



FAIT CLINIQUE

ADENOCARCINOMES COLORECTAUX HÉRÉDITAIRES : DÉPISTAGE ET PRISE EN CHARGE À PARTIR D'UN PATIENT PRÉSENTANT UN TABLEAU CLINIQUE DE POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE.

HEREDITARIES COLORECTAL ADENOCARCINOMAS: SCREENING AND TREATMENT FROM A PATIENT WITH A CLINICAL PICTURE OF FAMILIAL ADENOMATOUS POLYPOSIS

J-L OLORY-TOGBÉ*, D.G GBESSI*, R BALOGOUN*, O.K BAGNAN*, N PADONOU*, F ZINZINDOHOUE**.

*Service de chirurgie viscérale CNHU Cotonou - Bénin

**Service de chirurgie digestive Hôpital Européen G. POMPIDOU - France

RÉSUMÉ

Environ 30% des cancers colorectaux sont dus à des prédispositions héréditaires associées le plus souvent à la polypose adénomateuse familiale (PAF). Il s'agit d'une affection à transmission autosomique dominante. Peu de cas ont été rapportés en Afrique.

But: Le but est d'élaborer une stratégie de dépistage et de prise en charge des apparentés d'un patient béninois atteint de polypose adénomateuse familiale.

Patients Et Methode: Il s'agit d'une étude prospective et transversale menée du 1er janvier au 30 Septembre 2011. Il s'agissait d'un recrutement exhaustif et non aléatoire de tous les sujets ayant signalé une rectorragie dans une famille dans laquelle des décès suite à un cancer colorectal avaient été observés. Dix huit cas ont été colligés, tous issus de la même lignée et reconstitués à partir d'un pedigree prenant en compte 4 générations de 153 sujets.

Resultats: La moitié des patients de l'échantillon soit 9 souffraient de façon certaine de l'affection et 2 avaient un adénocarcinome colorectal méconnu jusque là. L'âge moyen de ces patients était de 32 ans avec des extrêmes entre 11 et 70 ans. Le principal symptôme était la rectorragie, suivie dans certains cas de douleurs abdominales, d'une diarrhée, de la perte de poids et d'une constipation. L'examen physique, souvent normal, a mis en évidence un cas de procidence de la polypose à l'inspection, et un cas de tumeur du bas rectum au toucher rectal. Les symptômes extra digestifs étaient rares. La coloscopie a appuyé l'hypothèse d'une polypose atténuée (1 à 20 polypes) et l'histologie a confirmé sa nature adénomateuse, elle a également permis la découverte de 2 cas d'adénocarcinome (un rectale et un colique). Le séquençage n'a révélé aucune mutation dans les gènes APC ou MYH. Un des patients a pu bénéficier d'une coloproctectomie prophylactique avec anastomose iléo-anale; les deux atteints de cancer ont respectivement subi une coloproctectomie totale thérapeutique avec anastomose iléo-anale et une amputation du rectum avec colostomie définitive.

Conclusion: Les prédispositions héréditaires aux cancers colorectaux existent au Bénin. Ils regroupent plusieurs syndromes dont les particularités cliniques et génétiques sont encore à élucider. Pour ce premier cas de polypose adénomateuse familiale observé au Bénin, il s'agit d'une forme atténuée où aucune mutation n'a encore été identifiée.

Mots Clés: Adénocarcinome colorectal héréditaire, polypose adénomateuse.

SUMMARY

About 30% of colon cancers are mainly due to a hereditary predisposition. One of this genetic predispositions is the familial adenomatous polyposis (FAP). It is an autosomal dominant disease, quite rare in Africa, for which very few cases have been related till today.

Goal: The purpose of this study is to define a well suited detection and propose a how to take care of related people with FAP in Benin.

Patients And Method: This is a prospective and transverse study during nine months, from January 1st to September 30 2011. It has been a comprehensive and nonrandom recruitment of all the members of the D. family where cases of rectal bleeding have been reported. 18 cases have been identified, all from the same lineage that has been rebuilt over 4 generations of 153 persons.

Observations: Half of the studied population was suffering from the illness and 2 have been identified with a colorectal adenocarcinoma. The age of the patients ranges from a low of 11 to 70 years old with a median age of 32. The main symptoms were rectal bleeding, followed some cases by vague abdominal pains, diarrhea, weight loss and constipation. The clinical examination was mostly normal but either highlighted prolapsed polyps or a tumor at the lower rectum. Extra digestive symptoms were rare. The Colonoscopy confirmed an attenuated polyposis (1-20) while the histology corroborated an adenomatous polyposis. We noticed 2 colorectal tumors at colonoscopy. The molecular analysis of the APC and MYH genes revealed no mutation. A prophylactic coloproctectomy with ileoanal anastomosis was performed in one patient. Two others cancer patients respectively underwent a total coloproctectomy with ileoanal anastomosis and a rectal amputation with definitive end colostomy.

Conclusion: Hereditary predisposition to colorectal cancer exists in Benin. They include several syndromes with clinical and genetic peculiarities to be elucidated. For this first case of familial adenomatous polyposis observed in Benin, it is a mild form in which no mutation has yet been identified.

Key Words: hereditary colorectal adenocarcinoma, adenomatous polyp.

Tirés à part

J-L OLORY-TOGBÉ

joloryt@hotmail.com

INTRODUCTION

Dans les pays développés, environ 10% des décès par cancer sont dus aux adénocarcinomes colorectaux, et environ 30% de tous les cancers colorectaux sont héréditaires dus à des prédispositions bien connues à très forte pénétrance tels que la polypose adénomateuse familiale (PAF), la polypose associée au gène M Y H, le HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer) ou syndrome de Lynch [1,2].

Au Bénin, un premier cas clinique évoquant une polypose adénomateuse familiale a été observé en 1994, mais aucune enquête épidémiologique, clinique et génétique n'a été réalisée dans cette famille malgré deux décès suite à un cancer du rectum survenus plus tard dans la fratrie à un âge jeune [3]. Tenant compte des conséquences graves de cette prédisposition, il nous a paru utile, à partir de ce patient identifié, de décrire les aspects cliniques et génétiques de cette affection et de proposer une stratégie de prise en charge des membres de cette famille.

PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective transversale qui s'est déroulée du 1er janvier 2011 au 30 Septembre 2011 soit une durée totale de 09 mois.

Tous les membres de la famille du cas index ont été interrogés et examinés. L'arbre généalogique établi sur 4 générations a permis d'obtenir 153 sujets. Vingt deux sujets étaient décédés de causes diverses parmi lesquels 2 sujets sont décédés suite à un cancer du rectum.

Dans le village Azohoué Aliho, dans la commune de Tori-bossito, village d'origine de cette famille située au sud du Bénin, 80 sujets ont été examinés. Les autres sujets examinés résidaient ailleurs.

Les patients inclus dans l'étude sont les membres de cette famille ayant signalé une rectorragie et ayant donné leur consentement pour l'étude.

Le recueil des données anamnestiques et cliniques a été fait auprès de chaque individu entrant dans cette étude au moyen d'une fiche d'enquête et tous les individus inclus ont bénéficié d'examen clinique complet incluant un fond d'œil et d'examen paracliniques notamment une coloscopie standard, une endoscopie haute, une étude anatomopathologique des pièces de biopsies réalisées au cours des examens endoscopiques et d'une recherche en biologie moléculaire de mutations responsables de l'affection notamment sur les gènes APC et MYH.

RESULTATS

La famille était composée de 153 sujets recensés sur 4 générations (I, II, III, IV) obtenues à partir d'un pedigree (voir figure arbre généalogique). Il n'y avait pas de notion de consanguinité entre les conjoints.

L'échantillon constitué de tous les membres de la famille présentant une rectorragie, comportait 18 patients soit 17,6% des descendants vivants. Ils étaient âgés de 11 à 70 ans, soit un âge moyen de 32 ans. La majorité des patients (61,1%) était âgée de 20 à 40 ans. Le sujet numéro 3 de la première génération (I3) décédé de cause inconnue était porteur de l'affection puisque de son union avec le sujet I2 sont issus aussi bien le cas index que tous les sujets décédés de cancer du rectum ou signalant une rectorragie. Et l'union de son conjoint I2 avec le sujet I1 a donné une descendance apparemment saine. Ce sujet I3 l'aurait transmis à 2 de ses descendants (II1 et II18) sur un total de 6 descendants. Parmi les autres sujets de sa descendance, 1 sujet est vivant et apparemment sain, alors que les 3 autres sont décédés de cause inconnue. Le sujet II1, probablement porteur de l'affection et décédé suite à un cancer du rectum à l'âge de 40 ans, aurait transmis l'affection à son descendant III5 qui l'aurait transmis à son tour à son descendant IV10. Le sujet II18 probablement porteur de l'affection, toujours vivant, l'aurait transmise à 7 de ses descendants (III44, III47, III48, III54, III58, III60 et III49). Ce dernier sujet (III49) est décédé suite à un adénocarcinome du rectum à l'âge de 34 ans, et le sujet III54 est notre cas index.

La rectorragie a été le signe commun à tous les patients de l'échantillon conformément à notre critère d'inclusion. Elle était récurrente, d'abondance variable, sans horaire précis, capricieuse, précédant ou accompagnant les selles. Des douleurs abdominales vagues lors des selles, la diarrhée et la constipation ont aussi été notés.

L'examen physique était normal chez la majorité des patients mais a permis de noter une procidence de la polypose rectale chez 1 patient et une masse ano-rectale dure saignant au contact chez 1 patiente.

La coloscopie totale standard réalisée chez tous les patients de l'échantillon a été le principal moyen de diagnostic. Elle a permis de noter des polypes sessiles ou pédiculés de taille et de nombre variables (un à plus d'une vingtaine), d'aspect endoscopique bénin chez 7 patients, une tumeur ano-rectale basse d'allure endoscopique maligne d'environ 50 mm de diamètre à base d'implantation large, irrégulière s'étendant du bas rectum vers l'anus associée à plus d'une dizaine de polypes sigmoïdiens infra centimétriques chez une patiente et une tumeur du côlon gauche ulcéro-bourgeonnante d'allure endoscopique maligne associée à plusieurs polypes (5 en moyenne) de taille variant entre 5 et 50 mm étagés sur le rectum, le sigmoïde et le côlon gauche chez 1 patient.

Des lésions hémorroïdaires sans polypes sont objectivées chez 2 patients, des fissures anales sans polypes objectivées chez 2 patients et l'examen était strictement normal (absence de polypes et de toute autre lésion pouvant justifier une rectorragie) chez 5

patients.

L'examen histologique des polypes a permis de confirmer la nature adénomateuse de la polypose au sein de cette famille et il s'agissait d'adénomes tubulovilleux ou tubulaires.

Les lésions tumorales d'allure maligne observées chez 2 patients étaient des adénocarcinomes au stade C de la classification de DUCKES (1 adénocarcinome assez bien différencié et ulcéré du rectum et 1 adénocarcinome mucineux de type intestinal du côlon gauche).

Des polypes gastriques et duodénaux sessiles de quelques millimètres de diamètre sont notés chez une patiente porteuse d'une vingtaine de polypes étagés sur tout le tube digestif.

L'étude en biologie moléculaire faite sur les ADN des patients inclus dans cette étude n'a noté aucune mutation reconnue délétère à ce jour sur les principaux gènes pouvant être impliqués (APC et MYH).

Une polypectomie par voie endoscopique a été réalisée chez tous nos patients ayant moins de 5 polypes d'aspect endoscopique bénin, une coloproctectomie prophylactique avec anastomose iléo-anale a été réalisée chez le patient cas index ayant plus d'une vingtaine de polypes colo-rectaux. Une coloproctectomie thérapeutique avec anastomose iléo-anale a été réalisée chez le patient ayant déjà développé un adénocarcinome du côlon gauche et une amputation abdominopérinéale avec colostomie définitive a été réalisée chez la patiente ayant développé un cancer du bas rectum.

DISCUSSION

Toutes les générations de notre pedigree sont touchées par cette affection. Cette transmission par générations successives confirme la transmission autosomique dominante de cette affection au sein de cette famille.

Sur le plan épidémiologique, la fréquence des polyposes adénomateuses familiales varie selon les régions. Elle est mieux étudiée dans la plupart des pays occidentaux dont la France [4, 5] où la fréquence de la PAF est estimée à 1/10000 naissances.

Dans les pays africains, cette affection est très peu étudiée et très peu de cas ont été rapportés jusqu'à nos jours. En 2009, ALESE et IRABOR [6], avaient rapporté un cas de polypose adénomateuse colique chez une femme âgée vivant au Nigéria. En 1992, UDOPOT et al. [7] avaient déjà décrit un cas de polypose chez une jeune femme Nigérienne de 16 ans. En 2007, en Tunisie, BOUGATEF et al. avaient rapporté un cas de polypose adénomateuse atténuée chez un patient de 59 ans [8]. En 2002, en Afrique du Sud, GROBBELAAR et al. [9], avaient rapporté le premier cas de mutation du gène APC identifié chez des populations indigènes noires ayant auparavant une PAF. Une polypose familiale avait déjà été rapportée en 1972 dans la population Bantu en

Afrique du sud [10]. Au Benin, il s'agit du premier cas de polypose familiale diagnostiqué. Cette incidence faible dans les pays africains pourrait se justifier d'une part par la faible fréquence des coloscopies avec coloration et des autopsies du fait que ces examens sont onéreux pour nos populations sous-développées, d'autre part par le peu de recherches sur les prédispositions héréditaires. Pour la majorité de ces auteurs [9, 11,12], la principale raison de la faible incidence des cancers colo-rectaux en Afrique serait l'alimentation traditionnelle africaine pauvre en graisse et riche en fibres.

Les 2 sujets décédés suite à un cancer du rectum et les 2 cas d'adénocarcinome du côlon (1cas) et du rectum (1cas) découverts au cours de cette étude étaient respectivement âgés de 34, 40, 21 et 34 ans soit un âge moyen de 32,25 ans. Cet âge moyen jeune d'apparition du cancer diffère de ceux de la littérature [13] où, l'âge moyen des cancers dans la PAF atténuée était plus tardif entre 43 et 50 ans.

Le nombre de polypes découvert chez les 9 patients de notre étude variait entre 1 et 20. La mise en évidence des polypes au cours de la coloscopie surtout dans les formes atténuées de PAF, dépend de plusieurs facteurs dont le temps de retrait du coloscope, la qualité de la préparation colique et surtout l'utilisation ou non d'une coloration (chromoendoscopie) à l'indigo carmin ou d'un autre colorant [13]. La coloscopie standard utilisée dans notre étude, n'avait pas permis de mettre en évidence des polypes de petite taille ni des adénomes plans et donc de faire un comptage rigoureux. Le nombre de polypes nécessaires pour le diagnostic de polypose n'est pas clairement défini. Ce nombre varierait entre 5 et 100 selon les auteurs [1,14].

Il faut noter la rareté des polypes extracoliques (gastriques ou duodénaux) dans les formes atténuées de la PAF [13-15]. L'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine est une lésion décrite dans les formes classiques de la PAF [15] mais aucun des nos patients ne présentait cette lésion au fond d'œil. Ceci serait sans doute en rapport avec la rareté également des lésions extra digestives dans les formes atténuées de l'affection.

Le séquençage toujours en cours du génome de nos patients n'a objectivé aucune mutation des principaux gènes généralement en cause (APC ou MYH). Plusieurs auteurs [8,16] ont noté un résultat similaire dans des formes atténuées de l'affection. Cette hétérogénéité génétique caractérisée par la présence d'adénomes coliques parfois rectaux (10 à 100) sans manifestations extra coliques et avec un risque très élevé de dégénérescence sans mutations encore identifiées suppose la probable implication d'autres gènes autres que APC et MYH qui auraient une pénétrance moindre et qui seraient responsables de formes atténuées de la PAF [1,17-19].

Le traitement préventif par Aspirine ou autres anti-inflammatoires non stéroïdiens a été proposé en traitement au long cours dans la PAF par certains auteurs. Son effet suspensif n'est cependant pas validé [17,20].

Les polypectomies endoscopiques diminueraient la croissance et l'apparition d'autres polypes et constitueraient une alternative pour retarder la chirurgie prophylactique [17, 21]. La coloproctectomie totale prophylactique avec anastomose iléo-anale (AIA) est le traitement prophylactique recommandé [21-23]. L'AIA est préférée à l'anastomose iléo-rectale (AIR) compte tenu du risque de développement d'adénomes ou de cancer sur le rectum restant et du coût onéreux du suivi par des rectoscopies régulières, ce suivi étant indispensable en cas d'AIR. L'âge de réalisation de la chirurgie prophylactique ne fait pas l'objet d'un consensus. Selon l'institut national du cancer en France [21], il est proposé vers l'âge de 20 ans mais dépend de plusieurs autres facteurs tels que le nombre et la taille des polypes et le degré de dysplasie. Dans les formes atténuées, cette chirurgie qui peut être retardée en fonction des résultats endoscopiques dans les pays développés devrait être maintenue à l'âge de 20 ans compte tenu de l'âge jeune de dégénérescence chez nos patients et de la difficulté de leur suivi. Les patients ayant bénéficié d'une polypectomie

endoscopique et tous les autres membres de la famille symptomatiques sont sujets à un suivi régulier et rigoureux par coloscopie totale avec si possible chromoendoscopie à l'indigo carmin. Le patient ayant bénéficié d'une coloproctectomie prophylactique avec anastomose iléo-anale sera suivi sur un minimum de 2 ans. Ce suivi comprendra l'examen endoscopique annuel du réservoir iléal. Il n'existe pas à ce jour de consensus pour la surveillance des lésions extracoliques dans la PAF atténuée mais une endoscopie gastroduodénale est recommandée tous les 2 ans à partir de l'âge de 30 ans en cas de normalité ou de façon plus rapprochée en cas d'anomalie.

CONCLUSION

Les prédispositions héréditaires aux cancers colorectaux, en particulier la polypose adénomateuse familiale sont rarement décrites en Afrique. Dans notre étude il s'agit du premier cas décrit dans une famille béninoise suite à l'enregistrement de patients ayant déjà développé un adénocarcinome colorectal. Pour cette première famille béninoise où la rectorragie et ses complications étaient une fatalité, une PAF atténuée a été diagnostiquée et des dispositions prises pour un traitement précoce des ces sujets.

REFERENCES

- 1- OLSCHWANG S. Les polyposes intestinales : Aspects génétiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 26-30
- 2- JASPERSON K W, TUOHY T M, NEKLASON D W, BURT R W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58
- 3- ADDRA B, KODJOH N, PADONOU N, BOCO V. Polypose adénomateuse familiale à propos d'un cas découvert dans une famille béninoise. *Le Bénin Médical* 1998; 10: 96-102
- 4- BUECHER B. Polyposes adénomateuses et mutation MYH. *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 775-8
- 5- SAURIN J C. Prise en charge clinique de la polypose adénomateuse familiale. *Gastroentérol Clin Biol* 2001; 25: 31-7
- 6- ALESE O B, IRABOR D O. Adenomatous polyposis coli in an elderly female Nigerian. *Ghana Med J* 2009; 43 (3): 139-41
- 7- UDOPOT S U, EKPO M D, KHALIL M A. Familial polyposis coli: an unusual case in West Africa. *Cent Afr J Med* 1992; 38 (1): 44-8
- 8- BOUGATEF K, KRICHENE A, MARRAKCHI R, KOURDA N, BLONDEAUL Y, MOUSSA A et al. Do we know all there is to know about Familial Adenomatous Polyposis? *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1062-6
- 9- GROBBELAAR J J, WILKEN E, de RAVEL T J L, NICHOLSON D L, KOTZE M J. Familial adenomatous polyposis in two black South African families. *Clin Genet* 2002; 61: 214-7
- 10- LEFFALL J R, LASSALE D, CHUNG E D B et al. Familial polyposis coli in black patients. *Ann Surg* 1977; 186 (3): 324-32.
- 11- IRABOR D O. Colorectal cancer in West Africans: some considerations on its relatively lower incidence compared with Caucasians. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 331-5.
- 12- IRABOR D O, ADEDEJI O A. Colorectal cancer in Nigerian: 40 years on, a review. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 110-5.
- 13- SAURIN J C. La polypose adénomateuse familiale (PAF) atténuée : une entité à connaître. *Gastroentérol Clin Biol* 2008; 32: 158-65.
- 14- ARETZ S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (10): 163-73.
- 15- COLLIGNON N, COLLIGNON-BRACH J, GALANDA. Intérêt de l'examen ophtalmologique dans la polypose adénomateuse familiale. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999; 274: 11-6.
- 16- KANTER SMOLER G, FRITZELL K, ROHLIN A. Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. *BMC Medicine* 2008; 10 (6): 1015-6.
- 17- HALF E, BERCOVICH D, ROZEN P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4 (1): 172-86.
- 18- BISGAARD M L, RIPA R, KNUDSEN A L, BULOW S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have severe phenotype. *Gut* 2004; 53: 266-70.
- 19- RENKONEN E, NIEMENEN P, ABDEL-RAHMAN W, MOISIO A, JARVELA I, ARTE S, et al. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005; 23: 5651-9.
- 20- VIGUIER J, BOURLIER P, KARSENTIL D, de CALAN L, DANQUECHIN DORVAL E. *Cancer du côlon*. EMC (Elsevier SAS, Paris), Gastroentérologie 9-068-A-10, 2003.
- 21- INSTITUT NATIONAL DU CANCER EN FRANCE (INCa). Chirurgie prophylactique des cancers avec prédisposition génétique: polypose adénomateuse familiale et polypose liée à MYH. *Recommandations et référentiels* 2009; www.e-cancer.fr consulté le 20 mai 2011
- 22- FOURNET J, ARNAUD J P, AUDIGIER J C, CASSIGNEUL J. Conférence de consensus: prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. *Gastroenterol Clin Biol* 1998; 22: 205-18.
- 23- MILLER A, CANDAS B. Pertinence et faisabilité d'un programme de dépistage du cancer colorectal au Québec. *Rapport du comité scientifique constitué par l'Institut National de Santé Publique du Québec* 2008. <http://www.inspq.qc.ca> consulté le 20 mai 2011.