentiel, mais ces lésions intéressent rarement la fibromuqueuse gingivale et elles sont en général uniques ; lorsqu'elles sont multiples leur nombre ne dépasse pas 2 ou 3 éléments. De plus le papillome constitue le plus souvent une tumeur pseudo-pédiculée, avec une surface papillomateuse. L'hyperplasie fibro-épithéliale réactionnelle est presque toujours d'origine traumatique et le traumatisme chronique est facile à mettre en évidence.

Attitude thérapeutique

Une gingivoplastie des régions atteintes peut être préconisée pour des raisons esthétiques et elle est fortement conseillée pour faciliter le nettoyage et diminuer l'inflammation qui peut, à long terme, favoriser le développement d'une atteinte parodontale.

Les lésions ont tendance à récidiver et il est important de prévenir les patients.

Données génétiques

Des mutations du gène PTEN sont à l'origine des anomalies retrouvées dans le syndrome de Cowden. Le gène PTEN

(Phosphatase and TENsin homolog), localisé sur le chromosome 10q22-q23 [7], codent pour une protéine de 403 acides aminés. Il est constitué de 9 exons : les exons de 1 à 6 codent le domaine N-terminal et les exons de 7 à 9 le domaine C-terminal [43].

La protéine enzymatique correspondant à ce gène est une phosphatase, exprimée dans la grande majorité des cellules de l'organisme humain. Elle est présente dans le cytoplasme cellulaire et le noyau [44-51]. Il s'agit d'une phosphatase lipidique et protéinique qui déphosphoryle les phosphatidyl-inositol (3,4,5) triphosphates [PI(3,4,5)P₃] et d'autres substances comme la tyrosine, la sérine et la thréonine [52-54]. L'action du PTEN cytoplasmique est notamment antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase (PI 3-kinase ou PI3K).

La protéine PTEN diminue la concentration intracellulaire du PI(3,4,5)P₃ et, par conséquent, elle bloque la voie de signalisation cellulaire de la kinase Akt normalement activée par le PI(3,4,5)P₃. La fonction principale de la protéine Akt est l'inhibition de l'apoptose. La protéine PTEN, en inhibant la voie de Akt, exerce un contrôle négatif sur la survie cellulaire (Fig. 1).

La protéine PTEN, par sa fonction antagoniste de la phosphatidyl-inositol 3'-kinase, inhibe également la voie de signalisation médiée par rac et cdc42 ; ces deux protéines ayant pour principale fonction la réorganisation des filaments d'actine. Le remaniement du cytosquelette cellulaire qui résulte de l'activation de rac et cdc42 favorise la migration des cellules. La protéine PTEN, en inhibant ces médiateurs, diminue la motilité cellulaire (Fig. 2). Elle est également un facteur important dans le contrôle du métabolisme des lipides et des sucres.

Un déséquilibre entre la propagation et la terminaison des signaux de la voie de signalisation PIK3/PTEN/Akt peut

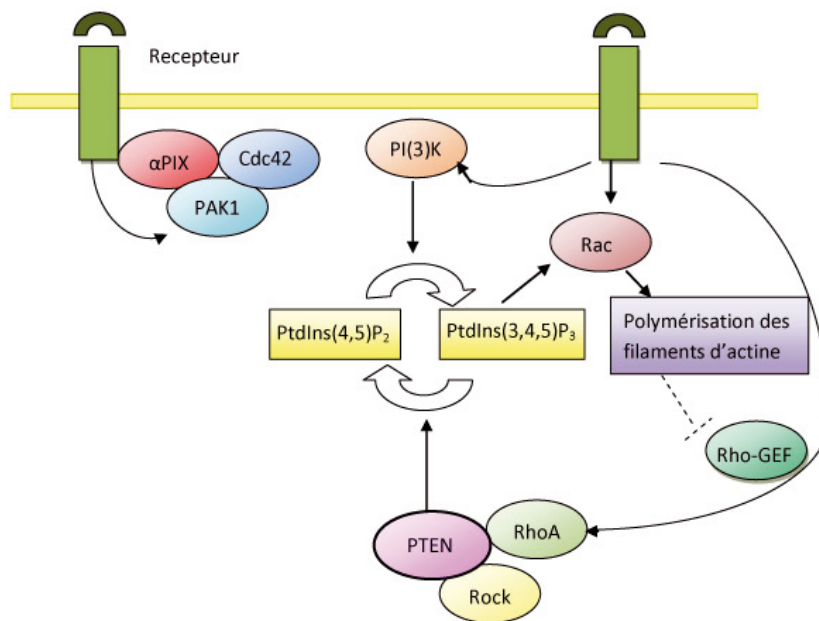


Fig. 2. Voie de signalisation du gène PTEN dans le contrôle de la motilité cellulaire, modifié d'après [79].
Fig. 2. PTEN signalling pathway in the regulation of cell motility (From Ref. [79]).

aussi mener à une résistance à l'insuline et à un diabète de type II [55]. La protéine PTEN nucléaire semble jouer un rôle dans la régulation du cycle cellulaire [45, 50, 56, 57], dans la stabilité des chromosomes et dans les processus de réparation de l'ADN [58, 59].

Elle contrôle la progression du cycle cellulaire en diminuant le taux de cycline D1 et en augmentant celui de p27. La cycline D1 est indispensable pour le passage de la phase G1 à la phase S, alors que p27 a un effet inhibiteur; l'activité de PTEN induit un blocage du cycle cellulaire à la phase G1 [60]. Le gène PTEN est donc considéré comme un gène suppresseur de tumeur [61, 62].

Lors d'un déficit en protéine PTEN, on observe une augmentation de la prolifération [63–65] et de la migration [66, 67] et une diminution de l'apoptose cellulaires [68, 69].

Le gène PTEN est le deuxième gène le plus fréquemment muté dans les cancers humains après celui de la p53 [70]; cette dernière est également un facteur de transcription pour PTEN car elle en augmente son expression [71]. Les protéines PTEN et p53 interagissent aussi physiquement en formant un complexe qui autorégule l'expression du gène PTEN [72].

Le gène PTEN est aussi responsable de pathologies telles que l'autisme, le retard mental et la macrocéphalie [73].

Des mutations du PTEN peuvent donc être à l'origine du développement de tumeurs des seins, de la thyroïde, de l'endomètre et de l'intestin, de la macrocéphalie, de l'autisme et du retard mental chez les patients atteints du syndrome de Cowden.

Des mutations du gène PTEN, dans la séquence 10q23, sont retrouvées chez 85 % des patients atteints d'un syndrome de Cowden, chez 60 % des patients atteints du syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba et chez 20 % des patients atteints

du syndrome de Protée et Protée-like [17, 18, 33, 74–77]. Chez les patients atteints du syndrome de Cowden, toutes les mutations siègent dans un des 8 premiers exons du gène. Environ 67 % des mutations sont localisées sur les exons 5, 7 et 8, dont plus de 40 % localisées sur l'exon 5 qui code pour la partie centrale de la phosphatase [17]. On ignore le mécanisme qui conduit, à partir de la même mutation, à des phénotypes différents [61].

Critères diagnostiques

En 1983, Salem et Steck établissent une première liste de critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden [6]; elle a été complétée par un groupe international d'experts en 1995 [74]. A partir de cette date, le diagnostic clinique de syndrome de Cowden est posé lorsque certains critères, subdivisés en critères majeurs et critères mineurs, sont réunis chez le même individu. Ces critères diagnostiques ont été modifiés par le NCCN en 2000, 2006 et 2008 (Tab. I) [14].

Pour retenir le diagnostic de syndrome de Cowden, le sujet doit présenter l'un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) lésions cutanéomuqueuses seules, à condition qu'elles comprennent :
 - a. au moins 6 papules cutanées faciales, dont au moins 3 sont des tricholemmomes,
 - b. des papules cutanées faciales associées à une papillomatose de la muqueuse buccale,
 - c. une papillomatose de la muqueuse buccale associée à une kératose acrale,
 - d. au moins 6 lésions kératosiques palmo-plantaire,

Tableau I. Critères pour le diagnostic clinique du syndrome de Cowden (liste établie par le NCCN en 2008) [14].
Table I. Clinical criteria for the diagnosis of the Cowden syndrome (NCCN, 2008) [14].

Critères pathognomiques	<ul style="list-style-type: none"> ● Maladie de Lhermitte-Duclos chez l'adulte ● Lésions cutanéomuqueuses <ul style="list-style-type: none"> – Tricholemmomes faciaux – Kératose acrale – Lésions papillomateuses de la muqueuse buccale
Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> ● Cancer du sein ● Cancer de la glande thyroïde (papillaire ou folliculaire) ● Macrocéphalie (\geq 97ème centile) ● Cancer de l'endomètre
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> ● Autres lésions structurelles de la glande thyroïde (adénome, goitre multinodulaire) ● Retard mental (QI \leq 75) ● Hamartomes gastro-intestinaux ● Maladie fibrokystique des seins ● Lipomes ● Fibromes ● Malformations structurelles génito-urinaires ● Tumeurs génito-urinaires (fibrome de l'utérus, cancer du rein)

- 2) au moins deux critères majeurs, dont un doit être la macrocéphalie ou la maladie de Lhermitte-Duclos,
- 3) un critère majeur et trois critères mineurs,
- 4) quatre critères mineurs.

S'il y a déjà un autre cas de syndrome de Cowden dans la famille, il suffit que le sujet présente un des quatre tableaux cliniques suivants :

- 1) un critère pathognomique,
- 2) un critère majeur avec ou sans critère mineur,
- 3) deux critères mineurs,
- 4) un syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba.

Prise en charge

Il n'y a pas de traitement curatif pour le syndrome de Cowden. La prise en charge des patients atteints du syndrome comprend le traitement de manifestations cliniques, la prévention des manifestations primaires et surtout la surveillance pour le dépistage précoce d'une transformation maligne.

Traitement des manifestations cliniques

Lésions cutanéomuqueuses

Leur ablation par agents topiques, curettage, laser ou chirurgie peut être effectuée s'il existe une plainte, notamment esthétique. Il faut noter que l'exérèse chirurgicale donne parfois naissance à une cicatrice hypertrophique, voire à une chéloïde ; de plus, les récurrences sont souvent précoces.

Seins

Une mastectomie prophylactique peut être préconisée chez les femmes dont le tissu mammaire est très dense ou chez celles qui ont subi plusieurs biopsies en raison d'une suspicion à l'échographie. La mastectomie prophylactique réduit de 90 % le risque de développement d'un cancer chez les femmes à haut risque [80].

Glande thyroïde

L'ablation partielle ou totale de la glande peut être effectuée en cas de suspicion de malignité à l'échographie ou après aspiration à l'aiguille fine.

Polypes intestinaux

Leur exérèse est indiquée lorsqu'ils deviennent symptomatiques ou qu'ils présentent des signes de transformation maligne.

Lipomes et fibromes

L'ablation chirurgicale est préconisée lorsque les lésions deviennent invalidantes ou responsables d'un préjudice esthétique. Comme pour le traitement des lésions cutanées, il existe un risque de cicatrice hypertrophique ou de chéloïde.

Anomalies vasculaires

Suivant le type de malformations et leur localisation, ces lésions peuvent être excisées chirurgicalement si le rapport bénéfice-risque apparaît favorable.

Surveillance

Les patients atteints d'un syndrome de Cowden présentent un risque augmenté de développer un cancer, notamment du sein, de la glande thyroïde et de l'endomètre. Des recommandations pour la surveillance de ces patients ont été proposées par le NCCN en 2008. Ces recommandations devraient être suivies pour tous les patients présentant une mutation du gène PTEN ainsi que par tous les patients qui remplissent les critères diagnostiques pour le syndrome de Cowden.

D'une manière générale, un examen clinique annuel comportant un examen dermatologique et un examen cytologique du col de l'utérus devraient être réalisés à partir de l'âge 18 ans, ou au moins 5 ans avant l'âge d'apparition du cancer le plus précoce retrouvé dans la famille.

Les recommandations conseillent des examens de contrôle plus spécifiques pour les organes les plus fréquemment atteints par une pathologie maligne. Pour les seins, un auto-examen doit être pratiqué tous les mois par tous les patients, hommes et femmes, un examen clinique tous les six mois à partir de 25 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du diagnostic du cancer du sein le plus précoce retrouvé dans la famille ainsi qu'une mammographie et une IRM chaque année à partir de l'âge de 30-35 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du diagnostic du cancer du sein le plus précoce retrouvé dans la famille. Pour la glande thyroïde, une première échographie est préconisée à 18 ans et l'indication d'une échographie annuelle peut être alors conseillée, bien que l'examen clinique de la région thyroïdienne soit souvent suffisant.

Pour le cancer de l'endomètre, le NCCN a retiré en 2007 l'indication d'une surveillance spécifique [39].

Conflits d'intérêt : aucun.

Références

- Lloyd KM, Dennis M. Cowden's disease: a possible new symptom complex with multiple system involvement. *Ann Intern Med* 1963;58:136-42.
- Weary PE, Gorlin RJ, Gentry WCJ, Comer JE, Greer KE. Multiple hamartoma syndrome (Cowden's disease). *Arch Dermatol* 1972;106:682-90.
- Gentry WC Jr, Eskritt NR, Gorlin RJ. Multiple hamartoma syndrome (Cowden disease). *Arch Dermatol* 1974;109:521-5.
- Starink TM, van der Veen JP, Arwert F, de Waal LP, de Lange GG, Gille JJ, Eriksson AW. The Cowden syndrome: a clinical and genetic study in 21 patients. *Clin Genet* 1986;29:222-33.
- Brownstein MH, Mehregan AH, Bikowski JB, Lupulescu A, Patterson JC. The dermatopathology of Cowden's syndrome. *Br J Dermatol* 1979;100:667-73.
- Salem OS, Steck WD. Cowden's disease (multiple hamartoma and neoplasia syndrome). A case report and review of the english literature. *J Am Acad Dermatol* 1983;8:686-96.
- Nelen MR, Padberg GW, Peeters EAJ, Lin AY, van den Helm B, Frants RR, Coulon V, Goldstein AM, van Reen MMM, Easton DF, Eeles RA, Hodgson S, Mulvihill JJ, Murday VA, Tucker MA, Mariman ECM, Starink TM, Ponder BAJ, Ropers HH, Kremer H, Longy M, Eng C. Localization of the gene for Cowden disease to 10q22-23. *Nat Genet* 1996;13:114-6.
- Li J, Yen C, Liaw D, Podsypanina K, Bose S, Wan SI, Puc J, Miliareis C, Rodgers L, McCombie R, Bigner SH, Giovanella BC, Ittmann M, Tycko B, Hibshoosh H, Wigler MH, Parsons R. PTEN, a putative protein tyrosine phosphatase gene mutated in human brain, breast, and prostate cancer. *Science* 1997;275:1943-7.
- Steck PA, Pershouse MA, Jasser SA, Yung WKA, Lin H, Ligon AH, Langford LA, Baumgard ML, Hattier T, Davis T, Frye C, Hu R, Swedlund B, Teng DHR, Tavtigian SV. Identification of a candidate tumor suppressor gene, MMAC1, at chromosome 10q23.3 that is mutated in multiple advanced cancers. *Nature Genet* 1997;15:356-62.
- Li DM, Sun H. TEP1, encoded by a candidate tumor suppressor locus, is a novel protein tyrosine phosphatase regulated by transforming growth factor beta. *Cancer Res* 1997;57:2124-9.
- Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PLM, Wang SI, Zheng Z, Bose S, Call KM, Tsou HC, Peacocke M, Eng C, Parsons R. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
- Nelen MR, van Staveren WC, Peeters EA, Ben Hassel M, Gorlin RJ, Hamm H, Lindboe CF, Fryns JP, Sijmons RH, Woods DG, Mariman ECM, Padberg GW, Kremer H. Germline mutations in the PTEN/MMAC1 gene in patients with Cowden disease. *Hum Mol Genet* 1997;6:1383-7.
- Tsou HC, Ping XL, Xie XX, Gruener AC, Zhang H, Nini R, Swisshelm K, Sybert V, Diamond TM, Stuphen R, Peacocke M. The genetic basis of Cowden's syndrome: three novel mutations in PTEN/MMAC1/TEP1. *Hum Genet* 1998;102:467-73.
- Pilarski R. Cowden syndrome: a critical review of the clinical literature. *J Genet Couns* 2009;18:13-27.
- Mignogna MD, Lo Muzio L, Ruocco V, Bucci M. Early diagnosis of multiple hamartoma and neoplasia syndrome (Cowden disease). The role of the dentist. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1995;79:295-9.
- Lee HR, Moon YS, Yeom CH, Kim KW, Chun JY, Kim HK, Choi HS, Kim DK, Chung TS. Cowden's disease: a report on the first case in Korea and literature review. *J Med Sci* 1997;12:570-5.
- Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PLM, Zheng Z, Liaw D, Caron S, Duboué B, Lin AY, Richardson AL, Bonnetblanc JM, Bressieux JM, Cbarrot-Moreau A, Chompret A, Demange L, Eeles RA, Yahanda AM, Fearon ER, Fricker JP, Gorlin RJ, Hodgson SV, Huson S, Lacombe D, Le Prat F, Odent S, Toulouse C, Olopade OI, Sobol H, Tishler S, Woods CG, Robinson BG, Weber HC, Parsons R, Peacocke M, Longy M, Eng C. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet* 1998;7:507-15.
- Marsh DJ, Kum JB, Lunetta KL, Bennett MJ, Gorlin RJ, Ahmed SF, Bodurtha J, Crowe C, Curtis MA, Dasouki M, Dunn T, Feit H, Geraghty MT, Graham JM, Hodgson SV, Hunter A, Korf BR, Manchester D, Miesfeldt S, Murday VA, Nathanson KL, Parisi M, Pober B, Romano C, Tolmie JL, Trembath R, Winter RM, Zackai EH, Zori RT, Weng LP, Dahia PLM, Eng C. PTEN mutation spectrum and genotype-phenotype correlations in Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome suggest a single entity with Cowden syndrome. *Hum Mol Genet* 1999;8:1461-72.
- Lachlan KL, Lucassen AM, Bunyan D, Temple IK. Cowden syndrome and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome represent one condition with variable expression and age-related penetrance: results of a clinical study of PTEN mutation carriers. *J Med Genet* 2007;44:579-85.

20. Hachicha M, Kammoun T, Chabchoub I, Bahloul, Turki H, Drira M, Zahaf, Triki A. La maladie de Cowden: une nouvelle observation pédiatrique. *Arch Pediatr* 2006;13:459-62.
21. Gimm O, Attié-Bitach T, Lees JA, Vekemans M, Eng C. Expression of the PTEN tumor suppressor protein during human development. *Hum Mol Genet* 2000;9:1633-9.
22. Longy M, Lacombe D. Cowden disease. Report of a family and review. *Ann Genet* 1996;39:35-42.
23. Hand JL, Rogers RS 3rd. Oral manifestations of genodermatoses. *Dermatol Clin* 2003;21:183-94.
24. SEER cancer statistics review, 1975-2005. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2005/
25. Fackenthal JD, Marsh DJ, Richardson AL, Cummings SA, Eng C, Robinson BG, Olopada OI. Male breast cancer in Cowden syndrome patients with germline PTEN mutations. *J Med Genet* 2001;38:159-64.
26. Kay PS, Soetikno RM, Mindelzun R, Young HS. Diffuse esophageal glycogenic acanthosis: an endoscopic marker of Cowden's disease. *Am J Gastroenterol* 1997;92:1038-40.
27. Chen HM, Fang JY. Genetics of the hamartomatous polyposis syndromes: a molecular review. *Int J Colorectal Dis* 2009;24:865-74.
28. Turnbull MM, Humeniuk V, Stein B, Suthers GK. Arteriovenous malformations in Cowden syndrome. *J Med Genet* 2005;42:e50.
29. Tan WH, Baris HN, Burrows PE, Robson CD, Alomari AI, Mulliken JB, Fishman SJ, Irons MB. The spectrum of vascular anomalies in patients with PTEN mutations: implications for diagnosis and management. *J Med Genet* 2007;44:594-602.
30. Padberg GW, Schot JDL, Vielvoye, GJ, Bots GT, De Beer FC. Lhermitte-Duclos disease and Cowden disease: a single phakomatosis. *Ann Neurol* 1991;29:517-23.
31. Albrecht S, Haber RM, Goodman JC, Duvic M. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease. *Cancer* 1992;70:869-76.
32. Eng C, Murday V, Seal S, Mohammed S, Hodgson SV, Chaudary MA, Fentiman IS, Ponder BA, Eeles RA. Cowden syndrome and Lhermitte-Duclos disease in a family: a single genetic syndrome with pleiotropy? *J Med Genet* 1994;31:458-61.
33. Zhou XP, Waite KA, Pilarski R, Hampel H, Fernandez MJ, Bos C, Dasouki M, Feldman GL, Greenberg LA, Ivanovich J, Matloff E, Patterson A, Pierpont ME, Russo D, Nassif NT, Eng C. Germline PTEN promoter mutations and deletions in Cowden/Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome result in aberrant PTEN protein and dysregulation of the phosphoinositol-3-kinase/Akt pathway. *Am J Hum Genet* 2003;73:404-11.
34. Wells GB, Lasner TM, Yousem DM, Zager EL. Lhermitte-Duclos disease and Cowden's syndrome in an adolescent patient. Case report. *J Neurosurg* 1994;81:133-6.
35. Riley HD, Smith WR. Macrocephaly, pseudopapilledema and multiple hemangiomas. A previously undescribed hereditary syndrome. *Pediatrics* 1960;26:293-300.
36. Bannayan GA. Lipomatosis, angiomatosis, and macrocephalia. A previously undescribed congenital syndrome. *Arch Pathol* 1971;92:1-5.
37. Zonana J, Rimoin DL, Davis DC. Macrocephaly with multiple lipomas and hemangiomas. *J Pediatr* 1976;89:600-2.
38. Ruvalcaba RHA, Myhre S, Smith DW. Sotos syndrome with intestinal polyposis and pigmentary changes of the genitalia. *Clin Genet* 1980;18:413-6.
39. Hobert JA, Eng C. PTEN hamartoma tumor syndrome: an overview. *Genet Med* 2009;11:687-94.
40. Eng C. PTEN: one gene, many syndromes. *Human Mutation* 2003;22:183-98.
41. Celebi JT, Tsou HC, Chen FF, Zhang H, Xiao LP, Leubwhol MG, Kezis J, Peacocke M. Phenotypic findings of Cowden syndrome and Bannayan-Zonana syndrome in a family associated with a single germline mutation in PTEN. *J Med Genet* 1999;36:360-4.
42. Hendriks YM, Verhallen JT, Van der Smagt JJ, Kant SG, Hilhorst Y, Hoefsloot L, Hansson KB, Van der Straaten PJ, Boutkan H, Breuning MH, Vasen HF, Bröcker-Vriends AH. Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome: further delineation of the phenotype and management of PTEN mutation-positive cases. *Fam Cancer* 2003;2:79-85.
43. Lee JO, Yang H, Georgescu MM, Di Cristofano A, Maehama T, Shi Y, Dixon JE, Pandolfi P, Pavletich NP. Crystal structure of the PTEN tumor suppressor: implications for its phosphoinositide phosphatase activity and membrane association. *Cell* 1999;99:323-34.
44. Ginn-Pease ME, Eng C. Increased nuclear phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 is associated with G0-G1 in MCF-7 cells. *Cancer Res* 2003;63:282-6.
45. Liu JL, Sheng X, Hortobagyi ZK, Mao Z, Gallick GE, Yung WK. Nuclear PTEN-mediated growth suppression is independent of Akt down-regulation. *Mol Cell Biol* 2005;25:6211-24.
46. Chung JH, Ginn-Pease ME, Eng C. Phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) has nuclear localization signal-like sequences for nuclear import mediated by major vault protein. *Cancer Res* 2005;65:4108-16.
47. Chung JH, Eng C. Nuclear-cytoplasmic partitioning of phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 (PTEN) differentially regulates the cell cycle and apoptosis. *Cancer Res* 2005;65:8096-100.
48. Gil A, Andres-Pons a, Fernandez E, Valiente M, Torres J, Cervera J, Pulido R. Nuclear localization of PTEN by a Ran-dependent mechanism enhances apoptosis: involvement of an N-terminal nuclear localization domain and multiple nuclear exclusion motifs. *Mol Biol Cell* 2006;17:4002-13.
49. Denning G, Jean-Joseph B, Prince C, Durden DL, Vogt PK. A short N-terminal sequence of PTEN controls cytoplasmic localization and is required for suppression of cell growth. *Oncogene* 2007;26:3930-40.
50. Trotman LC, Wang X, Alimonti A, Chen Z, Teruya-Feldstein J, Yang H, Pavletich NP, Carver BS, Cordon-Cardo C, Erdjument-Bromage H. Ubiquitination regulates PTEN nuclear import and tumor suppression. *Cell* 2007;128:141-56.
51. Lobo GP, Waite K, Planchon S, Romigh T, Houghton JA, Eng C. ATP modulates PTEN subcellular localization in multiple cancer cell lines. *Hum Mol Genet* 2008;17:2877-85.
52. Myers MP, Stolarov JP, Eng C, Li J, Wang SI, Wigler MH, Parsons R, Tonks NK. P-TEN, the tumor suppressor from human chromosome 10q23, is a dual-specificity phosphatase. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:9052-7.
53. Maehama T, Dixon JE. The tumor suppressor, PTEN/MMAC1, dephosphorylates the lipid second messenger, phosphatidylinositol 3,4,5-triphosphate. *J Biol Chem* 1998;273:13375-8.
54. Maehama T, Dixon JE. PTEN: a tumor suppressor that functions as a phospholipid phosphatase. *Cell Biol* 1999;9:125-8.
55. Peyrou M, Bourgoin L, Foti M. PTEN in liver diseases and cancer. *World J Gastroenterol* 2010;16:4627-33.
56. Chung JH, Ostrowski MC, Romigh T, Minaguchi T, Waite KA, Eng C. The ERK1/2 pathway modulates nuclear PTEN-mediated cell

- cycle arrest by cyclin D1 transcriptional regulation. *Hum Mol Genet* 2006;15:2553-9.
57. Liu F, Wagner S, Campbell R, Nickerson J, Schiffer C, Ross A. PTEN enters the nucleus by diffusion. *J Cell Biochem* 2005;96:221-34.
 58. Shen W, Balajee A, Wang J, Wu H, Eng C, Pandolfi PP, Yin Y. Essential role for nuclear PTEN in maintaining chromosomal integrity. *Cell* 2007;128:157-70.
 59. Saal LH, Gruvberger-Saal SK, Persson C, Lovgren K, Jumppanen M, Staaf J, Jonsson G, Pires MM, Maurer M, Holm K. Recurrent gross mutations of the PTEN tumor suppressor gene in breast cancers with deficient DSB repair. *Nat Genet* 2008;40:102-7.
 60. Weng LP, Brown JL, Eng C. PTEN induces apoptosis and cell cycle arrest through phosphoinositol-3-kinase/Akt-dependent and -independent pathways. *Hum Mol Genet* 2001;3:237-42.
 61. Waite KA, Eng C. Protean PTEN: form and function. *Am J Hum Genet* 2002;70:829-44.
 62. Yin Y, Shen WH. PTEN : a new guardian of the genome. *Oncogene* 2008;27:5443-53.
 63. Davies MA, Lu Y, Sano T, Fang X, Tang P, La Puschin R, Koul D, Bookstein R, Stokoe D, Yung WKA, Mills GB, Steck PA. Adenoviral transgene expression of MMAC/PTEN in human glioma cells inhibits Akt activation and induces anoikis. *Cancer Res* 1998;58:5285-90.
 64. Sun H, Lesche R, Li DM, Liliental J, Zhang H, Gao J, Gavrilova N, Mueller B, Liu X, Wu H. PTEN modulates cell cycle progression and cell survival by regulating phosphatidylinositol 3,4,5,-trisphosphate and Akt/protein kinase B signaling pathway. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6199-204.
 65. Backman SA, Stambolic V, Suzuki A, Haight J, Elia A, Pretorius J, Tsao MS, Shannon P, Bolon B, Ivy GO, Mak TW. Deletion of PTEN in mouse brain causes seizures, ataxia and defects in soma size resembling Lhermitte-Duclos disease. *Nat Genet* 2001;29:396-403.
 66. Tamura M, Gu J, Matsumoto K, Aota S, Parsons R, Yamada KM. Inhibition of cell migration, spreading, and focal adhesions by tumor suppressor PTEN. *Science* 1998;280:1614-7.
 67. Liliental J, Moon SY, Lesche R, Mamillapalli R, Li D, Zheng Y, Sun H, Wu H. Genetic deletion of the PTEN tumor suppressor gene promotes cell motility by activation of Rac1 and Cdc42 GTPases. *Curr Biol* 2000;10:401-4.
 68. Li J, Simpson L, Takahashi M, Miliareis C, Myers MP, Tonks N, Parsons R. The PTEN/MMAC1 tumor suppressor induces cell death that is rescued by the AKT/protein kinase B oncogene. *Cancer Res* 1998;58:5667-72.
 69. Stambolic V, Suzuki A, de la Pompa JL, Brothers GM, Mirtsos C, Sasaki T, Ruland J, Penninger JM, Siderovski DP, Mak TW. Negative regulation of PKB/Akt-dependent cell survival by the tumor suppressor PTEN. *Cell* 1998;95:29-39.
 70. Simpson L, Parsons R. PTEN: life as a tumor suppressor. *Exp Cell Res* 2001;264:29-41.
 71. Stambolic V, MacPherson D, Sas D, Lin Y, Snow B, Jang Y, Benchimol S, Mak TW. Regulation of PTEN transcription by p53. *Mol Cell* 2001;8:317-25.
 72. Tang Y, Eng C. p53 down-regulates phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10 protein stability partially through caspase-mediated degradation in cells with proteasome dysfunction. *Cancer Res* 2006;66:6139-48.
 73. Redfern RE, Daou M-C, Li L, Munson M, Gericke A, Ross AH. A mutant form of PTEN linked to autism. *Prot Sci* 2010;19:1948-56.
 74. Eng C. Will the real Cowden syndrome please stand up: revised diagnostic criteria. *J Med Genet* 2000;37:828-30.
 75. Zhou XP, Gimm O, Hampel H, Niemann T, Walker MJ, Eng C. Epigenetic PTEN silencing in malignant melanomas without PTEN mutation. *Am J Pathol* 2000;157:1123-8.
 76. Zhou X, Hampel H, Thiele H, Gorlin RJ, Hennekam RC, Parisi M, Winter RM, Eng C. Association of germline mutation in the PTEN tumour suppressor gene and Proteus and Proteus-like syndromes. *Lancet* 2001;358:210-1.
 77. Smith JM, Kirk EP, Theodosopoulos G, Marshall GM, Walker J, Rogers M, Field M, Brereton JJ, Marsh DJ. Germline mutation of the tumour suppressor PTEN in Proteus syndrome. *J Med Genet* 2002;39:937-40.
 78. Leslie NR, Downes CP. PTEN function: how normal cells control it and tumour cells lose it. *Biochem J* 2004;382:1-11.
 79. Meili R, Sasaki AT, Firtel A. Rho rocks PTEN. *Nat Cell Biol* 2005;7:334-5.
 80. Hartmann LC, Schaid DJ, Woods JE, Crotty TP, Myers JL, Arnold PG, Petty PM, Sellers TA, Johnson JL, McDonnell SK, Frost MH, Jenkins RB. Efficacy of bilateral prophylactic mastectomy in women with a family history of breast cancer. *N Engl J Med* 1999;340:77-84.
 81. Kuffer R, Rougier M, Laugier P, Fiore-Donno G. Maladie de Cowden. Observation de deux familles suisses. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 1979;80:246-56.
 82. Perriard J, Saurat J-H, Harms M. An overlap of Cowden's disease and Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome in the same family. *J Am Acad Dermatol* 2000;42:348-50.
 83. Chaudhry SI, Shirlaw PJ, Morgan PR, Challacombe SJ. Cowden's syndrome (multiple hamartoma and neoplasia syndrome): diagnostic dilemmas in three cases. *Oral Dis* 2000;6:248-52.
 84. Hildenbrand C, Burgdorf WH, Lautenschlager S. Cowden syndrome-diagnostic skin signs. *Dermatology* 2001;202:362-6.
 85. Riegert-Johnson DL, Gleeson FC, Roberts M, Tholen K, Youngborg L, Bullock M, Boardman LA. Cancer and Lhermitte-Duclos disease are common in Cowden syndrome patients. *Hered Cancer Clin Pract* 2010;17:1-8.