PARTIE V PATHOLOGIE TUMORALE

LES ALTÉRATIONS GÉNÉTIQUES DU CANCER DU CÔLON ET DU RECTUM

LAURENT-PUIG Pierre

Les cancers colo-rectaux sont fréquents et leur pronostic reste mauvais. Les études épidémiologiques suggèrent qu'environ 10% d'entre eux surviennent sur un terrain prédisposé. Trois types d'anomalies génétiques récurrentes ont été décrites dans les cellules tumorales. Les altérations chromosomiques sous forme de pertes alléliques (75%) touchent essentiellement trois chromosomes 5, 17 et 18.

Les altérations ponctuelles. Le gène P53 localisé au niveau de la région 17p est suppresseur des tumeurs et son altération entraîne la parte de la fonction suppressive et dans la plupart des cas l'acquisition d'une fonction transformante. De même le gène DCC, un autre gène suppresseur de tumeur est localisé au niveau 18q. D'autres gènes suppresseurs comme celui d'APC et de MCC sont situés sur le chromosome 5. L'APC et le MCC, sont situés à une double distance l'un de l'autre et leurs produits pourraient former un complexe protéique biologiquement actif; une mutation de l'un ou l'autre gène pourrait être suffisante pour inactiver ce complexe. Les oncogènes de la famille ras sont également impliqués dans la cancérogenèse par mutation.

L'index d'ADN étudié par cytométrie en flux révèle des altérations d'endoreplication d'ADN. Ce phénomène est tardif.

Il existe une filtration polype-adénome-cancer.

La prévalence des partes alléliques sur les chromosomes 17, 18 et 5 ainsi que des mutations ponctuelles sur l'oncogène ras augmentent l'incidence des polypes et leur degré de dysplasie. Le gène APC pourrait participer à la transformation maligne de l'adénome.

les gènes cités pourraient être utilisés comme marqueurs pronostiques en attendant la définition précise de la place de chacun d'eux dans la cancérogenèse colo-rectale.

Introduction

Des progrès récents ont été faits ces trois dernières années dans notre compréhension des altérations génétiques associées aux développements des cancers du côlon et du rectum et des prédispositions héréditaires à cette affection. Dans les pays occidentaux les cancers du côlon et du rectum sont, lorsqu'ils sont analysés ensemble, la seconde localisation en fréquence après le cancer du poumon chez l'homme et le cancer du sein chez la femme. Les études d'épidémiologie génétique ont montré qu'une fraction d'entre eux, environ 10%, surviennent sur un terrain de prédisposition génétique. La localisation et l'identification des gènes qui sont impliqués dans cette prédisposition génétique ont confirmé que les voies empruntées par la carcinogenèse colique pouvaient être multiples et que l'identification des différentes altérations génétiques pouvait avoir des implications à la fois dans le diagnostic précoce, le pronostic et dans la prise en charge thérapeutique de ces patients.

Le cancer du côlon et du rectum est l'un des exemples les plus caractéristiques d'une carcinogenèse à plusieurs étapes. D'une part le cancer colo-rectal est précédé par une lésion pré-cancéreuse l'adénome, et il est admis que de nombreux cancers du côlon et du rectum dérivent directement de cette lésion. D'autre part, il envahit progressivement la paroi colique en franchissant d'abord la sous-muqueuse, puis la musculaire muqueuse, puis la séreuse. Ce cancer est donc un modèle particulièrement favorable à l'étude de la chronologie des différentes altérations génétiques qui pourraient survenir au cours de la carcinogenèse colique ce d'autant plus que les adénomes et les cancers colo-rectaux sont accessibles en grand nombre, aux différents

stades de la transformation maligne, aux prélèvements histologiques. La reconnaissance de ces anomalies génétiques est importante car malgré les progrès de la chirurgie, le pronostic de ce cancer reste inchangé depuis plus de trente ans, très lié au stade histologique de la tumeur au moment de l'exérèse chirurgicale. La définition de nouveaux critères pronostiques du cancer colo-rectal indépendant de ceux déjà connus est rendue d'autant plus importante que des chimiothérapies adjuvantes efficaces sont maintenant disponibles et nécessitent de définir avec précision les patients pouvant au mieux en bénéficier.

Les différentes altérations génétiques du cancer colorectal

Les altérations génétiques survenant au cours des cancers colo-rectaux sont sans doute les mieux caractérisées de toutes les tumeurs solides humaines. Trois types d'anomalies génétiques récurrentes ont été décrites depuis longtemps dans les cellules tumorales coliques. Elles ont permis pour certaines d'entre elles de définir des gènes et des régions chromosomiques précises dont les altérations semblent importantes dans la progression tumorale. Ces altérations génétiques peuvent être classées en trois groupes en fonction des mécanismes leur ayant donné naissance : altérations chromosomiques détectables par les techniques cytogénétiques, altérations moléculaires de certains gènes qui sont mises en évidence par la biologie moléculaire, enfin les anomalies dues à l'endoreduplication de la cellule tumorale facilement visualisée par les techniques utilisant la cytométrie en flux.

Plus récemment une instabilité génétique de l'ADN des cellules tumorales a pu être décrite par la mise en évidence d'erreurs de réplication au niveau des séquences répétées dinucléotidiques, trinucléodiques ou tétranucléotidiques du génome (type poly CA). Cette instabilité se manifeste par l'apparition de nouveaux allèles au niveau de l'ADN des cellules tumorales et a été désignée sous le nom de « replicative error » (RER).

Altérations chromosomiques

Les techniques cytogénétiques permettent une vue d'ensemble de la structure du génome d'une seule cellule. C'est ainsi que l'analyse caryotypique des cellules d'adénocarcinome colique a permis de retrouver un certain nombre d'altérations récurrentes. Celles-ci ne sont pas caractérisées par la présence d'une translocation comme celles retrouvées au cours des hémopathies malignes. Elles consistent en des gains de segments chromosomiques et plus fréquemment encore en des pertes de segments chromosomiques à travers des réarrangements non univoques : par exemple isochromosome 17q, translocation déséquilibrée intéressant le bras long du chromosome 17 t(17q; autre). Ainsi ces remaniements conduisent dans plus de 70% des cas à une perte, très fréquemment complète, d'un des deux bras courts du chromosome 17. Par ailleurs le chromosome 18 est entièrement perdu dans 71% des cas et partiellement perdu dans 7% des cancers colo-rectaux. Plusieurs autres segments chromosomiques sont perdus mais avec une moins grande fréquence (1). Ces observations cytogénétiques ont été confirmées et précisées par les études de pertes alléliques utilisant des sondes détectant des polymorphismes mis en évidence par des enzymes de restriction. Ces sondes permettent d'une part de travailler à partir de matériel congelé et d'étudier de très petites régions chromosomiques dont les altérations sont indétectables par la cytogénétique. Une étude de l'ensemble du génome a permis de dresser une carte des régions chromosomiques les plus fréquemment perdues dans les cellules tumorales de cancer colo-rectal. Ainsi des pertes alléliques sur le 17p et 18q ont été retrouvées dans plus de 75% des cancers coliques (2, 3). Des pertes alléliques ont été retrouvées par ailleurs dans plus de 50% des cas sur neuf bras chromosomiques (1q, 4p, 5q, 6p, 6p, 8p, 9q, 18p, 22q). Sur les 28 bras chromosomiques restant, la prévalence des pertes était comprise entre 7 et 24% (4). Le développement et l'utilisation de nouvelles sondes a permis d'une part de mettre en évidence de nouvelles régions chromosomiques fréquemment perdues sur la partie distale du bras court du chromosome 1 et sur la partie distale du bras long du chromosome 14 (5) et d'autre part de préciser au niveau des bras chromosomiques les plus fréquemment perdus, les plus petites régions communes perdues entre les tumeurs colo-rectales analysées (6). Ces pertes alléliques localisées et récurrentes de certaines régions du génome, ainsi définies, laissent supposer selon le modèle de Knudson, l'existence de gènes suppresseurs de tumeur dont les produits règlent directement la croissance et la différenciation cellulaire normale et empêchent indirectement le développement tumoral (7). Le noyau cellulaire contenant deux copies de chaque gène, la disparition de la fonction suppressive d'un gène nécessite un mécanisme à deux étapes, chacune inactivant un des deux allèles du gène suppresseur de tumeur. L'une des étapes d'inactivation est constituée par la survenue d'une perte d'un des deux allèles du gène suppresseur de tumeur, l'autre est définie par la présence d'une mutation ponctuelle. Ces deux étapes participent ainsi à l'extinction de la fonction suppressive des gènes.

Mutations ponctuelles

L'étude des pertes alléliques et la localisation d'un gène responsable d'une prédisposition héréditaire au cancer colo-rectal, la polypose adénomateuse familiale sur le bras long du chromosome 5 (q21-q22) ont focalisé la recherche des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la carcinogenèse colique au niveau de trois régions chromosomiques 17p, 18q et 5q.

17 p et p 53:

La région chromosomique la plus fréquemment perdue au niveau du bras court du chromosome 17 se situe au niveau de la région 17p13. Dans cette région est localisé le gène p53. Ce gène d'abord classé par ses propriétés fonctionnelles dans le groupe des oncogènes, a été reclassé par la suite dans le groupe des gènes suppresseurs de tumeur (8). En réalité, le pouvoir transformant du gène p53 était dû à la présence d'une mutation ponctuelle dans le clone du gène p53 ayant servi à ces expériences. D'autres expériences ont permis d'affirmer son rôle de gène suppresseur de tumeur, en particulier la transfection d'une copie non mutée du gène p53 induit la suppression du phénotype tumoral d'une lignée cellulaire.

Le gène humain de la protéine p53 a une taille de 20 kb. Le gène humain contient 11 exons dont le premier est non codant. L'ARN transcrit a une taille de 2,8 kb. La protéine p53 (393 acides aminés), produit du gène p53, est une phosphoprotéine nucléaire dont le poids moléculaire est de 53 kd. Elle est très conservée entre les différentes espèces. Il existe une homologie de plus de 80% entre la séquence en acides aminés de la protéine p53 de la souris et celle de l'homme. La comparaison plus précise des séquences du gène p53 entre les espèces a permis d'identifier 5 régions bien conservées.

La protéine p53 contient 3 domaines distincts. Le domaine N terminal, riche en résidus acides, pourrait former une structure en hélice alpha et possède une activité de contrôle transcriptionnel. Le domaine C terminal, riche en résidus basiques, pourrait lui aussi former une structure en hélice alpha et c'est à ce niveau que la protéine se lie à l'ADN. Entre les deux domaines N et C terminaux, il existe une région hydrophobe riche en proline.

La protéine p53 contrôlerait la prolifération cellulaire normale à 4 niveaux : régulation du cycle cellulaire et de l'activité transcriptionnelle, implication dans la réplication de l'ADN et dans la différenciation cellulaire. Ainsi il a été montré que la protéine p53 pourrait activer la transcription de gènes suppresseurs de la prolifération cellulaire et réprimer la transcription de gènes qui facilitent la transformation maligne des cellules. Il a été montré par exemple une inhibition de la transcription par la protéine p53 des oncogènes c-fos, c-jun et du gène de l'interleukine 6. Il a été montré très récemment que la protéine p53 stimule par ailleurs la transcription du gène WAF1, gène inhibiteur du cycle cellulaire (9).

^{1.} Propriété des oncogènes : La transfection d'un oncogène dans une lignée cellulaire non tumorale induit son immortalisation.

Parallèlement à ces expériences in vitro sur le rôle de la protéine p53, il a été montré que des souris totalement déficientes pour la protéine p53 (inactivation germinale homozygote de gène p53) se développent tout à fait normalement, indiquant en particulier que la protéine p53 n'est indispensable ni à la prolifération ni à la différenciation cellulaire. Ces souris par contre présentent précocement des cancers multiples, ce qui suggère que le rôle de la protéine p53 dans la suppression tumorale est une réalité, mais que les mécanismes en cause sont plus complexes qu'une simple inhibition de la prolifération cellulaire. A la suite des ces expériences un nouveau concept est apparu au début 1993 faisant de la protéine p53 « le gardien du génome » (10, 11). La protéine p53 semble jouer un rôle d'une part dans les mécanismes de réparation de l'ADN et d'autre part dans les mécanismes de l'apoptose¹ survenant après l'induction de lésions de l'ADN soit par des agents ionisants soit par de la chimiothérapie. Deux études récentes ont confirmé le rôle de la protéine p53 dans l'apoptose induite après irradiation. Ces deux groupes ont produit des lignées de souris inactivées pour le gène p53. Ils ont montré d'une part, que la protéine p53 était essentielle pour permettre l'apoptose des lymphocytes thymiques induite par les radiations, les inhibiteurs de la topoisomérase 2 dont l'étoposide et d'autre part qu'elle ne prenait aucune part aux mécanismes de l'apoptose induite par les glucocorticoïdes et par le vieillissement normal de la cellule.

— Rôle de la protéine p53 dans la transformation maligne :

La transfection concomitante du gène p53 sauvage (non muté) et du gène p53 muté dans une cellule bloque la transformation cellulaire induite par la coopération du gène p53 muté et du gène ras activé. Le gène p53 de type sauvage est aussi capable à lui seul d'inhiber la prolifération cellulaire maligne. Ceci a pu être montré pour des lignées cellulaires dérivées d'un glioblastome, d'un ostéosarcome, d'un cancer colique. Dans cette dernière lignée, la transfection avec le gène p53 de type sauvage diminue d'un facteur 10 la formation des colonies en agar. Il est donc maintenant clairement établi que la protéine p53 sauvage a une fonction suppressive sur la prolifération maligne cellulaire et que parallèlement la forme mutée a une activité d'oncoprotéine, c'est à dire une activité potentiellement transformante.

— Mutation du gène p53 et cancers coliques :

De nombreuses altérations acquises du gène p53 ont été observées dans les tumeurs solides humaines et les lignées cellulaires. On peut citer des réarrangements, des délétions, des insertions et des mutations ponctuelles. Plus de 2000 altérations ont été décrites dans la littérature et il est difficile de les énumérer toutes; on peut cependant faire quelques remarques. La plus fréquente des altérations rencontrées est une mutation ponctuelle sur le gène p53. Ces mutations sont principalement localisées au niveau des exons 5 à 8 dans les régions du gène très conservées dans les différentes espèces. Celles-ci ont probablement un rôle fonctionnel important. Certains codons 175, 245, 248, 249, et 273 de ces régions sont plus fréquemment mutés.

La plupart des mutations (80%) conduisent au remplacement d'un acide aminé par un autre au niveau de la protéine. Dans d'autres cas la substitution nucléotidique sur la séquence codante, sur un site d'épissage ou la présence d'une micro-délétion, d'une insertion de quelques paires de bases entraînent la synthèse d'une protéine tronquée. Hollstein et coll. (12) ont examiné le type de substitution nucléotidique rencontrée au cours de l'étude de 280 mutations ponctuelles du gène p53; ils ont observé les faits suivants (i). La plupart des mutations décrites dans les cancers colo-rectaux, des tumeurs cérébrales, des leucémies et des lymphomes surviennent sur les dinucléotides CpG qui sont connus pour être le siège fréquent de mutations (ii). Les transitions G vers A constituent la majorité des mutations ponctuelles, tandis que les mutations G vers T sont beaucoup plus rares dans les cancers coliques. Par contre ce type de substitution a été fréquemment noté dans les carcinomes hépatocellulaires et les cancers du poumon non à petites cellules.

^{1.} Mort cellulaire programmée.

Les caractéristiques fonctionnelles des protéines p53 mutées :

La présence d'une mutation sur le gène p53 entraîne la perte de la fonction suppressive de la protéine sauvage et dans la plupart des cas l'acquisition d'une fonction transformante. Les mutations, quelle que soit leur localisation sur la séquence du gène entraînent un changement de réactivité vis-à-vis des anticorps de la protéine p53. La protéine mutante perd sa réactivité contre l'anticorps anti-Pab 246 et Pab 1620 et gagne une réactivité contre l'anticorps anti-Pab 240. Ces différences de réactivité des anticorps monoclonaux contre la protéine p53 sont à la base d'une approche assez simple et rapidement applicable de la détection des mutations sur le gène p53.

Vogelstein et Kinzler (13) ont proposé 5 mécanismes d'inactivation de la protéine p53. La protéine p53 normale se liant à l'ADN pour activer la transcription des gènes qui inhibent la croissance cellulaire, la délétion d'un des deux allèles du gène réduit la formation de tétramères de p53 ce qui a pour effet de diminuer l'expression des gènes régulés par la protéine p53. Les mutations qui entraînent la survenue d'un codon stop ou qui surviennent sur les sites d'épissage induisent la formation d'une protéine tronquée réduisant de façon analogue la formation de tétramères. Un troisième mécanisme d'inactivation est produit par des mutations faux sens¹ qui si elles n'empêchent pas la formation des tétramères, diminuent leur affinité pour l'ADN. Un quatrième mécanisme d'inactivation de la protéine p53 a été observé dans certains cancers du col utérins où les tétramères de p53 se lient à la protéine E6 du papilloma virus. Enfin le dernier mécanisme d'inactivation est la formation d'un complexe protéique entre les tétramères de p53 et la protéine MDM2 surexprimée dans les ostéosarcomes.

En résumé de l'ensemble de ces travaux on peut imaginer le rôle suivant pour la p53 dans la carcinogenèse (11, 14): une cellule tumorale dans laquelle une copie du gène p53 est rendue non fonctionnelle soit par mutation ponctuelle soit par la perte d'un des deux allèles présente une survie prolongée par rapport à une cellule normale en présence d'un agent génotoxique. Cette survie prolongée lui permet de subir de nouvelles agressions de l'agent génotoxique et d'accumuler ainsi de nouvelles mutations potentiellement transformantes. L'arrêt des cellules en phase G1 et l'induction de l'apoptose par la protéine p53 normale après une agression par un agent génotoxique pourraient en quelque sorte agir comme un système de protection de l'organisme empêchant la propagation clonale des cellules ayant subi des mutations génomiques. L'altération de ce moyen de défense semble répandu dans un grand nombre de proliférations malignes et pourrait être centrale dans la progression du cancer ainsi que dans les phénomènes de résistance au traitement aussi bien chimioque radiothérapeutique.

Par ailleurs, nous avons pu mettre en évidence sur une série de 109 patients opérés à l'Institut Curie que la perte d'un des deux bras court du chromosome 17 et la survenue d'une mutation sur le gène TP53 étaient des facteurs de mauvais pronostic du cancer colo-rectal indépendants de la classification d'Astler et Coller (15, 16).

-18q et DCC :

La plus petite région commune perdue du bras long du chromosome 18 est située dans la bande 18q21-qter (3). Plusieurs gènes sont localisés dans cette région incluant bcl-2, le gène de la gastrine et l'oncogène yes. Aucune anomalie n'a cependant été retrouvée en analysant l'ADN des cellules tumorales à l'aide de sondes provenant de ces gènes. La découverte du gène DCC (Deleted in Colo-rectal Carcinoma) résulte d'un travail de génétique inverse exemplaire à partir d'une sonde moléculaire D18S8 qui a permis de démontrer l'existence dans un adénocarcinome colique d'une délétion homozygote d'une partie de cette sonde. Cette anomalie indiquait la très probable présence d'un gène suppresseur de tumeur à cet endroit. Ce gène DCC qui s'étend très probablement sur plus d'un million de paires de bases n'est actuellement pas encore entièrement connu. Les éléments de structure dont nous disposons indiquent que la

^{1.} Mutation faux sens : Mutation du gène conduisant au niveau protéique au remplacement d'un acide aminé par un autre.

partie N-terminale de son produit présente une homologie avec des membres de la super famille des immunoglobulines et plus particulièrement avec la protéine d'adhésion des cellules de la crête neurale (N-CAM). Il est donc vraisemblable que cette protéine soit membranaire et impliquée dans les processus de reconnaissance cellulaire (17). L'acide ribonucléique messager (ARNm) mature de ce gène est pratiquement inexistant dans les cellules de carcinomes colo-rectaux suggérant que l'absence d'une expression correcte de ce gène confère un avantage aux cellules néoplasiques. D'ailleurs, l'introduction d'un chromosome 18 normal dans ces cellules supprime leur tumorigénicité (18). Ces données indiquent que le gène DCC est bien un gène suppresseur de tumeur.

-5q et APC MCC

Deux séries de constatations ont permis de focaliser la recherche de gènes suppresseur de tumeur sur la région 5q21-q22 du chromosome 5. D'une part des études de liaison génétique avaient permis de localiser depuis 1987 le gène responsable de la polypose adénomateuse familiale sur le bras long du chromosome 5 dans la région 5 q21-q22 (19, 20). D'autre part des pertes alléliques localisées dans cette région du bras long du chromosome 5 ont été décrites avec une grande fréquence.

La polypose adénomateuse familiale est une affection autosomique dominante prédisposant au cancer colo-rectal. Elle est caractérisée par le développement dans le côlon de plus d'une centaine d'adénomes généralement à partir de la puberté. En l'absence d'une colectomie préventive chez les patients atteints, l'un ou plusieurs de ces adénomes dégénèrent en adénocarcinome. Le gène APC a été cloné et séquencé (21, 22). Il s'étend sur une longueur génomique d'environ 100 000 paires de bases. Sa partie codante comporte 8535 nucléotides. Elle est composée de 15 exons répartis en deux groupes : les exons de 1 à 14 ont une taille comprise entre 100 et 200 nucléotides et l'exon 15 a une longueur d'environ 6500 nucléotides à lui tout seul. Le gène APC est exprimé dans tous les tissus et à tous les stades du développement examinés. Deux formes d'ARN messager mature ont été identifiées. La protéine correspondant au plus long est composée de 2845 acides aminés. Sa portion N-terminale comporte une structure bidimensionnelle en double-hélice alpha suggérant une possible interaction avec les protéines du cytosquelette (21, 22).

Environ 200 mutations constitutionnelles responsables de la polypose adénomateuse familiale, ont été identifiées. Elles sont réparties sur toute la longueur du gène à l'exception des deux premiers exons et de la partie 3' de l'exon 15. Elles se répartissent en deux groupes : les mutations par substitution et les mutations par délétion ou insertion, avec une prédominance des mutations par substitution dans les exons 3 à 14 et au contraire une prédominance des mutations par délétion ou insertion dans l'exon 15 en particulier sur deux codons qui semblent représenter des points chauds de mutation. Les mutations par substitution sont toutes des mutations non-sens, c'est-à-dire qu'elles introduisent toutes des codons stop prématurés. Les mutations par insertion ou délétion entraînent sans exception un décalage du cadre de lecture. Les mutations siégeant dans les sites d'épissage, donneurs ou accepteurs provoquent l'excision de l'exon concerné. Les altérations constitutionnelles du gène APC

conduisent donc à l'arrêt prématuré de la synthèse protéique.

Le gène APC est très probablement un gène suppresseur de tumeur et jouerait un rôle similaire à celui du gène du rétinoblastome. Il existe des délétions constitutionnelles cytogénétiques impliquant la région APC et conférant la maladie. Dans les cancers colo-rectaux des pertes alléliques sont localisées dans cette région et des mutations ponctuelles du gène APC ont été retrouvées dans des cellules tumorales coliques en dehors de tout contexte familial (23) réalisant l'inactivation complète du gène APC en deux temps. Enfin il a été montré que l'introduction d'un chromosome 5 entier ou d'un fragment du bras long du chromosome 5 contenant la région 5q21-q22 dans des lignées cellulaires tumorales coliques faisait disparaître leur phénotype tumoral (18). Par ailleurs des analyses immunohistochimiques ont montré que la protéine APC est cytoplasmique et est concentrée dans la portion basolatérale des cellules épithéliales coliques. Le marquage augmente d'intensité au fur et à mesure que les cellules épithéliales progressent du fond des cryptes vers la lumière intestinale. Bien que le

rôle exact du produit du gène soit inconnu, il est maintenant admis que la protéine interagit avec la cathemine bêta et probablement la cathénine alpha (24), deux protéines connues pour être localisée au niveau des plaques de jontion. Ces deux protéines interagissent avec la protéine cadhérine-E une protéine membranaire qui jouerait un rôle dans la progression tumorale.

Au cours de l'exploration de la région du bras long du chromosome 5 à la recherche du gène APC, des délétions et des mutations du gène MCC (Mutated in Colo-rectal Cancer), ont été identifiées (25). Des délétions d'une des deux copies du gène MCC ont été retrouvées dans près de 55% des cancers colo-rectaux (26). Ainsi, bien que le gène MCC ne soit pas impliqué dans la transmission de la polypose adénomateuse familiale il n'en reste pas moins un probable gène suppresseur de tumeur intervenant dans la carcinogenèse colo-rectale. Par ailleurs il est intéressant de noter que les gènes APC et MCC sont situés à une faible distance l'un de l'autre (moins de 200kb) et que leurs produits pourraient former un complexe protéique biologiquement actif. Une mutation dans l'un ou l'autre gène pourrait être suffisante pour inactiver ce complexe protéique.

-K-ras

Dès 1983 il a été montré qu'il était possible de lever l'inhibition de conctact (formation de foyers) des cellules NIH 3T3 et de les rendre tumorigènes sur souris Nude par transfection de l'ADN extrait de cellules tumorales. Il est d'emblée apparu que l'activité transformante relevait dans chaque expérience d'un seul gène (un oncogène activé). La plupart de ces gènes appartenaient à la famille *ras*. Ces expériences ont été faites à partir de plusieurs types de cancers humains dont le cancer colo-rectal.

La famille *ras* comprend trois gènes bien caractérisés H-ras, N-ras et K-ras. Ils sont localisés respectivement sur le bras court du chromosome 11 dans la région 11p15, sur le bras court du chromosome 1 dans la région 1p22 et sur le bras court du chromosome 12 dans la région 12p12. Chacun de ces trois gènes est constitué de 4 exons. Ils codent pour des protéines très voisines qui possèdent 189 résidus aminés pour H-ras et N-ras et 190 pour K-ras. Elles ont un poids moléculaire de 21000 daltons, d'où leurs noms p21. Elles sont localisées à la face interne de la membrane cytoplasmique, ancrées dans la couche phospholipidique membranaire par leur extrémité C-terminale grâce à un résidu cystéine en position 186.

- Le rôle des protéines ras :

Les protéines *ras* présentent une homologie de séquence avec la sous-unité alpha des protéines G qui se lie au GTP¹. Elles appartiennent à la classe des molécules qui ont pour fonction la transduction du signal du milieu extra-cellulaire vers le milieu intra-cellulaire. Elles transmettent l'information apportée par l'interaction hormone récepteur à des systèmes effecteurs intra-cellulaires. Elles servent de liens entre les récepteurs membranaires et les protéines kinases intracytoplasmiques effectrices en couplant par exemple les récepteurs des facteurs de croissance situés à la face externe de la membrane cytoplasmique à l'enzyme effectrice phospholipase C, clivant le phosphatidylinositol biphosphate en diacylglycérol et en inositol triphosphate, seconds messagers de la réponse cellulaire.

— Mécanismes d'activation des protéines ras :

Les protéines ras oscillent entre un état actif où elles sont liées au GTP et un état inactif ou elles sont liées au GDP². L'activation des protéines ras normales ou mutées survient lors du remplacement du GDP par le GTP. Cette réaction d'échange est catalysée par une protéine appartenant à la famille des protéines appelée GEF (acronyme pour Guanine nucléotide Exchange Factors). Le retour à un état inactif des protéines ras est provoqué par l'hydrolyse du GTP en GDP. Cette réaction d'hydrolyse est catalysée par la protéine ras elle-même. Elle est favorisée par la liaison

Guanosine triphostate.

Guanosine diphosphate.

intermittente des protéines *ras* avec une protéine appartenant à la famille des protéines GAP (acronyme pour GTPase activating protein; 26). Ainsi le rapport entre les formes inactives et actives des protéines *ras* dépend du rapport relatif d'activité des protéines des familles GEF et GAP.

Îl est important de noter que les récepteurs ou les protéines qui activent les protéines ras ont tous une activité tyrosine kinase. Celle-ci pourrait jouer un rôle dans l'activation des protéines GEF et dans l'inhibition des protéines GAP. Les protéines de la famille ras entraînent à leur tour une cascade d'activations de protéines kinases de type serine/thréonine kinases qui conduisent finalement à l'altération de l'expression de certains gènes.

Les formes oncogéniques des protéines ras présentent une substitution d'un acide aminé qui réduit leur activité GTPasique intrinsèque et leur capacité à interagir avec les protéines de la famille GAP. Ceci a pour conséquence l'accumulation d'une protéine ras activée dans les cellules tumorales. Une étude a montré que le changement de la glycine normalement présente en position 12 par une valine diminuait l'activité GTPasique de la protéine ras à moins de 10% de sa valeur normale.

— Mutation ras et cancer colique :

La prévalence des mutations des gènes *ras* est variable selon les localisations ou les types tumoraux. Elle peut être élevée pour les adénocarcinomes pancréatiques (75 à 95%) ou très faible pour les adénocarcinomes gastriques et ovariens. Si les trois gènes sont également mutés dans les adénocarcinomes thyroïdiens, N-*ras* est préférentiellement muté dans les leucémies myéloïdes, Ha-*ras* dans les tumeurs des voies urinaires, K-ras dans les adénocarcinomes pancréatiques, colo-rectaux et pulmonaires.

Les oncogènes *ras* sont activés par la présence d'une mutation faux sens sur l'un des quatre codons : 12 ou 13 dans l'exon 1; 59 ou 61 sur l'exon 2. Ce sont ces mutations qui confèrent le pouvoir transformant aux oncogènes de la famille *ras*.

Dans le cancer colo-rectal, bien que le gène Ha-ras soit exprimé il n'a jamais été retrouvé activé par une mutation ponctuelle. Par contre N-ras et K-ras ont été retrouvés mutés dans 5% et 40% des cas respectivement sur les codons 12, 13 et exceptionnellement sur le codon 61 (3, 27-29).

Un autre type de relation entre les gènes *ras* et la survenue d'un cancer doit être mentionné. Une association entre la présence d'allèles rares de Ha-ras chez un individu et la survenue d'un cancer a été longtemps discutée. Cependant il semble bien qu'il existe un risque relatif significatif de 2,2 de développer un cancer colo-rectal si l'on est porteur d'un de ces allèles (30). Ces allèles rares de Ha-*ras* proviennent d'une instabilité d'un locus minisatellite situé en 3' à 1000 paires de bases de la région codante de Ha-*ras*. Il s'agit d'une séquence de 28 paires de bases qui peut être répétée entre 30 et 100 fois générant ainsi des alléles de 1000 à 3000 paires de bases. Cette région minisatellite pourrait se lier à des facteurs de la régulation transcriptionnelle rel/NF-kB et modifier l'activité de certains gènes de cette région chromosomique y compris Ha-ras.

Index d'ADN et endoreduplication

Le troisième groupe d'altérations a été largement étudié par cytométrie en flux et est constitué par les anomalies du contenu en ADN des cellules tumorales qui se traduisent le plus souvent par un index d'ADN supérieur à 1. Lorsque l'index d'ADN est calculé sur un grand nombre de tumeurs, la distribution des index d'ADN est bimodale suggérant deux types de tumeurs colo-rectales. Une première population de cancers a un contenu quasi-normal en ADN, ces tumeurs sont dites paradiploïdes. Un second groupe de tumeurs a un index d'ADN autour de 1,5; elles sont dites hyperploïdes. L'étude cytogénétique des pertes de segments chromosomiques ainsi que l'étude moléculaire des pertes alléliques associées à l'étude des l'index d'ADN des

^{1.} Rapport du contenu en ADN des cellules tumorales à celui des cellules normales (lymphocytes ou cellules épithéliales coliques de la muqueuse normale).

tumeurs suggèrent que la plupart des tumeurs hyperploïdes dérivent de tumeurs paradiploïdes à travers une endoreduplication (i.e. mitose sans division cellulaire; 1). De plus l'endoreduplication semble être un événement tardif et survient après la perte de certains segments chromosomiques.

Altérations génétiques dans la progression tumorale

De l'adénome au cancer in situ

Depuis le développement de l'endoscopie, l'examen de l'épithélium colo-rectal est relativement facile. Dans un certain nombre de cas, la détection du cancer colo-rectal est faite à un stade précoce avant le développement des signes cliniques. Il est ainsi possible de reconstruire au moins partiellement les différentes étapes qui permettent à une cellule épithéliale colique de donner naissance à un cancer colique agressif et métastatique.

Il a été montré depuis longtemps, par les techniques de marquage de l'ADN à la thymidine tritiée, que les premiers changements perceptibles étaient une dérégulation de la prolifération cellulaire des cellules épithéliales. Dans le côlon normal le compartiment prolifératif des cellules épithéliales est limité aux deux tiers inférieurs des cryptes glandulaires. Au cours des affections qui prédisposent au cancer colorectal, ce compartiment s'étend vers le tiers supérieur des cryptes, et les cellules proliférantes sont plus nombreuses et restent immatures et capables de se diviser. Bien que ces anomalies de la prolifération pourraient intéresser plusieurs cellules souches, il est admis que l'une d'entre elles va donner naissance au clone cellulaire qui va supplanter tous les autres (31).

Celui-ci permet l'émergence d'une lésion macroscopiquement reconnaissable, l'adénome. Il adopte différents aspects macroscopiques: adénome plan sessile ou pédiculé. A ce stade l'ADN des cellules adénomateuses est moins méthylé que celui des cellules épithéliales (32). Les adénomes augmentent progressivement de taille et évoluent histologiquement d'un adénome tubuleux sans dysplasie vers un adénome tubulo-villeux puis villeux dont le caractère dysplasique va croissant. L'étape suivante est marquée par l'acquisition par une des cellules épithéliales de la capacité à envahir la membrane basale. Par définition il s'agit alors d'un carcinome in situ où des zones adénomateuses et carcinomateuses coexistent. Cette séquence d'événements observée in vitro (33) est particulièrement évidente au cours de la polypose adénomateuse familiale. Dans le cas du cancer colo-rectal survenant dans un cadre sporadique, il n'existe actuellement pas de consensus quant à la fréquence de la séquence adénome cancer (34-36). L'analyse des altérations génétiques observées dans les adénomes à différents stades d'évolution et dans les carcinomes suggère leur accumulation progressive (3).

En effet la prévalence des pertes alléliques sur le bras court du chromosome 17, sur le bras long du chromosome 18, sur le bras long du chromosome 5 ainsi que celle des mutations ponctuelles sur l'oncogène ras augmente avec la taille des polypes, leur degré de dysplasie. La prévalence de ces altérations est maximale lorsque l'adénome est dégénéré. Cependant aucune d'entre elles ne semble spécifique d'une étape histologique. Contrairement à ce qui a été montré dans la population générale, les adénomes des patients atteints de polypose adénomateuse familiale sont rarement le siège de pertes alléliques sur le chromosome 5. Celles-ci ne sont donc pas nécessaires à leur apparition. Dans une étude Miyaki et coll. (37) ont montré que la fréquence des pertes alléliques au niveau du bras long du chromosome 5 dans les adénomes des patients atteints de polypose adénomateuse est inférieure à 2% en utilisant des sondes de polymorphisme très proche du locus du gène APC. Cette fréquence augmente avec la survenue d'une dysplasie sévère et d'un carcinome in situ au sein de l'adénome, elle passe en effet à 20% et 26% respectivement. Dans les carcinomes invasifs la fréquence des pertes alléliques sur le bras long du chromosome 5 augmente jusqu'à 52%. Dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale, il apparaît que la perte de l'allèle non muté du gène APC n'est pas nécessaire à l'apparition de l'adénome, mais que celle-ci intervient lors des étapes qui conduisent à sa transformation maligne. Actuellement,

on dispose de peu de données sur la présence de mutations des gènes APC ou MCC dans les lésions prénéoplasiques du côlon survenant dans un cadre sporadique. Des mutations du gène APC semblent fréquentes dans les tumeurs malignes du côlon en l'absence de toute notion familiale de cancer (23). Il reste à démontrer comme le laisserait envisager l'étude des anomalies génétiques des adénomes des sujets atteints de polypose adénomateuse, que la mutation d'un des deux allèles du gène APC contribue ou pourrait même être nécessaire à l'apparition de l'adénome. La perte plus tardive de l'allèle normal pourrait participer, comme le laisse supposer la fonction suppressive d'APC, à la transformation maligne de l'adénome.

La perte du bras court d'un des deux chromosomes 17 dans les adénomes est un événement rare. Dans une série de 66 adénomes seulement 10% d'entre eux perdent le bras court d'un des deux chromosome 17 (3). La fréquence des pertes augmente de 6% à 26% en fonction de la présence d'un carcinome *in situ* dans l'adénome étudié. Ces données sont comparables à celles obtenues par Miyaki *et coll*. (37) dans une série d'adénomes provenant de patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale.

Contrairement au cancer colique invasif, les mutations sur le gène suppresseur p53 ont été identifiées dans un petit nombre d'adénomes. Baker *et coll.* ont trouvé 6 de leurs 25 adénomes mutés sur le gène p53 (38). Lorsque l'on étudie plus en détail cette série on constate que parmi les 6 adénomes mutés sur le gène p53, 4 présentaient une perte de l'allèle normal du gène p53. On retrouve dans cette série, comme dans d'autres séries de cancers digestifs ou non digestifs, une forte corrélation entre la perte du bras court d'un chromosome 17 et la présence d'une mutation sur l'allèle restant.

Quatre séries ont étudié la surexpression de la protéine p53 sur un plus grand nombre de polypes (8). Elles permettent de mieux préciser les caractéristiques anatomocliniques des adénomes présentant un immunomarquage positif. Trente trois des 224 adénomes (15%) étudiés sont p53 positifs, ce qui représente un pourcentage voisin des polypes présentant une perte allélique sur le bras court du chromosome 17. La prévalence des adénomes qui surexpriment la protéine p53 augmente avec leur taille et la présence d'une dysplasie. L'immunomarquage a été montré parfois hétérogène dans certains adénomes, des tubules glandulaires étant immunomarqués d'autres non.

Ainsi la perte du bras court d'un des deux chromosomes 17 et la mutation du gène p53 sont des événements qui surviennent avec une fréquence à peu près égale dans les lésions adénomateuses et semblent survenir tardivement dans le processus de transformation maligne de l'adénome. Par ailleurs, il est probable que ces deux événements se succèdent de façon très rapprochée au sein de la cellule.

La fréquence des pertes alléliques sur le bras long du chromosome 18 dans les adénomes augmente de 11% à 46% avec la présence d'un carcinome *in situ* (3), lorsque celui-ci devient invasif cette fréquence passe à 56% (39). La différence observée entre la fréquence des pertes alléliques sur le bras long du chromosome 18 survenant dans les adénomes et les cancers coliques, ainsi que la fonction probable du produit du gène DCC permettent d'envisager son implication dans les mécanismes de progression des cellules tumorales à travers la paroi colique.

La mutation de l'oncogène K-ras semble apparaître au cours des étapes précoces de la carcinogenèse colo-rectale, en particulier lors du développement des adénomes. La prévalence de cette anomalie augmente progressivement avec la taille de l'adénome et la présence d'un carcinome in situ (3). La prévalence de la mutation est maximale pour les adénomes au sein desquels un carcinome in situ s'est développé (58%). Celle-ci est comparable à celle observée dans les cancers coliques invasifs. Lorsque la mutation est présente dans les cancers colo-rectaux, elle l'est aussi dans les zones adénomateuses adjacentes à la tumeur (28, 29).

Du cancer in situ au cancer invasif

Les cancers du côlon et du rectum sont classés histologiquement en fonction du degré d'envahissement de la paroi de l'intestin. On distingue généralement les tumeurs dont l'envahissement ne dépasse pas la musculaire muqueuse, les tumeurs qui vont au-delà de cette couche mais qui n'envahissent pas les ganglions mésentériques et les tumeurs

qui présentent un envahissement ganglionnaire. Parallèlement à cette progression histologique l'évolution génétique du cancer peut être appréciée par la recherche cytogénétique de l'hétérogénéité génétique d'un groupe de cellules provenant de la même tumeur. Bien que toutes les cellules aient le même fond commun d'anomalies génétiques, certaines d'entre elles montrent des anomalies supplémentaires. Ces anomalies rendent possible une classification des cellules en plusieurs sous-groupes en fonction de leur caryotype. Ils sont en interrelation et découlent les uns des autres par l'adjonction d'une ou de plusieurs anomalies chromosomiques supplémentaires. L'étude de ces relations entre les différents sous-groupes cellulaires suggère pour chaque tumeur un arbre phylogénétique sur lequel ils peuvent être placés, reflétant par la même, l'ordre de survenue de chacune des altérations les définissant.

Presque tous les segments chromosomiques peuvent être perdus dans l'évolution d'un cancer colo-rectal, bien que la prévalence de ces pertes n'atteigne pas celle du bras court du chromosome 17 et du chromosome 18. Deux hypothèses non exclusives ont été proposées pour expliquer cette observation : il est possible d'une part, comme semble le suggérer l'analyse caryotypique, que certaines de ces pertes chromosomiques surviennent au cours de la même mitose. Elles pourraient être liées à l'inactivation de certains gènes suppresseurs de tumeur, comme nous l'avons précédemment vu, et contribuer à la progression tumorale tandis que d'autres pertes pourraient affecter des segments chromosomiques au hasard et ne pas entraîner de modification phénotypique de l'agressivité tumorale. Une autre possibilité est que le nombre des gènes suppresseurs de tumeur impliqués dans la carcinogenèse colorectale soit tel que tous les segments chromosomiques en portent un.

La cytométrie en flux qui mesure le contenu en ADN des cellules tumorales a permis de montrer que l'ensemble des cellules d'une tumeur a un index d'ADN proche. Cette mesure est donc une caractéristique de la tumeur. Deux groupes de tumeurs ont pu ainsi être individualisés. Les tumeurs dont les cellules ont un contenu proche de la normale (paradiploïdes) et celles dont les cellules ont un contenu en ADN franchement anormal (aneuploïdes). Les analyses cytogénétiques et l'analyse des pertes alléliques suggèrent que les tumeurs hyperploïdes (index d'ADN> 1,3) dérivent des tumeurs aneuploïdes à travers une endoreduplication (27). De plus ces études ont montré que cette endoreduplication est un événement tardif de la progression tumorale survenant après la perte de multiples segments chromosomiques. Cette observation met en évidence le mécanisme suivant : lorsque la cellule tumorale perd un segment chromosomique, elle perd la copie fonctionnelle du gène suppresseur de tumeur (l'autre étant inactivée par mutation) et ainsi échappe aux mécanismes d'inhibition de la croissance et de la division cellulaire. Cependant cette perte rend la cellule hémizygote pour des gènes localisés sur ce bras chromosomique. Si d'autres segments chromosomiques sont perdus, l'accumulation des différentes hémizygoties pourrait ralentir progressivement la synthèse de métabolites nécessaires à la division et à la croissance cellulaire. L'endoreduplication d'une telle cellule restaure en une étape deux copies de chaque gène et ainsi pourrait réparer les différentes voies de synthèse des métabolites nécessaires à la survie cellulaire.

Du cancer avancé au cancer métastatique

Moins de données sont disponibles pour comparer les altérations génétiques d'une cellule tumorale primitive avec celles d'une cellule métastatique. Cependant on peut faire quelques remarques :

– Si la fréquence des réarrangements et des pertes alléliques au niveau des locus des gènes p53 et DCC sont identiques entre la tumeur primitive et ses métastases, certaines pertes alléliques en particulier sur le bras long du chromosome 13 et 14 sont plus fréquentes au niveau de l'ADN des cellules tumorales du site métastatique que du site primitif (40). Cette observation laisserait supposer l'existence à ce niveau d'un ou de plusieurs gènes suppresseurs de tumeur jouant un rôle important dans l'acquisition d'un pouvoir métastatique.

-Par ailleurs, deux gènes situés sur le bras long du chromosome 17, nm23 H1 et nm23 H2, ont été récemment isolés et séquencés. Il a été montré expérimentalement

que ces deux gènes avaient une fonction suppressive de métastases (41). Des pertes alléliques au niveau de la région de ces gènes ont été mises en évidence dans de nombreux cancers. La présence d'une hémizygotie, d'une réduction de l'expression ou d'une mutation d'un de ces gènes semblent être associées à la survenue de métastases dans le cancer colo-rectal et le cancer du sein (42).

- Enfin, l'expression d'un variant d'une protéine d'adhésion cellulaire, la protéine CD44R1 semble être associée avec la survenue de métastases dans les cancers colorectaux (43).

Les altérations génétiques du cancer colo-rectal : un schéma non univoque

Toutes les tumeurs colo-rectales ne répondent pas à ce schéma classique d'accumulation d'altérations chromosomiques. Un sous-groupe de tumeurs colorectales qui ne perdent ni le bras court d'un des chromosome 17, ni le bras long d'un des deux chromosomes 18 et qui ne font pas d'endoreduplication a pu être individualisé (27). Très récemment a été décrit une instabilité des loci microsatellites dans un sous type de cancer colique. Les loci microsatellites sont des petites régions de génome caractérisées par des répétitions d'un, de deux ou trois nucléotides. La plus connue et la plus étudiées de ces séquences répétées est celle composée de motif CA répétés entre 10 et 30 fois. Ces loci dans le génome des mammifères sont très polymorphes car ils sont le siège fréquent d'erreur de réplication entraînant une altération du nombre de répétition (44). Dans les lignées germinales de telles erreurs surviennent avec une fréquence de 1/1000 méioses (45). Certaines estimations suggèrent qu'il existe plus de 100 000 loci de ce type répartis sur l'ensemble des chromosomes. Chacun de ces loci micosatellites peut être facilement génotypé par PCR et ainsi la comparaison du génotypage de ces loci entre l'ADN constitutionnel et l'ADN des cellules tumorales coliques de certains individus atteints de cancer du côlon a permis de montrer qu'un sous-groupe de tumeurs coliques présentait un fort taux d'erreur de réplication. Ces tumeurs sont dite RER+1 (46). Il est intéressant de noter que les tumeurs RER+ sont plus fréquemment localisées dans le côlon droit (47). Ce phénotype tumoral RER + a été retrouvé dans les cellules tumorales des patients qui appartiennent à certaines familles où l'on a pu observer des agrégations familiales de cancer du côlon en association ou non avec des cancers de l'endomètre (familles dites de Lynch I et II). Ces affections autosomiques dominantes sont définies par la présence de plusieurs cancers du côlon au sein de la famille survenant chez des sujets de moins de 40 ans, prédominant dans la partie proximale du côlon et associés parfois à d'autres cancers comme le cancer de l'endomètre. Des gènes de susceptibilité à ces deux affections ont été localisés sur les bras courts du chromosome 2 et du chromosome 3 (48, 49, 50). Ils ont été très récemment identifiés : ils appartiennent à la famille des gènes de la réparation des mésappariements de l'ADN et sont des analogues proches des gènes de réparation de l'ADN MutS et MutL d'Echerichia Coli. Ils ont été dénommé respectivement hMSH2 et hMLH1 (51-54).

Il est apparu que les tumeurs coliques présentant une instabilité génétique RER+ avaient un meilleur pronostic que les tumeurs RER- (55). L'augmentation de la résistance à la N-méthyl-N-nitrosourée ou à la N-méthyl-N'-nitro-N nitrosoguanidine de certaines lignées cellulaires humaines ou de hamster suggère cependant que les tumeurs RER+ pourraient être résistantes aux agents alkylants (56).

^{1.} RER Replicative Error.

Conclusion

Les altérations génétiques du cancer colo-rectal sont pour certaines d'entre elles bien caractérisées. Leur indentification a permis d'individualiser au moins deux types de cancers coliques dont la carcinogenèse semble différente : ceux qui perdent de larges fragments chromosomiques et ceux dont le système de réparation des erreurs de réplication de l'ADN est déficient. Cette dichotomie moléculaire recouvre assez bien une dichotomie faite depuis longtemps par les anatomopathologistes entre les cancers du côlon droit et les cancers du côlon gauche. De prochaines études devraient permettre de mettre en évidence d'autres différences morphologiques entre ces deux types de cancers. Les implications pronostiques et thérapeutiques d'une telle classification restent à définir. Il est cependant probable que dans un avenir proche ces paramètres soient pris en compte dans la prise en charge thérapeutique des patients.

Références

- 1. MULERIS M., SALMON R.J., DUTRILLAUX B., « Cytogenetics of colo-rectal adenocarcinomas. », Cancer Genet. Cytogenet., 1990, 46, 143-156.
- 2. MONPEZAT J.P., DELATTRE O., BERNARD A., GRUNWALD D., REMVIKOS Y., MULERIS M., et coll., « Loss of alleles on chromosome 18 and on the short arm of chromosome 17 in polyploid colo-rectal carcinomas. », Int. J. Cancer, 1988, 41, 404-408.
- 3. VOGELSTEIN B., FEARON E.R., HAMILTON S.R., KERN S.E., PREISINGER A.C., LEPPERT M., et coll., « Genetic alterations during colo-rectal-tumor development. », N. Engl. J. Med., 1988, 319, 525-532.
- 4. VOGELSTEIN B., FEARON E.R., KERN S.E., HAMILTON S.R., PREISINGER A.C., NAKAMURA Y., et coll., « Allelotype of colo-rectal cancer. », Science, 1989, 244, 207-211.
- YOUNG J., LEGGETT B., WARD M., THOMAS L., BUTTENSHAW R., SEARLE J., et coll., « Frequent loss of heterozygosity on chromosome 14 occurs in advanced colo-rectal carcinomas. », Oncogene, 1993, 8, 671-675.
- CUNNINGHAM C., DUNLOP M.G., WYLLIE A.H., BIRD C.C., « Deletion mapping in colorectal cancer of a putative tumour suppressor gene in 8p22-p21.3. », Oncogene, 1993, 8, 1391-1396.
- 7. KNUDSON A.G., « Hereditary cancer, oncogenes, and antioncogenes. », *Cancer Res.*, 1985, 45, 1437-1443.
- 8. TOMINAGA O., SALMON R.J., LAURENT-PUIG P., « TP53 et cancers digestifs. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1993, 17, 187-196.
- 9. EL-DEIRY W.S., TOKINO T., VELCULESCU V.E., LEVY D.B., PARSONS R., TRENT J.M., et coll., «WAF1, a potential mediator of p 53 tumor suppression. », Cell, 1993, 75, 817-825.
- 10. LANE D.P., « p53, guardian of the genome. », Nature, 1992, 358, 15-16.
- 11. LANE D.P., « A death in the life of p53. », Nature, 1993, 362, 786-787.
- 12. HOLLSTEIN M., SIDRANSKY D., VOGELSTEIN B., HARRIS C.C., « p53 mutations in human cancers. », Science, 1991, 253, 49-53.
- 13. VOGELSTEIN B., KINZLER K.W., « p53 function and dysfunction. », Cell, 1992, 70, 523-526
- 14. PIETENPOL J.A., VOGELSTEIN B., « No room at the p53 inn. », Nature, 1993, 365, 17-18.
- LAURENT-PUIG P., OLSCHWANG S., DELATTRE O., REMVIKOS Y., ASSELAIN B., MELOT T., et coll., « Survival and acquired genetic alterations in colo-rectal cancer. », Gastroenterology, 1992, 102, 1136-1141.
- 16. HAMELIN R., LAURENT-PUIG P., OLSCHWANG S., et coll., « Association of p53 mutation with short survival in colo-rectal cancer. », Gastroenterology, 1994, 106, 42-48.
- 17. FEARON E.R., CHO K.R., NIGRO J.M., KERN S.E., SIMONS J.W., RUPPERT J.M., « Identification of a chromosome 18q gene that is altered in colo-rectal cancers. », *Science*, 1990, **247**, 49-56.
- TANAKA K., OSHIMURA M., KIKUCHI R., SEKI M., HAYASHI T., MIYAKI M., « Suppression of tumorigenicity in human colon carcinoma cells by introduction of a normal chromosome 5 or 18. », Nature, 1991, 349, 340-342.

- BODMER W.F., BAILEY C., BODMER J., BUSSEY H., ELLIS A., GORMAN P., et coll., « Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. », Nature, 1987, 328, 614-616.
- LEPPERT M., DOBBS M., SCAMBLER P., O'CONNELL P., NAKAMURA Y., STAUFFER D., et coll., « The gene for familial polyposis coli maps to the long arm of chromosome 5. », Science, 1987, 238, 1411-1413.
- GRODEN J., THLIVERIS A., SAMOWITZ M., CARLSON M., GELBERT L., ALBERTSEN H., et coll., « Identification and characterization of the familial adenomatous polyposis coli gene. », Cell, 1991, 66, 589-600.
- KINZLER K.W., NILBERT M.C., SU L.K., VOGELSTEIN B., BRYAN T.M., LEVY D.B., et coll., « Identification of FAP locus genes from chromosome 5q21. », Science, 1991, 253, 661-665.
- 23. MIYOSHI Y., NAGASE H., ANDO H., HORII A., ICHII S., NAKATSURU S., et coll., « Somatic mutations of the APC gene in colo-rectal tumors: mutation cluster region in the APC gene. », Hum. Mol. Genet., 1992, 1, 229-233.
- 24. SU L.K., VOGELSTEIN B., KINZLER K.W., « Association of the APC tumor suppressor protein with catenins. », *Science*, 1993, **262**, 1734-1737.
- 25. KINZLER K.W., NILBERT M.C., VOGELSTEIN B., BRYAN T.M., LEVY D.B., SMITH K.J., et coll., « Identification of a gene located at chromosome 5q21 that is mutated in colo-rectal cancers. », Science, 1991b, 251, 1366-1370.
- BOLLAG G., MCCORMICK F., « Regulators and effectors of ras proteins. », Annu. Rev. Cell Biol., 1993, 7, 601-632.
- 26. MIKI Y., NISHISHO I., MIYOSHI Y., HORII A., ANDO H., NAKAJIMA T., et coll., « Frequent loss of heterozygosity at the MCC locus on chromosome 5q21-22 in sporadic colo-rectal carcinomas. », *Jpn. J. Cancer Res.*, 1991, **82**, 1003-1007.
- 27. DELATTRE O., OLSCHWANG S., LAW D.J., MELOT T., REMVIKOS Y., SALMON R.J., et coll., « Multiple genetic alterations in distal and proximal colo-rectal cancer. », Lancet, 1989, ii, 353-355.
- BOS J.L., FEARON E.R., HAMILTON S.R., VERLAAN-DE VRIES M., VAN BOOM J.H., VAN DER EB A.J., et coll., « Prevalence of ras gene mutation in human colo-rectal cancers. », Nature, 1987, 327, 293-297.
- 29. FORRESTER K., ALMOGUERA C., HAN K., GRIZZLE W.E., PERUCHO M., « Detection of high incidence of K-ras oncogenes during human colon tumorigenesis. », *Nature*, 1987, 327, 298-303.
- KRONTIRIS T.G., DELVIN B., KRAP D.D., ROBERT N.J., RISCH N., « An association between the risk of cancer and mutations in the HRAS1 misatellite locus. », N. Engl. J. Med., 1993, 329, 517-523.
- 31. FEARON E.R., HAMILTON S.R., VOGELSTEIN B., « Clonal analysis of human colo-rectal tumors. », *Science*, 1987, **238**, 193-196.
- FEINBERG A.P., GEHRKE C.W., KUO K.C., EHRLICH M., « Reduced genomic 5-methylcytosine content in human colonic neoplasia. », Cancer Res., 1988, 48, 1159-1161.
- 33. WILLIAMS A.C., HARPER S.J., PARASKEVA C., « Neoplastic transformation of human colonic cell lines: in vitro evidence for the adenoma to carcinoma sequence. », *Cancer Res.*, 1990, **50**, 4724-4730.
- 34. SHIMODA T., IKEGAMI M., FUJISAKI J., MATSUI T., AIZAWA S., ISHIKAWA E., « Early colo-rectal carcinoma with special reference to its development de novo. », *Cancer*, 1989, 34, 1138-1146
- 35. MUTO T., BUSSEY H.J.R., MORSON B.C., « The evolution of cancer of the colon and rectum. », Cancer, 1975, 36, 2251-2270.
- 36. BEDENNE L. FAIVRE J., BOUTON M.C., PIARD P., CAUVIN J.M., HILLON P., « Adenomacarcinoma sequence or de « novo » carcinogenesis ? », Cancer, 1992, 69, 883-888.
- 37. MIYAKI M., SEKI M., OKAMOTO M., YAMANAKA A., MAEDA Y., TANAKA K, et coll., « Genetic changes and histopathological types in colo-rectal tumors from patients with familial adenomatous polyposis. », Cancer Res., 1990, 50, 7166-7173.
- 38. BAKER J.M., PREISINGER A.C., JESSUP J.M., PARASKEVA C., MARKOWITZ S., WILLSON J.K.V., *et coll..*, « p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colo-rectal tumorigenesis. », *Cancer Res.*, 1990, **50**, 7717-7722.

- KIKUCHI-YANOSHITA R., KONISHI M., FUKUNARI H., TANAKA K., MIYAKI M., « Loss
 of expression of the DCC gene during progression of colo-rectal carcinomas in familial
 adenomatous polyposis and non-familial adenomatous polyposis patients. », Cancer Res.,
 1992, 52, 3801-3803.
- 40. OOKAWA K., SAKAMOTO M., HIROHASHI S., YOSHIDA Y., SUGIMURA T., TERADA M., et coll., « Concordant p53 and DCC alterations and allelic losses on chromosomes 13q and 14q associated with liver metastases of colo-rectal carcinoma. », Int. J. Cancer, 1993, 53, 383-387.
- 41. LEONE A., FLATOW U., KING C.R., SANDEEN M.A., MARGULIES I.M.K., LIOTA L.A, et coll., « Reduced tumor incidence metastatic potential, and cytokine reponsiveness of nm23-transfected melanoma cells. », Cell, 1991a, 65, 25-35.
- 42. WANG L., PATEL U., GHOSH L., CHEN H-C., BANERJEE S., « Mutation in the nm23 gene is associated with metastasis in colo-rectal cancer. », Cancer Res., 1993, 53, 717-720.
- 43. TANABE K.K., ELLIS L.M., SAYA H., « Expression of CD44R1 adhesion molecule in colon carcinomas and metastase. » *Lancet*, 1993, **341**, 725-726.
- 44. WEISSENBACH J., GYAPAY G., DIN C., VIGNAL A., MORISSETTE J., MILLASSEAU P., VAYSSEIX G., LATHROP M., « A second generation linkage map of the human genome. », *Nature*, 1993, **359**, 794-801.
- 45. WEBER J.L., WONG C., « Mutation of human short tandem repeats. », Human Mol. Genet., 1993, 8, 1123-1128.
- 46. IONOV Y., PEINADO-MALKHOSYAN S., SHIBATA D., PERUCHO M., « Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. », *Nature*, 1993, **363**, 558-560.
- 47. THIBODEAU S.N., BREN G., SCHAID D., « Microsatelitte instability in cancer of proximal colon. », *Science*, 1993, **260**, 816-819.
- 48. PELTOMAKI P., AALTONEN L.A., SISTONEN P., PYLKKÄNEN LW, MECKLIN J.P., JARVINEN H., « Genetic mapping of a locus predisposing to human colo-rectal cancer. », *Science*, 1993, **260**, 810-812.
- 49. LINDBLOM A., TANNERGARD P., WERELIUS B., NORDENSKJÖLD., « Genetic mapping of a second locus predisposing to hereditary non-polyposis colon cancer. », *Nature Genetics*, 1993, **5**, 279-282.
- AALTONEN L.A., PELTOMÄKI P., LEACH F.S., SISTONEN P., PYLKKÄNEN L., MECKLIN J.P., et coll., « Clues to the pathogenesis of familial colo-rectal cancer. », Science, 1993, 260, 812-816.
- 51. FISHEL R., LESCOE M.K., RAO M.R.S., COPELAND N.G., JENKINS N.A., GARBER J., et coll., « The human mutator gene homolog MSH2 and its association with hereditary nonpolyposis colon cancer. », Cell, 1993, 75, 1027-1038.
- LEACH F.S., NICOLAIDES N.C., PAPADOPOULOS N., LIU B., JEN J., PARSONS R., et coll., « Mutations of a mutS homolog in hereditary nonpolyposis colo-rectal cancer. », Cell, 1993, 75, 1215-1225.
- 53. PAPADOPOULOUS N., NICOLAIDES N.C., WEI Y.F., RUBAN S.M., CARTER K.C., ROSEN CA., et coll., « Mutation of a mutL homolog in hereditary colon cancer. », Science, 1994, 263, 1625-1628.
- 54. BRONNER E.C., BAKER S.M., MORRISON P.T., WARREN G., SMITH L.G., LESCOE M.K., *et coll.*, « Mutation in the DNA mismatch repair gene homologue hMLH1 is associated with hereditary non polyposis colon cancer. », *Nature*, 1994, **368**, 258-261.
- 55. LOTHE R.A., PELTOMÄKI P., MELING G.I., AALTONEN L.A., NYSTRÖM-LAHTI M., PYLKKÄNEN L., *et coll.*, « Genomic instability in colo-rectal carcer: relationship to clinicopathological variables and family history. », *Cancer Res.*, 1993, 53, 5849-5852.
- 56. BRANCH P., AQUILINA G., BIGNAMI M., KARREN P., « Defective mismatch binding and tumor phenotype in cells tolerant to DNA damage. », *Nature*, 1993, 362, 652-654.



ÉTATS PRÉ-CANCÉREUX DU RECTUM ET DU CANAL ANAL

VIISSUZAINE Christiane, POTET François

La dysplasie est la traduction histologique d'une « condition pré-cancéreuse ».

En muqueuse glandulaire, le diagnostic de dysplasie modérée ou sévère est plus facile selon qu'il s'agit d'un polype adénomateux ou d'une muqueuse inflammatoire (R.C.U.H.). De la même façon, il est difficile de prévoir le devenir de la dysplasie en muqueuse inflammatoire et la politique de surveillance d'un R.C.U.H. ou d'un rectum restant après colectomie pour R.C.U.H. dépend de la répétition et de la rigueur des résultats histologiques des biopsies systématiques.

La signification d'une dysplasie en muqueuse malpighienne anale fait référence à la dysplasie du col utérin. L'implication de papillomavirus et le facteur favorisant de l'immunosuppression induite par le VIH implique la nécessité de l'examen systématique des prélèvements anaux en particulier dans les populations à risque (condylomes acuminés, suppurations chroniques, homosexuels passifs).

Entre les cellules normales et cancéreuses, il existe une étape d'anomalies morphologiques que l'anatomopathologiste s'efforce de détecter sur les prélèvements histologiques, dans certains états cliniques particuliers associés à un risque significativement élevé de survenue de cancers. Ces états cliniques définissent les « conditions pré-cancéreuses ». L'ensemble des conditions pré-cancéreuses dans un organe permet de déterminer une population à haut risque pour un cancer donné. Il convient de surveiller très régulièrement cette population à la recherche de « lésions pré-cancéreuses » qui, selon l'OMS, sont des anomalies histopathologiques dans lesquelles le cancer est plus souvent observé que dans le tissu normal. Ces anomalies histologiques sont appelées « dysplasie ». L'anatomopathologiste se trouve donc fortement impliqué dans la détection de ces lésions dysplasiques qui précèdent vraisemblablement le stade de cancer invasif et qui, une fois confirmées, feront entrer le patient dans un cycle de surveillance assez lourd avec une perspective d'intervention chirurgicale carcinologique à plus ou moins long terme. Le diagnostic ne doit donc pas en être fait à la légère (1).

Définition

Le terme de **dysplasie** est utilisé pour regrouper les anomalies cellulaires et tissulaires pré-cancéreuses, également désignées sous le nom de « néoplasie intra-épithéliale », ce terme implique un processus prolifératif mais ne doit pas être assimilé au terme de néoplasme réservé aux vraies tumeurs. Dysplasie et néoplasie intra-épithélial ont d'abord été décrites en pathologie gynécologique (néoplasie cervicale intra-épithéliale : CIN), une terminologie identique est employée pour les lésions vulvaires (VIN). Ultérieurement, des aspects analogues ont été individualisés dans d'autres revêtements malpighiens et dans les muqueuses glandulaires.

Un problème important est de séparer la dysplasie des lésions de nature différente qui ont des signes microscopiques communs avec elle : la dysplasie peu intense doit être distinguée des lésions dégénératives, hyperplasiques et régénératives, en particulier au cours des rectocolites inflammatoires (2). A l'opposé, la dysplasie très intense est difficile, voire impossible, à différencier des carcinomes intra-épithéliaux de telle sorte qu'en pratique, le diagnostic de carcinome ne doit être réservé qu'à l'aspect de cancer micro-invasif avec extension au chorion interglandulaire.

Morphologiquement, la dysplasie se traduit par des modifications cellulaires et architecturales secondaires à une activité proliférative anormale : à l'échelon cellulaire, existent des anomalies de la différenciation, un polymorphisme nucléaire et cellulaire, des anomalies qualitatives et quantitatives des mitoses, et des modifications tissulaires se traduisant par une désorganisation architecturale d'intensité variable. Ces modifications sont durables, et elles sont strictement intra-épithéliales sans invasion de la lamina propria à travers la membrane basale (1, 2).

Il faut envisager successivement ses aspects en muqueuse glandulaire rectale et en muqueuse malpighienne anale.

Dysplasie en muqueuse glandulaire

Différentes classifications ont été proposées : en trois ou quatre grades, puis en deux grades comme nous l'avons proposé en 1982 (l) : dysplasie modérée et dysplasie sévère, selon un processus évolutif vers l'aggravation, du grade modéré vers un grade sévère, puis du grade sévère vers le cancer. Le diagnostic de dysplasie se fait plus ou moins facilement selon qu'il s'agit d'un polype adénomateux en muqueuse colique ou rectale (c'est le cas le plus fréquent) ou d'une muqueuse glandulaire inflammatoire (c'est le cas le moins fréquent).

Les aspects histologiques des dysplasies en muqueuse glandulaire sont définis comme suit (13):

- Dysplasie modérée (ou de bas grade):

Les cellules sont basophiles, leurs noyaux sont hyperchromatiques, arrondis et plus volumineux que normalement. L'épithélium présente une pseudo-stratification avec des noyaux ne dépassant pas la moitié profonde des cellules; on note également un aspect tassé des cellules et des noyaux. Il existe une déplétion muqueuse plus ou moins marquée, mise facilement en évidence par la coloration des mucines.

Il n'y a pas d'anomalie architecturale importante.

– Dysplasie sévère (ou de haut grade) :

On retrouve les mêmes anomalies que dans la dysplasie modérée mais plus étendues et plus importantes. Le rapport nucléo-cytoplasmique est augmenté, des anomalies nucléaires sont observées.

La stratification des noyaux s'étend sur toute la hauteur des cellules y compris à l'apex. La mucosécrétion est anormale, diminuée ou nulle, parfois de polarité inversée. L'architecture est anormale, les cryptes sont désorganisées, par endroits bourgeonnantes et ramifiées, avec des végétations épithéliales dans la lumière.

La basale et le chorion ne sont pas envahis sur les nombreuses coupes sériées.

Rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH)

Le caractère atypique du cancer en muqueuse rectocolique inflammatoire rend difficile sa détection radiologique et endoscopique. C'est pourquoi certains auteurs avaient proposé une coloproctectomie totale après 10 ans d'évolution. Cependant, si l'on ne considère que cette catégorie de patients, 80% d'entre eux ne développeront jamais de cancer : c'est pourquoi des 1967, Morson et Pang (4) considéraient que la présence de lésions dysplasiques pouvaient être un marqueur d'un cancer colique ou rectal, qu'elles soient situées au contact ou à distance du cancer. Dans cette hypothèse, les auteurs préconisaient une surveillance histologique régulière de la muqueuse rectale des patients porteurs d'une RCUH. Dans ce type de lésions inflammatoires chroniques, les critères microscopiques de dysplasie se recoupent presque complètement avec les aspects classiquement décrits au niveau des adénomes tubuleux et villeux. Tous les auteurs soulignent les difficultés à apprécier la présence ou le degré de lésions dysplasiques sur les muqueuses des rectocolites ulcéreuses d'évolution prolongée, modifiées par une désorganisation architecturale secondaire aux poussées évolutives répétées. L'anatomopathologiste sera d'autant plus exigeant sur les critères cytologiques et architecturaux que l'inflammation est plus marquée afin d'éliminer des remaniements d'ordre purement régénératif. De nombreuses

classifications ont été proposées depuis celle de Morson en 1967 pour évaluer l'intensité de la dysplasie sur les rectocolites inflammatoires considérées comme des conditions pré-cancéreuses.

Actuellement, **celle de Riddel** *et coll*. (5) semble la plus reproductible après simplification, elle définit trois groupes de diagnostics en muqueuse rectocolique inflammatoire :

- muqueuse non dysplasique (normale ou régénérative);

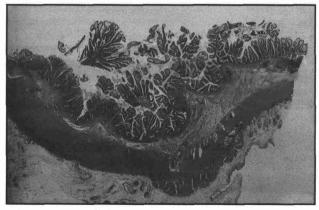
 muqueuse peut être dysplasique (probablement non dysplasique inflammatoire, impossible à classer, probablement dysplasique);

- muqueuse dysplasique (dysplasie modérée et sévère).

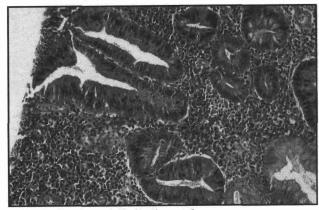
Compte-tenu du fait qu'il existe des variations d'appréciation du diagnostic de dysplasie entre différents observateurs, on doit souligner la nécessité de confronter au moins deux avis anatomopathologiques avant d'affirmer la dysplasie et son degré : un accord peut se faire dans la grande majorité des cas en observation simultanée (6).

Si l'anatomopathologiste ne doit pas hésiter à travailler sur de multiples recoupes des fragments qui lui sont confiés, l'endoscopiste devrait pouvoir lui fournir des prélèvements aussi nombreux que possible, guidé par l'aspect macroscopique de la muqueuse. Si l'on tient compte des remaniements importants de la muqueuse colorectale au cours de l'évolution par poussées des rectocolites cryptogénétiques, (en particulier les rectocolites ulcéro-hémorragiques), faits de polypes, d'ulcérations, de dépressions et de vallonnements, et des données fournies par Riddel et coll. (5) sur l'examen macroscopique des pièces opératoires, l'attention doit être attirée par les modifications du relief muqueux: aspects polypoïdes, tantôt largement étendus, tantôt plus restreints, voire uniques, avec ou sans pédicule, surélévations nodulaires à surface veloutée, pseudo-villeuse (Fig. 1, 2, 3 et 4), mais des lésions dysplasiques peuvent également se développer en muqueuse plate. Les polypes constituent une source de difficultés diagnostiques dans la surveillance des RCUH : il peut s'agir de polypes inflammatoires sujets aux mêmes modifications que la muqueuse avoisinante, mais aussi d'adénomes, sachant que le risque d'apparition d'un adénome en muqueuse rectocolique est identique à celui d'une population témoin et qu'il peut comporter des aspects de dysplasie. Il faut donc s'aider de biopsies portant sur la zone polypoïde et sur la muqueuse avoisinante afin d'y détecter l'extension des lésions dysplasiques. Dans ce dernier cas, une polypectomie simple serait insuffisante.



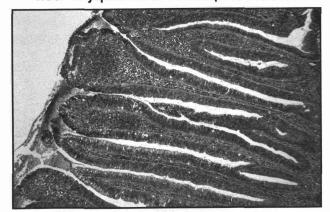






Déplétion muqueuse, noyaux en situation variable dans les cytoplasmes.

Figure 3 RCUH : Dysplasie sévère en muqueuse villeuse



Noyaux stratifiés; inégalités nucléaires; cytoplasme basophile.

Figure 4
RCUH : Dysplasie sévère en muqueuse plate



Un autre problème réside dans la difficulté de préciser le devenir de la dysplasie en muqueuse inflammatoire : suivant la définition, la dysplasie ne régresse pas, et si elle disparaît sur une nouvelle biopsie, il s'agit probablement d'un problème d'échantillonnage ou d'une lésion précédemment mal classée. On ne saurait trop insister sur l'importance de critères histologiques rigoureux afin d'éliminer toute régénération épithéliale, fortement suspectée dans un contexte inflammatoire aigu. La dysplasie peut rester stable pendant des périodes indéterminées. Autrement dit, le passage d'une dysplasie modérée à une dysplasie sévère puis d'une dysplasie sévère à un cancer nécessite un délai très long, mais ce ne sont là que des probabilités (7, 8, 9). L'incidence du cancer colo-rectal a sans doute été surestimée dans un premier temps dans les RCUH de longue évolution, du fait de la nature variable du recrutement des malades, du caractère rétrospectif des premières analyses et des modes de calcul. Ces résultats ont été à l'origine de colectomies ou de coloproctectomies « prophylactiques » pour des patients dont la pancolite évoluait depuis plus de 10 ans. Un travail récent (10) qui regroupe 10 études prospectives concernant 1 225 patients, basées sur des critères analytiques superposables, évalue le risque de cancérisation au cours des RCUH, aux alentours de 7% à 20 ans d'évolution, de 7 à 14% à 25 ans et proche de 30% après 35 ans. On comprend donc tout l'intérêt de préciser le devenir de la dysplasie. En fait, si l'on s'en tient aux données actuelles de la littérature, la dysplasie est un marqueur utile à la détection du cancer, mais n'est malheureusement qu'un élément prédictif imparfait à ce jour. Autour d'une définition consensuelle de la notion de dysplasie se sont instaurées des politiques de surveillance qui, à des nuances près, aboutissent à des conclusions identiques, (promouvant ces protocoles, faute de mieux pour l'instant). Cette politique de surveillance s'appuie sur le fait que les chances de survie d'un malade sont d'autant plus grandes que la transformation maligne est découverte à un stade de dysplasie sévère ou à celui d'un cancer stade A de Dukes (11, 12). Passé le cas des dix années d'évolution, les auteurs préconisent une surveillance coloscopique à la recherche de lésions dysplasiques une fois par an ou tous les deux ans, avec de multiples biopsies étagées si possible tous les 10 ou 15 cm sur la muqueuse colique plate ou remaniée, et réparties sur toute la hauteur du rectum. Il faut rappeler que des lésions dysplasiques au cours de la RCUH se trouvent dans 50% des cas dans le rectum (4).

Les résultats de cette politique de surveillance mise en œuvre depuis plusieurs années, semblent assez discordants à travers les données abondantes et disparates de la littérature. Encore justifiée, elle se voit récemment remise en question devant le faible taux de dysplasie et/ou de cancers décelés, ou s'ils le sont, il s'agit déjà de stade Dukes B ou C, et devant l'absence de différence de rentabilité entre surveillance clinique classique régulière et surveillance endoscopique et biopsique (10, 12). Enfin, de façon plus drastique, est suggéré un retour à la chirurgie radicale immédiate sur la constatation d'une dysplasie, quel que soit son stade, ce qui serait la seule façon de prévenir l'apparition d'un cancer chez ces sujets à haut risque (10). Une réponse intéressante peut être donnée par Nugent et coll. (13) en conclusion d'une étude qui a porté sur 213 malades inclus dans un protocole de surveillance après 8 ans d'évolution d'une RCUH, d'une durée moyenne de 6 ans. Cette surveillance paraît efficace dans la mesure où elle apporte un élément positif à court terme : sur les 175 malades sans dysplasie à la première coloscopie de contrôle faite à 8 ans d'évolution de la maladie, aucun n'a développé de cancer dans la période de suivi imposé.

Au vu des différentes études, il n'est pas facile d'imposer une attitude thérapeutique, car elle est basée sur une probabilité de survenue de dysplasie ou de cancer. D'une façon générale, plus que l'âge de début de la maladie, il semble que l'extension des lésions sur l'axe rectocolique, la fréquence des poussées et la durée d'évolution de la maladie (au moins égal à 10 ans) constituent des facteurs de risques pour l'éclosion de lésions dysplasiques et/ou cancéreuses (13).

Les patients dont la rectocolite hémorragique évolue depuis plus de 10 ans, ont une maladie relativement quiescente puisque ceux dont la symptomatologie est bruyante ont été colectomisés. Ils constituent une population à risque de même que ceux qui ont été colectomisés et chez lesquels le rectum a pu être conservé après anastomose iléorectale (AIR).

Trois options sont possibles:

- 1) une colectomie ou une coloprotectomie prophylactique peut être effectuée après un nombre arbitraire d'années pour éliminer le risque de cancer (10);
 - une surveillance clinique est suffisante;
- 3) le patient est inclus dans un programme de surveillance de longue durée pour détecter les aspects de dysplasie sur les biopsies multiples.

Dans l'état actuel des résultats des différentes équipes, cette dernière attitude semble consensuelle mais il faut savoir qu'elle est lourde pour le patient et pour le médecin d'autant que la dysplasie et le cancer ne sont pas forcément synchrones (14).

Au total, il est conseillée une surveillance annuelle à partir de la dixième année avec de très nombreuses biopsies a tous les niveaux de l'axe rectocolique, si possible tous les 10 cm (15). Mais ces modalités de surveillance ne sont pas forcément adoptées par toutes les équipes.

Si les biopsies ne sont pas dysplasiques, le rythme annuel est maintenu. Si les biopsies sont dysplasiques, le délai entre deux contrôles doit être raccourci. Si une dysplasie sévère se confirme, la seule attitude est la proctocolectomie totale ou la proctectomie en cas d'anastomose iléo-rectale (AIR). L'attitude thérapeutique devant une dysplasie modérée est plus difficile à schématiser : elle dépend surtout de l'évolution de la maladie. Il faut être plus interventionniste devant une colite évolutive invalidante.

Dysplasie sur rectum restant après AIR

Le risque potentiel de développement d'un adénocarcinome rectal est considéré comme la complication majeure à long terme de la RCUH opérée avec anastomose iléo-rectale. L'évaluation de ce risque est donc une démarche essentielle. L'interprétation des résultats des différentes équipes doit être prudente et ne doit pas laisser de côté les problèmes posés par la sélection des patients, en effet, si plusieurs séries concluent à un risque carcinomateux élevé avec des incidences de 5,9% (16), de 4,8% (17), de 3,8% (18), ces résultats peuvent en partie être nuancés par la présence de lésions dysplasiques et/ou carcinomateuses coliques au moment de l'intervention, contre-indications formelles à la conservation du rectum. Le mode de surveillance des rectums après AIR doit être aussi soigneux et codifié que celui des côlons dans leur ensemble avant intervention, et il faut également savoir que ces cancers peuvent se présenter sous une forme macroscopique unique et polypoïde correspondant à un adénocarcinome « rectal » idiopathique (19).

Dans une série de 25 patients colectomisés avec anastomose iléo-rectale suivis en moyenne depuis plus de 15 ans, nous n'avons détecté aucune lésion dysplasique, aucune lésion cancéreuse (20). Ces résultats, similaires aux données récentes de la littérature, méritent d'être précisés à plus long terme.

Pour l'étude anatomo-pathologique des prélèvements rectaux, sont indispensables au minimum deux prélèvements biopsiques de manière systématique à 10 cm de la ligne ano-pectinée à l'aide d'une pince rigide (un prélèvement au niveau chaque face latérale, droite et gauche du rectum) accompagnés de biopsies supplémentaires devant tout élément suspect, en particulier toute surélévation de la muqueuse rectale (20).

Muqueuse adénomateuse

Il est généralement admis que la plupart des cancers colo-rectaux humains se développent sur une prolifération adénomateuse qui, en principe, affecte une forme polypoïde (21). Parmi les arguments qui appuient cette hypothèse, les plus classiques sont : la concordance entre la distribution des cancers et celle des adénomes sur l'axe rectocolique avec une nette prédominance recto-sigmoïdienne, la filiation entre la polypose adénomateuse familiale et les cancers colo-rectaux et l'association adénomecancer, avec une fréquence des adénomes évaluée à 30% lorsqu'il y a un seul cancer et à 50% en cas de cancers multiples (22, 23). On considère qu'environ 95% des cancers colo-rectaux se développent sur un adénome, à l'exception des rares adénocarcinomes indifférenciés, des cancers sur rectocolite inflammatoire chronique, et d'une variété de petits cancers en muqueuse plane (cancers de novo) récemment décrite.

A l'exception de rares lésions intra-murales, les **tumeurs bénignes** de la paroi rectocolique font saillie sur la muqueuse intestinale et sont des **polypes**. Le terme de polype ne préjuge en rien de sa nature histologique : il s'agit d'une **présentation** macroscopique (21).

Les polypes sont le plus souvent *pédiculés* : leur pédicule fait partie de la paroi rectale ou colique, il se forme par traction mécanique de la muqueuse et de la sous-muqueuse au passage du bol fécal (Fig. 5). Il s'agit d'une formation triangulaire plate à base rectale ou colique, a sommet tumoral; plus rarement, ils sont *sessiles* et reposent directement sur la muqueuse.

La structure histologique des polypes est très variée, n'est considéré ici que l'aspect le plus fréquent, qui est une prolifération épithéliale bénigne ou « adénome » : il s'agit

donc de « polype adénomateux ».

Les polypes adénomateux sont de taille variée, de 2 à plus de 60 mm, ce qui permet de distinguer des petits polypes de taille égale ou inférieure à 1 cm, et les gros polypes de taille supérieure à 1 cm.

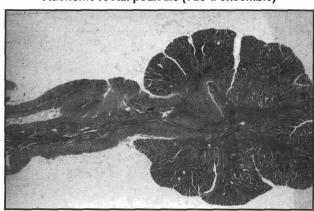


Figure 5
Adénome rectal pédiculé (vue d'ensemble)

L'étude histologique précise qu'ils présentent deux zones, l'une de prolifération glandulaire sous-tendue par la musculaire muqueuse, l'autre conjonctive qui forme l'axe et se continue avec le conjonctif pédiculaire ou avec la sous-muqueuse si l'adénome est sessile. Depuis 1976, MORSON et BUSSEY (24) en distinguent trois aspects, distinction supportée par l'OMS:

1) L'adénome tubulaire, prolifération de tubes épithéliaux séparés par un tissu

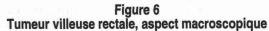
conjonctif peu abondant (75% des adénomes).

2) L'adénome villeux (tumeur villeuse) constitué d'axes conjonctifs fins, digitiformes tapissés de cellules cylindriques. La prolifération épithéliale se fait vers la lumière colique, contrairement à celle de l'adénome tubulaire qui va de la surface vers la profondeur. Il s'agit en règle d'une lésion volumineuse (Fig. 8 et 9). Cet aspect représente 5% des adénomes. On dit qu'une lésion est villeuse lorsque le contingent villeux atteint 75% de la totalité de la structure du polype.

3) L'adénome tubulo-villeux associant des structures tubulaires et villeuses. Cet aspect est très fréquent dans les lésions de plus de 20 mm de diamètre et représente

20% des adénomes.

A l'exception des adénomes de taille inférieure à 5 mm enlevés en totalité par la biopsie, celle-ci ne donne que des informations partielles et par conséquent pas de conclusion. Seule, l'étude d'une pièce d'exérèse apporte des informations complètes en tenant compte de certains impératifs : il faut une individualisation de chaque polype, une information sur le caractère sessile ou pédiculé, le renseignement sur la longueur du pédicule avec un marquage du pied du pédicule sur la pièce à l'encre de Chine.



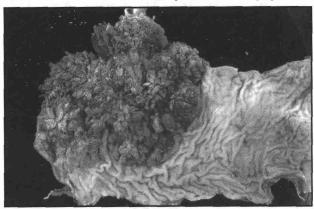
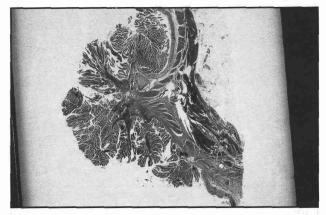


Figure 7
Tumeur villeuse rectale, vue d'ensemble



Adénome solitaire

Le polype adénomateux étant par définition une lésion focalisée avec un facteur inflammatoire restreint à l'inverse de ce qui se passe dans les rectocolites inflammatoires chroniques, l'appréciation du degré de dysplasie est plus facile. L'état adénomateux est en lui-même un état dysplasique, deux niveaux de dysplasie y sont décrits: **dysplasie modérée et dysplasie sévère** dont les critères histologiques ont été définis plus haut (25, Fig. 8, 9, 10 et 11).

Le risque de dysplasie sévère croît avec la taille de la lésion et le pourcentage de structures villeuses à son niveau, il est important de rechercher pour chacune d'entre elles, des zones de malignité qui permettent d'affirmer la filiation entre adénome et cancer et c'est dans les adénomes en dysplasie sévère que l'on devra rechercher un ou plusieurs foyers de cancérisation: lobulation, bourgeonnement tubulaires creusé de cavités, et surtout invasion du chorion. Un contexte inflammatoire doit attirer l'attention. Quand ces lésions ne dépassent pas la musculaire muqueuse de l'adénome, il s'agit d'un cancer stade I (intra-muqueux), le stade II étant défini par le dépassement de la musculaire muqueuse, suivi par l'invasion de l'axe du polype sans invasion du pédicule.

Figure 8 Adénome : dysplasie modérée



Figure 9 Adénome : dysplasie sévère

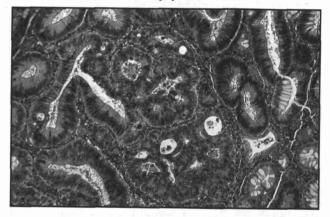
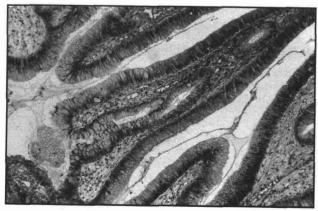


Figure 10 Tumeur villeuse rectale : dysplasie modérée



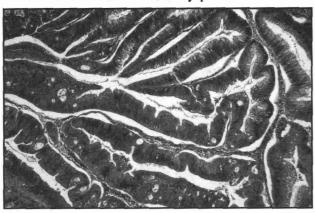


Figure 11
Tumeur villeuse rectale : dysplasie sévère

Le devenir évolutif des patients ayant subi une polypectomie est dominé par le risque de récidive et de transformation maligne. En effet, le risque cumulatif des récidives des adénomes augmente de façon linéaire de 20% à 5 ans jusqu'à 50% à 15 ans, plus faible en cas d'adénome solitaire, il est de 80% à 15 ans en cas d'adénomes multiples et la fréquence d'un cancer colo-rectal est de 7% s'il n'existe qu'un adénome et de 14% s'il en existe plusieurs (21, 27). La fréquence des polypes adénomateux, leur relation bien établie avec le cancer colo-rectal, ont conduit à promouvoir leur dépistage et leur éradication systématique. Le coût et les contraintes d'une telle attitude appliquée à toute la population exposée (tous les sujets de plus de 40 ans) la rende difficilement applicable mais l'étude épidémiologique des cancers colo-rectaux et des polypes adénomateux permet de définir des populations à risque : antécédents familiaux et surtout personnels de cancer colo-rectal, cancers familiaux épidémiologiquement liés (cancer du sein, cancer de l'endomètre), antécédents d'adénomes, (surtout multiples), adénomes de grande taille et présence de structures villeuses, nouveaux adénomes aux examens successifs. C'est à cette population à risque qu'un dépistage systématique de polype devrait s'appliquer en priorité. Il en est de même évidemment pour tous les sujets présentant des symptômes intestinaux, en particulier des rectorragies (21). Après éradication complète des polypes adénomateux, avec ou sans dysplasie sévère, la surveillance doit comporter une coloscopie de contrôle dans les 3 ans, puis tous les 5 ans en cas de négativité de cet examen. Les résultats de cette politique de surveillance rassemblés dans une étude (23) font ressortir une réduction de la mortalité due au cancer colo-rectal comparée avec le risque de la population normale non contrôlée, ils précisent aussi que les adénomes enlevés pendant la période de surveillance sont moins souvent villeux et moins souvent dysplasiques que les adénomes initiaux, et sont corroborés par d'autres études (27, 28, 29, 30).

Les polyposes rectocoliques familiales (PRCF)

Les PRCF sont les plus fréquentes des polyposes digestives : leur cadre dépasse largement le côlon, ces maladies atteignant également d'autres segments du tube digestif et s'accompagnant de manifestations extradigestives de nature épithéliale ou conjonctive.

La définition de la polypose rectocolique est très difficile à préciser; il s'agit d'une collection importante de polypes, plus de 10 pour certains auteurs, plus de 100 pour d'autres en fait, le plus souvent, les éléments polypoïde sont très nombreux et leur appartenance aux polyposes apparaît clairement établie (Fig. 12). Cependant, dans d'authentiques polyposes à caractères familial et génétique, les éléments sont très peu nombreux, réduits à quelques unités, et cependant ces affections entrent bien dans le même cadre. Parmi les trois grandes polyposes à caractère familial: syndrome de Peutz-Jeghers, polypose juvénile, polypose adénomateuse rectocolique familiale, seule la dernière évolue inéluctablement vers la cancérisation. La PRCF représente

80% des cas de polypose familiale: c'est une maladie héréditaire autosomique dominante à forte pénétrance (80%). On peut rencontrer des cas sporadiques, certains de ceux-ci correspondent à de nouvelles mutations et leur descendance doit faire l'objet de la même surveillance que dans les formes familiales. Le *syndrome de Gardner* est une variante associant à la PRCF des lésions conjonctives (ostéome, fibrome) et des kytes épidermoïdes. La PRCF est une affection de l'enfant et de l'adulte jeune: elle se manifeste entre 15 et 30 ans avec cependant des cas exceptionnels dont les premiers symptômes apparaissent avant 5 ans ou au-delà de 50 ans. Le diagnostic est fait avant l'âge de 15 ans dans 5,8% des cas, entre 15 et 45 ans dans 83,5% des cas et au-delà de 45 ans dans 10,7% (21).

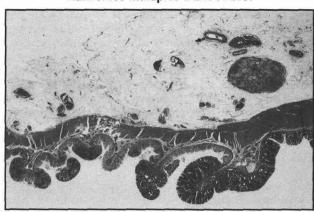


Figure 12
Adénomes multiples d'une PARCF

La polypose s'étend en règle à tout le côlon, du caecum au rectum (cette localisation étant constante), avec une atteinte iléale très rare contrairement à l'atteinte appendiculaire. L'aspect macroscopique varie avec la densité des polypes et le caractère segmentaire ou total de l'atteinte. Dans les formes majeures, le nombre des polypes peut atteindre 10 000 et plus, côlon et rectum ressemblent alors à un « tapis de haute laine ». Dans les formes mineures, au contraire les polypes sont disséminés sur une muqueuse normale. L'aspect histologique du polype prélevé sur une polypose est identique à celui d'un polype solitaire de même catégorie. Par contre, 100 polypes de polypose comparés avec 100 polypes solitaires pris au hasard sont plus souvent en dysplasie sévère. Les pédicules de ces polypes sont eux-mêmes porteurs de petites excroissances polypoïdes. Cette forme de polypose est une affection pré-cancéreuse à évolution spontanée vers la cancérisation inéluctable 20 ou 30 ans après son début. Deux tiers des polyposes examinées montrent un cancer, de stade I ou invasif, mais le cancer est souvent multicentrique, il survient chez des sujets jeunes, à un âge moyen de 41 ans. Le pronostic en est sombre, aggravé par la multiplicité. Dans les pièces de colectomie comportant un ou plusieurs foyers de cancer invasif, on peut observer tous les stades histologiques entre dysplasie modérée - dysplasie sévère, cancer invasif. Le traitement en est la colectomie large avec conservation du rectum nécessitant la surveillance régulière et la destruction de tout nouveau polype survenu sur le rectum. La cancérisation du rectum restant (0 à 32% suivant les séries) se voit surtout quand la colectomie initiale a été faite tardivement pour cancer et laisse en place un moignon rectal de plus de 12 cm. De tels faits justifient l'anastomose iléo-anale, sans interposition de muqueuse rectale.

Des lésions polypoïdes sont observées au niveau de l'estomac. Il s'agit de lésions non adénomateuses, soit hyperplasiques, soit kystiques dépourvues de tout caractère précancéreux. En revanche, des localisations adénomateuses et/ou cancéreuses apparaissent à l'étage duodénal, en particulier dans la région péri-ampullaire.

Adénomes plans et cancer « de novo »

Puisque la majorité des adénomes colo-rectaux affectent une configuration polypoïde, leur identification coloscopique suivie de leur exérèse sont actuellement considérées comme efficaces sur le plan de la prophylaxie cancéreuse. L'existence de lésions adénomateuses planes est actuellement évoquée dans différents rapports (31, 32). Elles sont essentiellement réparties sur l'ensemble de l'axe colique, mais les localisations rectales sont également connues et méritent d'être soulignées. En coloscopie, ces lésions sont difficilement visibles sous forme d'élevures à peine saillantes, de taille inférieure à 10 mm, bien souvent à la limite de la visibilité, voire de découverte histologique. La fréquence de lésions de dysplasie sévère à leur niveau, malgré leur petite taille, suggère qu'il pourrait s'agir de sous-type d'adénome colique particulier. Certains d'entre eux pourraient être précurseurs de petits cancers infiltrants du côlon ou du rectum, (33, 34, 35) d'autres, tout comme les polypes adénomateux classiques, pourraient en outre, posséder un caractère familial tel qu'il l'a été démontré lors de la surveillance prospective de familles à haut risque de cancer rectocolique. Ceci permettrait d'envisager leur présence comme un phénotype utile des cancers rectocoliques familiaux. Il est possible que certains de ces adénomes plats correspondent à un aspect de début, chez des patients pour lesquels la coloscopie est faite dans un but de dépistage, et il n'est pas exclu qu'ils fassent le lit des cancers apparemment « de novo » (36, 37). D'autre part, leur association au cancer familial et leur prédominance droite permettraient d'envisager qu'ils représentent une forme plus active de prolifération (38).

Dysplasie en muqueuse malpighienne

Depuis une dizaine d'années, les données épidémiologiques concernant les carcinomes et les lésions pré-cancéreuses de la muqueuse anale se sont modifiées. En effet, on connait l'atteinte préférentielle d'une population à prédominance féminine de plus de 60 ans. On sait également que les atteintes inflammatoires chroniques locales (fissure ou fistule dans un contexte de maladie de Crohn; 39) peuvent constituer des conditions pré-cancéreuses, justifiant une surveillance rigoureuse de la muqueuse ano-rectale. Ces deux groupes constituaient une population à risque « classique ». Or, l'incidence de ces lésions est en augmentation chez les homosexuels et chez les femmes jeunes atteintes de lésions identiques au niveau des muqueuses génitales. Les carcinomes de la muqueuse anale sont peu fréquents et le dépistage précoce des lésions dysplasiques devrait permettre d'améliorer le pronostic et d'augmenter le nombre de ces cas pour lesquels un traitement conservateur de la fonction sphinctérienne pourrait s'appliquer. On sait actuellement que bon nombre de ces lésions dysplasiques et/ou cancéreuses sont associées à la présence du virus du papillome humain (HPV) dont l'action oncogène de certains types apparaît encore facilitée par un état d'immunodéficience, induit en particulier par le VIH. Cette pathologie implique actuellement une nouvelle orientation des enquêtes cliniques et des travaux des différentes équipes.

Morphologie des lésions

Les lésions dysplasiques ne peuvent bien souvent être appréciées sur l'examen simple de la muqueuse anale : l'anuscopie complétée par un examen au colposcope (40) sont indispensables pour détecter des anomalies anales quand elles sont présentes, mais la biopsie reste l'examen indispensable pour détecter la dysplasie, permettant en outre de mettre en évidence et de typer le HPV. Les lésions observées sont parfois non spécifiques, à type d'ulcérations, de polypes, de papules, d'une simple hypertrophie des papilles anales, ou de simples plages dépolies, ailleurs elles sont plus évocatrices, faites de condylomes plans ou acuminés isolés ou en petits groupements associés à une dilatation vasculaire située sous la ligne pectinée, de condylomes ou de végétations blanchâtres situées sur la ligne pectinée, occupant 60 à 100% de la circonférence anale (condylomes géants), enfin de plaques blanchâtres, planes, situées

sur la ligne pectinée. Ailleurs, la lésion est de découverte histologique sur les pièces de résection locale pour fissure banale ou en relation avec une maladie de Crohn, hémorroïdes, prolapsus muqueux, etc. Ces faits soulignent l'importance capitale de l'examen systématique de toutes les pièces opératoires de cette région et plus particulièrement des hémorroïdectomies (37, 41).

Les critères histologiques de dysplasie appliqués à la muqueuse anale sont ceux décrits dans l'œsophage par Mukada *et coll*. (42) qui propose trois grades de dysplasie : légère modérée et sévère. **Ces modifications sont par définition strictement intra-épithéliales**. Cependant il nous paraîtrait souhaitable, pour homogénéiser les classifications de ne distinguer, comme dans les muqueuses glandulaires, que deux grades de dysplasie, la dysplasie modérée correspondant à la dysplasie légère et modérée de Mukada *et coll*. (42), et la dysplasie sévère :

- Dysplasie modérée: l'épithélium malpighien est épaissi. Les atypies cellulaires sont modérées et localisées dans les deux tiers profonds de la muqueuse. Les noyaux sont un peu gros et hyperchromatiques. Les cellules basales et parabasales sont impossibles à distinguer. La maturation glycogénique de surface est retardée, voire absente.
- Dysplasie sévère: les atypies cytonucléaires sont présentes dans la totalité de la hauteur muqueuse et s'accompagnent d'un pléomorphisme cellulaire. La désorganisation architecturale est importante avec une basophilie cellulaire diffuse, dyskératose et même blocs cornés (Fig. 13).

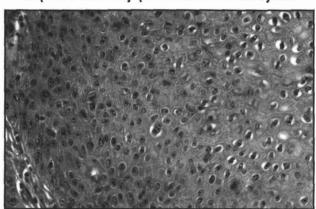


Figure 13
Muqueuse anale : dysplasie sévère sur condylome

La dysplasie sévère doit être distinguée du carcinome micro-invasif dans lequel existe une invasion du chorion par destruction de la membrane basale. Enfin, pour éviter toute confusion de terminologie, il paraîtrait souhaitable de ne plus utiliser le terme de carcinome intra-épithélial.

La présence de **HPV** se traduit morphologiquement par la présence de **koilocytes** dans l'épithélium malpighien (Fig. 14): ces cellules malpighiennes de grande taille, ont un cytoplasme vacuolaire et des anomalies nucléaires. Le noyau apparaît un peu densifié, plicaturé, ou double, de forme irrégulière. Ces aspects ne sont pas toujours retrouvés sur les colorations histologiques standard, en revanche, la recherche de **l'ADN viral** dans les lésions de la muqueuse anale par hybridation in situ a montré une spécificité lésionnelle en fonction d'un type viral déterminé. Les types 6 et 11 sont associés aux condylomes acuminés avec dysplasie de bas grade alors que les types 16 et 18 sont trouvés dans les dysplasies de haut grade et dans les cancers invasifs (Fig. 15). Les types 31, 33 et 35 sont associés à un risque intermédiaire de progression vers la malignité (43, 44, 45).

Figure 14
Muqueuse anale. Condylome : koïlocytes

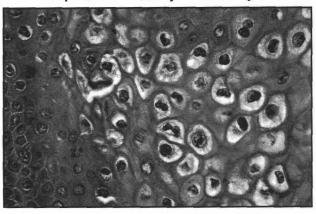
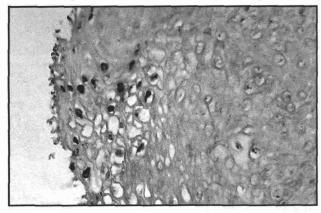


Figure 15
Muqueuse anale: Hybridation in situ HPV11 après amplification par PCR



La maladie de Bowen (lésion focalisée) et la papulomatose bowenoïde (lésions diffuses) sont caractérisées par les anarchies cyto-architecturales qui définissent la dysplasie sévère : localisées préférentiellement sur le versant cutané anal, elles ne seront pas traitées dans ce chapitre. Leur relation avec certains types d'HPV a été démontrée (43).

Des publications récentes conforteraient l'hypothèse que l'immunosuppression induite par le VIH est associée a une prévalence accrue de lésions pré-cancéreuses de la muqueuse anale (46, 47, 48). C'est ainsi que les hommes homosexuels séropositifs pour le VIH sont soumis à un risque accru de cancer et de lésions pré-cancéreuses anales. L'immunosuppression induite par l'infection à VIH accélérerait l'évolution des lésions de dysplasie de haut grade vers le cancer invasif. Il a été également remarqué que la séropositivité pour le VIH, le taux faible des lymphocytes T CD4+, et l'effondrement du rapport CD4+/CD8+, étaient significativement associés à l'intensité des atypies cellulaires du revêtement malpighien anal (ces constatations étant également valables pour les muqueuses malpighiennes génitales).

Signification clinique de la dysplasie en muqueuse malpighienne

Comme dans les muqueuses glandulaires, nous connaissons encore mal la signification clinique de la dysplasie en muqueuse malpighienne. Dans le cancer du col utérin, les risques de progression entre dysplasie et cancer sont bien documentés; en revanche, dans la muqueuse anale, de telles données sont en défaut, mais les probabilités de progression apparaissent réelles. Du fait des traitements actuels, la survie des patients atteints de SIDA, malgré une dépression immunitaire sévère, fournit un terrain propice à l'éclosion d'une pathologie tumorale, en particulier de localisation ano-génitale, qui demande du temps pour se développer. La haute incidence des cancers ano-génitaux chez les sujets transplantés en immunodépression est très vraisemblablement la conséquence de la haute prévalence des infections ano-génitales à HPV. Cette prévalence est de 5 à 7 fois plus grande que dans la population générale. Au même titre, l'immunodéficience induite par le VIH constituerait un risque pour le développement de lésions « néoplasiques » de la région ano-génitale.

On peut ainsi déterminer des groupes de **patients à risque** pour les dysplasies et/ou les cancers anaux : suppurations chroniques, homosexuels passifs à sérologie positive ou négative pour le VIH, femmes atteintes de dysplasie ou de cancers cervicovaginaux à sérologie positive ou négative pour le VIH.

En dehors de ces groupes à risque, relativement bien établis, il faut souligner la nécessité de confier à l'anatomo-pathologiste toutes les pièces de petite chirurgie « locale » (hémorroïdectomies, fissures, fistules, prolapsus muqueux) à la recherche de lésions dysplasiques du revêtement malpighien.

Apport de nouvelles techniques

On considère donc que la succession des événements menant à un cancer passe par le stade de dysplasie. Notre évaluation actuelle de cette progression n'a longtemps reposé que sur l'histologie qui offre peu de marqueurs pronostiques certains. Depuis quelques années, des méthodes plus affinées ont été proposées telle que la mesure de l'index de prolifération des cellules de la muqueuse rectale ou colique normale en dehors des lésions adénomateuses (49, 50) avec des résultats intéressants dans la surveillance post-polypectomie, la morphométrie cytonucléaire (51) qui aurait également une valeur prédictive sur les récidives des adénomes rectocoliques. La cytométrie en flux (3, 52) apporte des données intéressantes. Les tissus tumoraux ont fréquemment une quantité anormale d'ADN et sont dits aneuploïdes, en opposition avec les tissus normaux diploïdes. La présence d'une telle aneuploïdie dans des conditions pré-cancéreuses pourrait précéder le cancer et être détectée dans les états dysplasiques. Les marqueurs moléculaires de pré-disposition ou de progression tumorale prennent actuellement toute leur place dans la période relative de « vide histologique » (52, 53, 54). Leur détection pourrait permettre une meilleur identification des sujets et des lésions à risque. Actuellement il semblerait que les substrats moléculaires impliqués dans la tumorogenèse soient les gènes qui régulent la prolifération et la différenciation cellulaires, c'est-à-dire les oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeur. Leurs sites chromosomiques sont connus. La perte du contrôle normal des mécanismes de prolifération cellulaire par emballement des oncogènes et/ou inactivation des gènes suppresseurs est alors responsable de la cancérisation: des surexpressions ou des mutations sont respectivement décrites sur ces deux types de gènes. Les mutations de l'oncogène Ki-ras (55) sont trouvées dans 50% des cancers rectocoliques sporadiques, 58% des adénomes supérieurs à 1 cm et 9% des adénomes inférieurs à 1 cm, leur fréquence et leur distribution apparaissent moins élevées dans les cancers développés sur RCUH (56). La PCRF, condition héréditaire évoluant inéluctablement vers le cancer colo-rectal, est caractérisée par des mutations sur un gène suppresseur de tumeur, APC, détectable dans environ 67% des polyposes. De telles mutations ont été également décrites dans les adénomes et les carcinomes sporadiques (54). La protéine 53 (p 53) comme la protéine du

rétinoblastome (prb) sont des produits de gènes suppresseurs de tumeur, elles ont une fonction dans la régulation de la croissance de la cellule normale. La perte et/ou la mutation des gènes correspondants aboutit à la synthèse d'une protéine mutée qui, perdant son rôle suppresseur de tumeur acquiert un rôle oncogène (cancer rectocolique, rétinoblastome, autre...). La détection de p 53 mutée, pourrait servir de marqueur à la progression tumorale. C'est la plus communément décrite en pathologie tumorale humaine, elle s'accumule dans les cellules tumorales, où on la détecte facilement par immunohistochimie contrairement à la forme native, de demivie très courte. La surexpression de la p 53 est trouvée dans 42 à 67% des cancers rectocoliques, 8% des adénomes alors qu'elle n'est pas détectée en muqueuse rectocolique normale (53, 57).

En muqueuse malpighienne infectée par l'HPV, les mécanismes par lesquels le virus contribue au développement des dysplasies et/ou des carcinomes ano-génitaux sont encore mal compris, toutefois l'action de plusieurs protéines virales telles E6 et E7 de l'HPV 16 apparaît indispensable à la transformation maligne. On suppose que l'intégration du génome viral à celui de la cellule détruit le contrôle normal de l'expression des gènes E6 et E7 : ceux-ci se lient respectivement à la p 53 et à la *prb* respectivement, ce qui inhiberait la fonction suppressive de ces gènes, provoquant ainsi la transformation maligne de la cellule (58, 59, 60).

Ces méthodes sont actuellement à l'étude, elles s'ordonnent dans un but diagnostique et pronostique pour aider à comprendre les moyens de prévenir ou de retarder la maladie mais n'ont pas d'application thérapeutique concevable dans l'immédiat.

Références

- 1. POTET F., BARGE J., « La dysplasie dans le tube digestif. », Ann. Pathol., 1991, 11, 3, 153-161.
- 2. VISSUZAINE C., DANNE O., JOUGLEN J., SOULLARD J., MIGNON M., « Les lésions histologiques du rectum restant après anastomose iléo-rectale pour RCUH. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1979, 3, 631-636.
- 3. POTET F., FLEJOU J.F., « Dysplasie épithéliale et cytométrie en flux. », *Ann. Gastroentérol. Hépatol.*, 1993, **29**, 113-122.
- 4. MORSON B.C., PANG L.S.C., « Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. », *Gut*, 1967, 8, 423-434.
- RIDDEL R.H., GOLDMAN H., RANSOHOFF D.F., APPELMAN H.D., FENOGLIO C.M., HAGITT R.C., et al., « Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with previsional clinical applications. », Hum. Path., 1983, 14, 931-968.
- 6. DIXON M.F., BROWN L.J.R., GILMOUR H.M., et al., « Observer variations in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. », Histopathology, 1990, 99, 1021-1031.
- LEIDENUS M., KELLOKUMPU I., HUSA A., et al., « Dysplasia and carcinoma in longstanding ulcerative colitis: an endoscopic and histological surveillance programme. », Gut, 1991, 32, 1521-1525.
- 8. MANNING A.P., BULGIM O.R., DIXON F., et al., « Screening by coloscopic epithelial dysplasia in inflammatory bowel disease. », Gut, 1987, 28, 1489-1494.
- MELVILLE D.M., JASS J.R., MORSON B., et al., « Observer study or the grading of dysplasia in ulcerative colitis: comparaison with clinical outcome. », Hum. Pathol., 1989, 20, 1008-1014.
- 10. BERNSTEIN C., SHANAHAN F., WEINSTEIN W.M., « Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopic in ulcerative colitis? », *The Lancet*, 1994, **343**, 71-74.
- 11. VILIEN M., JORGENSEN M.J., OOUYANG Q., et al., « Colonic epithelial dysplasia or carcinoma in a regional group or patients with ulcerative colitis or more than 15 years duration. », Journal of Internal Medicine, 1991, 230, 259-263.
- 12. GYDE S., « Screening for colorectal cancer in ulcerative colitis: dubious benefits and high costs. », *Gut*, 1990, **31**, 1089-1092.
- NUGENT W.F.W., HAGITT R.C., GILFIN P.A., « Cancer surveillance in ulcerative colitis. », Gastroenterology, 1991, 100, 1241-1248.

- 14. RANSOHOFF D., « Colon cancer in ulcerative colitis. », Gastroenterol., 1988, 95, 1089-1091.
- 15. LYNCH D.A.F., LOBO J., SOBOLA, et al., « Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. », Gut, 1993, 34, 1075-1080.
- BAKER W.N., GLASS R.E., RITCHIE J.K., AYLETT S.O., « Cancer of the rectum following colectomy and ileo-rectal anastomosis for ulcerative colitis. », Br. J. Surg., 1978, 65, 862-868.
- 17. GUNDFEST S.F., FAZIO V.W., WEISS R.A., « The risk of cancer following colectomy and ileo-anastomosis for extensive mucosal ulcerative colitis. », *Ann. Surg.*, 1981, 193, 9-14.
- 18. OAKLEY J.R., JAGELMAN D.G., FAZIO V.W., « Complications and quality of life after ileo-rectal anastomosis for ulcerative colitis. », Am. J. Surg., 1985, 149, 23-30.
- THOMAS D., FILIPE M.I., SMEDLEY F.H., « Dysplasia and carcinoma in the rectal pump of total colitis who have undergone colectomy and ileo-anastomosis. », Histopathology, 1989, 14, 289-298.
- NAVRATIL E., STETTLER CH., PAUL G., VILOTTE J., VISSUZAINE CH., MIGNON M., POTET F., « Assessment of mucosal mucins, dysplasia, DNA content and p53 protein expression in ulcerative colitis patients with colectomy and ileorectal anastomosis. », Scand. J. Gastroenterol. 1995, 30, 361-366.
- 21. POTET F., « Histopathologie du tube digestif. », Masson, Paris, 1987.
- 22. WINAVER S.J., ZAUBER A., O-BRIEN M.J., GAL TLIEB L.S., STERBERG S.S., STEWART E.T., *et al.*, « The National Polyp Study. Design, methods, and characteristics of patients with newly diagnosed polyps. », *Cancer*, 1992, **70**, 1236-1245.
- 23. JORGENSEN O.D., KRONBORG O., FENGER C., « The Funen Adenoma Follow-up Study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. », Scand. J. Gastroenterol., 1993, 28, 869-874.
- 24. MORSON B.C., BUSSEY H.J.R., « Histological typing of intestinal tumors. », *International Histological Classification of tumors*, n° 1 5, WHO, Geneva 1976.
- 25. PASCAL R.R., « Consistency in a terminology of colorectal dysplasia. », Hum. Pathol., 1988, 19, 1249-1250.
- 26. SIMONS B.D., MORRISON A.S., LEV R., VERHOEK-OFDAHL W., « Relationship of polyps to cancer of the Large Intestine. », Journal of the National Institute, 1992, 84, 962-966.
- 27. ATKIN W.S., MORSON B.C., CUZICKJ., « Long term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. », N. Engl. J. Med., 1992, 326, 658-662.
- 28. WINAVER S.J., ZAUBER A.G., O'BRIEN M.J., MAY-NAH H.O., GOTTLIEB L.S., STERBERG S.S., « Randomized comparaison of surveillance of intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. », N. Engl. J. Med., 1993, 328, 901-906.
- 29. WINAVER S.J., ZAUBER A.G., O'BRIEN M.J., MAY-NAH H.O., GOTTLIEB L.S., STERBERG S.S., « Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. », N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1977-1981.
- 30. BOND J.H, « Polyp Guideline: Diagnosis, Treatment, and surveillance for patients with nonfamilial colorectal polyps. », *Ann. Intern. Med.*, 1993, 836-843.
- 31. MUTO T., KAMIYA J., SAWADA T., « Small "Flat Adenoma" of the large bowel with special reference to its clinicopathologic fealures. », Dis. Colon Rectum, 1985, 28, 847-851.
- 32. WOLBER R.A., OWEN D.A., « Flat adenoma of the colon. », Hum. Pathol., 1991, 22, 70-74.
- 33. LYNCH H.T., SMYRK T.C., LAMSPA S.J., et al., « Flat adenoma in colon cancer prone-kindred. », JNCI, 1988, 4, 278-282.
- 34. BEDENNE L., FAIVRE J., BOUTRON M.C., PIARD F., CAWIN J.M., HILLON P., « Adenoma Carcinoma sequence or "de novo" carcinogenesis? A study of adenomatous remnants in a population-based series of large bowel cancers. », *Cancer*, 1992, **69**, 883-888.
- 35. SHU KURAMOTO, TAKESHI OOHARA., « Flat early cancers of the large intestine. », *Cancer*, 1989, **64**, 950-955.
- 36. SHU KURAMOTO, TAKESHI OOHARA, « Minute cancers arising de novo in the human large intestine. », *Cancer*, 1988, **61**, 829-834.
- 37. LOVE R.R., « Adenomas are precursor lesions for malignant growth in non polyposis hereditary carcinoma of the colon and rectum. », Surg. Gyn. Obst., 1986, 162, 8-12.
- 38. HIROYASU IISHI, MASAHARU TATSUTA, SHUSAKU TSUTSUI, et al., « Early depressed adenocarcinomas of the large intestine. », Cancer, 1992, 69, 2406-2410.

- CHARLOTTE F., POTET F., SALMON R., SASTRE X., GOTHEIL C., RODIER B., LASCAR G., « Carcinome intra-épithélial du canal anal. Étude pathogénique, à propos de 5 observations. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1990, 14, 224-229.
- 40. SURAWICZ C.M., KIRBY D., CRITCHLOW C., SAYER J., DUNPHY C., KIVIAT N., « Anal dysplasia in homosexual men: Role of anuscopy and biopsy. », *Gastroenterology*, 1993, 105, 658-658.
- 41. FOUST R.L., DEAN P.J., STOLERM.H., MOINUDDINS S., « Intra epithelial neoplasia of the canal anal in hemorroidal tissue. A study of 19 cases. », *Hum. Path.*, 1991, **22**, 528-534.
- 42. MUKADA T., SATO O., SASANO N., « Comparative studies on dysplasia of osophagial epithelium in for prefectives in Japon; with reference to risk of carcinoma. », J. Exp. Med. Tokoku, 1976, 119, 51-33.
- 43. FENGER C., « Anal neoplasia and its precursors : facts and controversies. », Seminars in Diagnostic Pathology, 1991, 83, 190-201.
- 44. FENGER C., « Intraepithelial neoplasia in the canal anal. », In: Gastrointestinal Pathology, G.T. WILLIAMS Ed., *Springer Verlag*, Berlin, 1990.
- 45. LAW C., MERIANOS A., THOMSON C., ROSE B., COSSART Y., GRACE J., « Manifestation of anogenital HPV infection in the male partners of women with anogenital warts and/or abnormal cervical smears. », *International Journal* of *AIDS*, 1991, 2, 188-194.
- 46. PALESFSKY J.M., HOLLY E.A., GONZALES J., LAMBOR N., HOLLANDER H., « Natural history of anal cytologic abnormalities and papilloma virus infection among homosexual men with group IV HIV disease. », Journal of Acquired Immune Deficiency Disease, 1992, 5, 1258-1265.
- 47. FEAZER I.H., MEDLEY G., CRAPPER R.M., BROWN T.C., MACKAY R., « Association between anorectal dysplasia, human papilloma virus and human immunodeficiency virus infection in homosexuel men. », *Lancet*, 1986, ii, 657-660.
- 48. NORFELDT D.W., PALEFSKY J.M., « Human papilloma virus associated anogenital neoplasia in persons with HIV infection. », In:
- 49. ANTI M., MARRA G., ARMELAO F., PERSECEPE A., et al., « Rectal epithelial cell proliferation patterns as a predictor or adenomatous colorectal polyp recurrence. », Gut, 1993, 34, 525-530.
- 50. RINALDI R., BEARZI I., SANTINELLI A., et al., « Quantitative study or the precancerous and malignant lesions in colorectal adenomas. », Path. Res. Prac., 1992, 188, 561-564.
- 51. MEIJER G.A., BAAK J.P.A., « Cylonuclear morphometry in the assessment of dysplasia in colorectal adenomatous polyps. », *Path. Res. Prac.*, 1992, **188**, 148-156.
- 52. MELING G.I., LOTHE R.A., BORRENSEN A.L., GRAVE C., et al., « Tumor Suppresor gene in Colorectal Carcinomas. 1- Genetic Alteration on Chromosome 17. 2- Relation to DNAploidy pattern and clinical variables. », Br. J. Cancer, 1993, 67, 88-98.
- 53. SCOTT N., QUIRKE P., « Molecular biology of colorectal neoplasia. », Gut, 1993, 289-292.
- 54. GRANDJOUAN S., HENRY I., KALASSOS A., « Approche moléculaire de gènes impliqués dans les tumeurs colo-rectales. », *Gastroentérol. Clin. Biol.*, 1991, 15, 34-38.
- 55. BELL S., SCOTT, CROSS D., et al., « Prognoslic value of p 53 overexpression and cKi-ras gene mutations in colorectal cancer. », Gastroenterology, 1993, 104, 57-64.
- 56. TAYLOR H.W., BOYLE M., SMITH S., BUSTIN S., et al., « Expression of p 53 in colorectal cancer and dysplasia complicating ulcerative colitis. », Br. J. Surg., 1993, 80, 442-444.
- 57. LAURENT-PUIG P., OLSHWANG S., DELATTRE O., et al., « Survival and acquired genetic alterations in colorectal cancer. », Gastroenterol, 1992, 102, 113-201.
- 58. SONNEX C., SCHOLEFIELD J.H., KOCSJAN G., KELLY C., WATRUP C., MENDEL A., et al., « Anal human papilloma virus infection : a comparative study or cytology, colposcopy and DNA hybridization as methods or detection. », Genitourin Med., 1991, 67, 21-25.
- 59. WALTS A.E., KOEFFLER H.P., SAID J.W., « Localisation or p53 protein and human papilloma virus in anogenital squamous lesions. Immunohistochemical and in situ hybridization studies in benign, dysplastic and malignant epithelia. », Hum. Pathol., 1993, 24, 1238-1272.
- 60. ZAKI S., JUD D., COFFIELD M., et al., « Human papilloma virus infection and anal carcinoma. Retrospective analysis by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. », Am. J. Pathol., 1992, 140, 1345-1455.

POLYPES ET TUMEURS DU RECTOSIGMOÏDE

VALLOT Thierry, MERROUCHE Mohamed, POSPAI Dan

Toute lésion macroscopique faisant saillie dans la muqueuse rectocolique est un polype. Les polypes néoplasiques épithéliaux sont essentiellement des adénomes. Leur prévalence augmente avec l'âge; la prédisposition familiale, des régimes pauvres en fibres favorisent leur survenue. En raison de leur dégénérescence, les polypes adénomateux doivent être détruits ou réséqués. Puisqu'ils sont asymptomatiques, ils doivent être décelés par des tests de dépistage. Les traitements endoscopiques sont simples, efficaces et peu coûteux; les complications (perforation, hémorragie, point de départ infectieux) sont rares et peuvent être évités en prenant les précautions d'usage (résécabilité, hémostase, valvulopathie, etc.). Le traitement chirurgical s'adresse aux échecs de l'endoscopie et aux polypes sessiles ou en nappe ou d'emblée au stade de carcinome incomplètement réséqué. Les polypes hyperplasiques isolés de Morson ne dégénèrent pas et ne nécessitent pas en soi un traitement agressif et l'utilité de la coloscopie totale chez un patient sans antécédent particulier et porteur d'un polype hyperplasique isolé du rectosigmoïde n'est pas démontré. Les tumeurs extra-épithéliales sont composées des tumeurs lymphoïdes bénignes, des tumeurs carcinoïdes, des lipomes, des léïomyomes, des haemangiomes, des schwanomes, des polypes hamartomateux. Les polypes inflammatoires se rencontrent dans les maladies inflammatoires (Crohn, RCH), les infections parasitaires, les réactions à corps étrangers. Beaucoup plus rarement, on peut découvrir une endométriose, une pneumatose kystique. A l'étage rectal, on note des lésions diverses telles que l'hamartome inversé (ulcère solitaire), le kyste entérogène, les polypes cloacogéniques inflammatoires isolément ou en association à un prolapsus rectal.

Définition et nature histologique des polypes du rectosigmoïde

On appelle polype toute lésion macroscopique réalisant une saillie pédiculée ou sessile de la muqueuse colique quelle qu'en soit la nature histologique. Seul l'examen anatomopathologique de la totalité du polype permet d'en préciser sa nature. La classification histologique des lésions et la fréquence respective de ces différents types sont rapportées dans les tableaux 1 et 2.

Polypes néoplasiques d'origine épithéliale

Les polypes néoplasiques d'origine épithéliale, ou adénomes, sont développés à partir des glandes mucipares de la muqueuse colique.

Données générales

Classification histologique:

La classification de l'O.M.S. de 1976 (116) reprise par la plupart des auteurs distingue, selon la part prise dans la structure du polype par les éléments de type villeux, 3 sous types :

- les adénomes tubulaires qui comportent moins de 25% d'éléments villeux;
- les adénomes tubulo-villeux qui comportent entre 26 et 75% d'éléments villeux;
- les adénomes villeux qui comportent plus de 75% d'éléments villeux (Fig. 1).

Les prévalences respectives de ces trois sous-types, observées dans différentes séries, sont rapportées dans le tableau 3.

Figure 1 Polype villeux

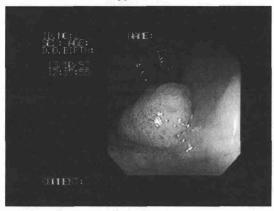


Tableau 1 Polypes rectocoliques : classification histologique

Туре	Dénomination						
,*	Épithéliale : adénome - tubuleux - Tubullo-villeux - Villeux						
Néoplasique	Tumeur extra-épithéliale - Carcinoïde - Lipome - Léiomyomes - Hémangiomes - Tumeur lymphoïdes						
Hamartomateux	Polype juvénile						
Inflammatoire	 - Pseudo-polype - Réaction granulomateuse sur infection spécifique - Amibiase, Schistosomiase - Réaction granulomateuse - Barytome, Oléomes 						
Inclassée	- Endométriose - Pneumatose kystique						
Hyperplasique							

Tableau 2 Fréquence des polypes rectocoliques selon la nature histologique

Auteurs	Nb de polypes	Adénomes %	Hyperplasiques %	Autres %
Grossman et coll. (68)	497	81	18	1
Kellokumpu et Husa (86)	389	79	16	5
O'Brien et coll. (128)	5066	67	11	22
Jass et coll. (83)	495	31	51	12

•		•			
Auteurs	Nb de polypes	Tubuleux %	Tubulo-villeux %	Villeux %	
Shinya et Wolff (164)	5786	64	26	10	
Deyhle (39)	581	69	15	16	
Jorgensen et coll. (85)	1042	72	26	2	
Gillespie et coll. (58)	1038	<i>7</i> 5	20	5	
Kellokumpu et Husa (86)	307	79	13	7	
Grepithe (65)	245	84	11	5	
O'Brien et coll. (128)	3371	87	8	4	
Williams et coll. (192)	242	96	3	0	
Jass et coll. (83)	154	97	3	1	

Tableau 3
Polypes rectocoliques adénomateux : fréquence de différents sous-types histologiques

Caractéristiques macroscopiques:

- Forme:

Deux tiers des polypes adénomateux sont pédiculés, un tiers sont sessiles. Les polypes se présentent plus rarement sous la forme de polypes plans (Fig. 2): petites surélévations de moins d'1 cm de diamètre plus rouges que la muqueuse avoisinante, à peine saillantes. Cet aspect tout à fait particulier est lié au fait que l'épaisseur de la muqueuse dysplasique ne dépasse pas deux fois l'épaisseur de la muqueuse normale avoisinante (119, 202). Ces polypes plans, décrits pour la première fois par Muto (119), représentent à peu près 10% des polypes découverts en endoscopie (3). Lynch et coll. (105) avaient noté dans une enquête familiale de cancers coliques, que ces polypes plans représentaient la forme la plus fréquente des polypes observés chez ces patients. Grandjouan et coll. (62) avaient retrouvé en relecture de prélèvements étagés sur des pièces de colectomie pour cancer colique familial, des adénomes plans multiples chez 11 des 17 patients; la présence de polypes associés au cancer n'était signalée sur le compte-rendu d'endoscopie pré-opératoire que 4 fois, ce qui souligne la difficulté de les retrouver par un examen endoscopique. Tous ces polypes plans étaient de taille inférieure à 5 mm, non saillants, intramuqueux. Wolber et coll. (202) retrouvaient 29 polypes plans sur 340 adénomes chez 210 patients. Sur les 18 patients qui avaient des polypes plans, 3 avaient une histoire familiale de cancer colique. Lanpsa et coll. (95) retrouvaient des polypes plans chez 12% des patients, sans antécédents particuliers, porteurs de polypes. La signification et l'évolution des polypes plans retrouvés au cours d'une coloscopie en-dehors d'un contexte de cancer colique familial doivent encore être précisées. On a récemment insisté sur le caractère particulièrement suspect des polypes plans lorsqu'ils étaient déprimés en leur centre (74, 111). Dans tous les cas, ils doivent être largement biopsies, et impliquent une enquête familiale, surtout si les lésions sont multiples.

Les polypes villeux sont sessiles dans près de 90% des cas selon certaines séries (12, 66). L'aspect caractéristique est celui d'une lésion sessile, de consistance molle, chevelue, comparée à un « chou-fleur » friable (66). Ils s'étendent parfois en nappe et leurs limites sont alors difficiles à préciser macroscopiquement (125); leur extension est dans ce cas souvent sous-estimée.

- Taille:

Les polypes adénomateux (Fig. 3) sont en moyenne de petite taille, inférieure à 1 cm dans la majorité des cas (Tab. 4). Les polypes de taille égale ou inférieure à 5 mm (« diminutive polyp ») représentent environ 30 à 40% des polypes. Ils correspondent dans 30 à 60% des cas à des polypes adénomateux (156). Les polypes de grande taille sont plus souvent multiples que les polypes de petites tailles. La taille moyenne des polypes ne varie pas avec l'âge. Les polypes villeux sont en moyenne plus

volumineux que les polypes tubuleux ou tubulo-villeux. Sur 216 tumeurs villeuses analysées, la taille moyenne était de 3,7 cm avec des extrêmes allant de 5 mm à 9 cm (66). Dans la série rapportée par Bacon et Eisenberg (12) portant sur 261 tumeurs villeuses, 25% des tumeurs occupaient moins du quart de la circonférence de l'intestin, 40% la moitié de la circonférence et 35% occupaient la totalité ou presque de la circonférence.



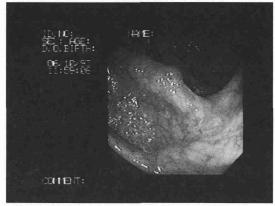


Figure 3
Polype adénomateux



Prévalence des adénomes :

La prévalence des adénomes est variable selon l'origine des données autopsiques (83, 137, 192) ou endoscopiques (58, 65). Indépendamment de l'origine des données, les taux varient en fonction de la taille minimale des polypes inclus. Les séries autopsiques fournissent généralement des chiffres plus élevés que les séries endoscopiques, peut-être à cause d'une recherche plus minutieuse des petites lésions et de la facilité avec laquelle les petits polypes peuvent être méconnus en endoscopie en fonction des conditions d'examen (35). La prévalence dépend de plusieurs facteurs.

				7	aille			
Nature	Auteur	Nombre	< 5 mm %	< 10 mm %	< 15 mm %	< 20 mm %	< 25 mm %	< 30 mm %
Adénome	O'Brien et coll. (128)	3358	38	74				
Adénome	Jass et coll. (83)	151	38	82				
Adénome	Williams et coll. (192)	242	43	87				
Adénome	Kellokumpu et Husa (86)	290	47	82		98		
Adénome	Grepithe (65)	217		62				
Adénome	Gillepsie et coll. (58)	1038		49		83		
Autres	7	25		84				
Adénome	Brajer (22)	702	\ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \ \	77	88	93	96	
Hyperpalsie	7	196		96	99	100		
Adénome	Fruhmorgen et Demling (55)	1020		51		89		98
Adénome	Deyhie (39)	580		47		78		
Adénome T TV	Potet et coll. (137)	587	31	66	85			

Tableau 4
Distribution des polypes rectocoliques : prévalence en fonction de la localisation

T: tubulleux, TV: tubulo-villeux.

- Influence de l'âge et du sexe :

La prévalence des polypes augmente avec l'âge (137). On peut trouver des polypes tubuleux dès l'âge de 13 ans en-dehors de tout contexte familial (66). L'âge du plus jeune patient porteur d'une lésion villeuse était de 22 ans (12). Dans la série autopsique de Potet *et coll*. (137) portant sur 522 cas, la prévalence des polypes était autour de 10% entre 40 et 49 ans, atteignait 20% entre 60 et 69 ans pour devenir stable ensuite. Dans la série de Jass *et coll*. (83) l'effet âge était moins significatif: la prévalence des adénomes entre 7 et 12% avant 50 ans demeurait entre 12 et 28% après 50 ans.

Les polypes adénomateux non villeux sont plus fréquents et apparaissent plus précocement chez l'homme que chez la femme (83, 137). Dans la série de Potet *et coll.* (137), le sexe-ratio était de deux hommes pour une femme. Entre 40-49 ans, la prévalence ne dépassait pas 5% chez la femme vs plus de 10% chez l'homme; entre 60 et 69 ans celle-ci était d'environ 15% chez la femme vs environ 25% chez l'homme. Les polypes villeux seraient par contre, un peu plus fréquents chez la femme (55%; 66).

— Facteurs génétiques :

La prédisposition familiale au cancer colo-rectal a été démontrée par de nombreuses études prospectives et rétrospectives (50). Hunt et coll. (82) estimaient que, dans une population d'âge compris entre 40 et 75 ans, 7% des sujets ont au moins un parent au premier degré porteur d'un cancer rectocolique. Lovett (101) estime que le risque de décès par cancer colo-rectal est multiplié par 3 avec un parent du premier degré de plus de 45 ans, par 4,2 avec un parent du premier degré et du second degré, par 5 un parent du premier degré de moins de 45 ans et par 8,3 avec deux parents du premier degré de plus de 45 ans. Rappelons également que chez les femmes traitées pour un cancer épidémiologiquement lié au cancer du côlon, le risque est multiplié par 2 après un cancer de l'ovaire, du corps de l'utérus ou après un cancer du sein diagnostiqué avant 45 ans (52). L'influence des antécédents familiaux sur la prévalence des adénomes est plus nuancée. La prévalence plus élevé des polypes chez les patients ayant un parent au premier degré (père, mère, frère, sœur) atteint d'un cancer rectocolique est observé par plusieurs auteurs (26, 154) mais pas par Grossman et Milos (67); par contre le risque relatif de polype augmente lorsqu'il existe au moins deux parents au premier degré atteints d'un cancer rectocolique (67). Le risque de trouver un polype adénomateux (19%) chez les parents d'un patient porteur d'un ou plusieurs polype est plus élevé que celui (12%) de trouver un polype chez un patient sans antécédent familial (26).

- Autres facteurs:

D'une facon générale, Hill et coll. (73) considèrent qu'il faut distinguer les facteurs qui induisent la formation des polypes, ceux qui agissent sur la croissance et ceux qui agissent sur la transformation maligne. L'influence des facteurs alimentaires et d'environnement apparaît liée au sexe (78, 115). Parmi les facteurs d'environnement, l'intoxication alcoolique est retrouvée de façon constante comme facteur associé à une plus grande prévalence des polypes adénomateux (123, 158). Sandler et coll. (158) notaient que l'ingestion d'une canette de bière au moins 4 fois par semaine multipliait par 4 le risque d'adénome chez l'homme. La richesse de l'alimentation en fibres, en légumes crucifères, serait un facteur diminuant la prévalence et la croissance des polypes (78). On a également signalé le rôle « protecteur » possible des régimes pauvres en graisses animales (50, 78, 115) ou riche en calcium (64). Les résultats des enquêtes concernant l'influence du tabagisme sont discordants (77, 158). Les polypes sont plus fréquents chez les patients porteurs d'un œsophage de Barrett (28, 153) ou atteints d'une cirrhose (123). Dans ce dernier cas, le facteur de risque cirrhose est indépendant du facteur alcool. La fréquence plus élevée des polypes après cholescystectomie est discutée (107).

Localisation:

- Distribution; Fréquence des polypes rectosigmoïdiens :

La distribution des polypes adénomateux telle qu'elle a été observée dans diverses séries est rapportée dans le tableau 5. On définit comme proximal tout polype qui siège entre le caecum et l'angle splénique et distal tout polype qui siège au-dessous de l'angle splénique. On estime entre 43 et 90% le pourcentage de polypes adénomateux localisés dans le côlon distal avec un taux médian autour de 60%. Le pourcentage de polype siégeant dans le rectum est compris entre 1% et 46% (médiane 13%). L'importance de ces variations s'explique probablement par la fréquence des examens rectoscopiques antérieurs avec exérèse de polypes. Certains auteurs soulignent la distribution parfois « régionale » des lésions avec récidive plus fréquente à proximité de la lésion initiale (27).

La distribution des polypes villeux est différente de celle des autres polypes adénomateux puisque selon les séries, 70 à 95% des tumeurs villeuses rectocoliques siègent dans le rectum ou le sigmoïde (Tab. 5). Dans l'étude de Pradel *et coll.* (139), 65% des lésions villeuses siégeraient à moins de 11 cm de la marge anale. Shinya et Wolff (164) dans une étude portant sur 7000 polypes soulignaient des faits un peu différents avec une tendance à la bipolarité de la distribution de ces lésions villeuses qui étaient localisées dans 18% des cas au niveau du côlon droit (164).

Tableau 5
Polypes rectocoliques : taille en fonction de leur nature

Nature	Auteurs	Nombre total	Rectum	Sigmoide	Côlon descendant	Angle gauche	Côlon tranverse	Angle droit	Côlon ascendant	Caecum	% polypes situés au- dessous l'angle gauche
Adé	Williams et coll (192)	242	13	17	12		36		17	5	43
Adé	Jass et coll (83)	151	16	27	18		14		25		61
Adé	O'Brien et coll. (128)	3371	8	34	14	4	10	5_	9	8	56
Adé	Grepithe (55)	410	27	10	39	13	0_	6	9	8	72
Adé	Gillepsie et coll (58)	1049	3	47	22	5	12	3	4	3	
Adé	Jorgensen et call (85)	1689	46	37	0	5					84
Adé	Nivatvongs et coll (125)	700	1	83	23	1	7	2	4	3	83
Adé	Brajer (22)	702	-11	36	15_	ō	17	0	12	10	61
Adé	Fruhmorge et Demling (55)	1280	24	46	11	3	3,6	3,9	3,7	1,6	83,7
Adé	Ellis et coll (48)	571	17	27	13		12		26	4	57
Adé	Pennazio et coll. (133)	586	14	20	16		22			27	50
Adé TV et T	Potet et coll (137)	_587	4	2	16	2,5	15,5	4	12	7,6	61
Adé T-TV	Grinnel et Lane (66)	1640	28	51	5,2	1,6	7,4	0,8	4,6	1	85,8
Ade V		216	43	27	5	3	9	2	6,3	5	78
Adé T		3725	5_	48	24		12		11		77
Adé TV	Shinya et Wolff (164)	1542	6	47	26		10		11		79
Adé V	<u> </u>	519	14	36	25	-	7		18		75
AdéV	Bacon et Eisenberg (12)	261	74	18	4		1,5		0,75	1	99

Adé: adénome; Tv: tubulo-villeux; V: villeux, T: tubuleux.

- Fréquence des polypes multiples et lésions associées :

Les polypes adénomateux sont multiples dans plus d'1/3 des cas. (Tab. 6). Par définition on parle de polypose lorsque le nombre de polypes dépasse 10; le nombre de polypes retrouvés dans les polyposes familiales dépasse souvent une centaine. Le sexe masculin et la présence synchrone d'un carcinome du côlon sont des facteurs associés à la présence de polypes multiples. Dans l'étude de Kellokumpu et Husa (86), la fréquence des polypes multiples, qui était en moyenne de 26%, atteignait 34% en cas de carcinome associé contre 17% dans les autres cas.

Les polypes villeux sont rarement associés à d'autres lésions villeuses; sur 216 lésions, 8 seulement s'accompagnaient d'une seconde tumeur villeuse; par contre, environ 30% étaient associés à des polypes adénomateux non villeux et 10% à un cancer (66). Bacon et Eisenberg (12) soulignaient la fréquence chez ces patients des cancers extracoliques associés (7 sur 261).

Tableau 6
Polypes adénomateux : fréquence des polypes multiples

		Prév	de polypes	<u>_</u> .					
Auteurs	Nb de	Nombre de polypes par patient							
	patients	1	2	3	4	5	>5		
Gillepsie et coll. (58)	620	65	18	8	5	2	3		
Grepithe(65)	252	65	18	7	7				
Jorgensen et coll. (85)	1042	66	18		6				
Naveau et coll. (123)	403	63	20	8	4	3	2		
Nivatvongs et coll. (125)	555	63	20	4	0	1	1		
O'Brien et coll. (128)	1867	79	15	9	4	2	3		

Polypes et dysplasie de haut grade :

Tout adénome est par définition une lésion dysplasique. Selon l'analyse histologique, on distingue plusieurs degrés de dysplasie. Compte-tenu des difficultés de différencier la dysplasie sévère du carcinome in situ, on regroupe sous l'appellation « dysplasie de haut grade », les dysplasies sévères et les carcinomes in situ que certains classaient dans les polypes malins (137). La filiation polype-cancer n'est plus discutée même si la proportion de cancer qui apparaît de novo est encore controversée, certaines études japonaises estimant à plus 80% ce taux (163), les séries européennes estimant ce taux autour de 10 à 20% (83). Le risque de dysplasie de haut grade est fonction de la taille de l'adénome d'une part et de l'importance de la part du composant villeux d'autre part. D'après l'étude nationale américaine (National Polyp Study) portant sur 3371 adénomes, en comparaison avec les polypes de taille inférieure à 5 mm, l'Odds-Ratio pour le risque de dysplasie de haut grade passait de 3,3 pour les polypes de taille comprise entre 0,6 et 1 cm, à 7,7 pour les polypes de taille supérieure à 1 cm (128). A taille égale, le risque de dysplasie de haut grade était, dans cette étude, 8 fois plus élevé pour les polypes villeux que pour les polypes tubuleux. L'influence de la taille et de l'importance du composant villeux pour le risque de dysplasie sévère est retrouvée par la plupart des auteurs (83, 85, 137, 164). L'augmentation du risque de dysplasie de haut grade, dans les adénomes situés au-delà de l'angle splénique observée par certains, serait en fait liée à leur plus grande taille et à la plus grande proportion d'éléments villeux de ces polypes et non à leur localisation. Il est également plus fréquent de retrouver une dysplasie de haut grade lorsque les polypes sont multiples du fait de leur plus grande taille. Le risque de dysplasie de haut grade augmente légèrement avec l'âge (Odds-Ratio : 1,8 après 60 ans). La fréquence plus élevée de dysplasie observée chez la femme rapportée par certains n'est pas notée par d'autres (83). Rappelons enfin la fréquence élevée des dysplasies de haut grade au sein des

polypes plans signalée par plusieurs auteurs (4, 62, 202). Sur 33 polypes plans de moins de 1 cm de diamètre, Muto *et coll*. (119) retrouvaient une dysplasie sévère dans 42% des cas en moyenne. Ce taux passait de 25%, pour les polypes de taille jusqu'à 4 mm, à plus de 80% pour les polypes de 9 à 10 mm. Ce risque serait plus élevé au sein des polypes plans déprimés (74, 111).

Polypes et cancer invasif:

On parle de cancer invasif lorsqu'il y a franchissement de la muscularis mucosae par le tissu tumoral. Le polype cancéreux se distingue du cancer polypoïde par le fait qu'on y retrouve des éléments bénins alors que dans le cancer polypoïde tout le polype est occupé par la prolifération maligne. Globalement la prévalence du cancer dans les polypes est comprise entre 0,2 et 8,3% selon les séries (34, 66). La prévalence du cancer invasif sur 1856 polypes adénomateux analysés, était voisine de 6% (66). Elle est corrélée à la taille et à la nature histologique du polype. Dans l'étude de Grinnel et Lane (66), la prévalence passait de 0,6% pour les polypes adénomateux qui ont un diamètre de moins de 0,6 cm, à 4,7% pour ceux qui ont un diamètre entre 1 et 1,9 cm, à 9,1% pour ceux qui ont un diamètre entre 2 et 2,4 cm et à 13,8% pour ceux qui ont un diamètre supérieur à 2,5 cm. Dans une revue de la littérature Pennazio et coll. (133) notaient que 2% des cancers invasifs étaient détectés dans des polypes de taille inférieure à 5 mm, et que 3,6 à 8,9% des cancers invasifs étaient détectés dans des lésions de taille inférieure à 1,5 cm. La nature histologique est aussi un facteur important puisque la prévalence du cancer invasif, en moyenne de 2,9% pour les polypes tubulaires, atteignait 32% pour les polypes villeux. La prévalence des foyers carcinomateux dans les tumeurs villeuses, est, dans les séries publiées, comprise entre 6 et 75% (Tab.7). Le taux dépend des critères adoptés par les auteurs pour définir la malignité (cancer in situ, cancer invasif) mais aussi du nombre de recoupes faites dans la tumeur. Il est évident que dans les grosses tumeurs, un foyer carcinomateux peut facilement être méconnu si les recoupes sont peu nombreuses (61).

Tableau 7
Tumeur villeuse : fréquence des lésions malignes

AUTEURS	Nb Lésions	Taille des lésions	Cancer invasif (%)	Dysplasie de haut grade (%)
PRADEL et coll. (139)	163	_	2,5	12,1
QUAN et CASTRO (142)	215	<u> </u>	23,6	19,7
POTET et coll. (137)	85	<u> </u>	31,8	_
GRINNEL et LANE (66)	216	_	31,8	_
O'BRIEN et coll. (128)	159	! —	NP	31
	5 34	< 5 mm 6-10 mm	NP NP	8,1 <i>2</i> 7
	120	> 10 mm	NP	62,7
GILLESPIE et coll. (58)	50		18	
, ,	7	< 10 mm	0	
	22	10-20 mm	4,5	-
	21	> 20 mm	38	_
BACON et EISENBERG (12)	222	<u> </u>	30,2	17
DEYHLE (39)	93	_	11	9,7

N.P.: non précisé.

Adénopathies métastatiques :

La fréquence des adénopathies métastatiques associées aux polypes avec cancer invasif varie d'une étude à l'autre (Tab. 8). L'atteinte ganglionnaire peut être découverte seulement dans les mois suivant l'exérèse lorsque celle-ci n'a pas été chirurgicale et apparaître en-dehors de toute récidive locale. En cas de lésion villeuse, la fréquence estimée chez les patients opérés était comprise entre 25 et 43% selon les études.

Tableau 8
Prévalence des métastases ganglionnaires chez les patients porteurs d'un polype dégénéré
(Cancer Invasif)

Auteurs	Nb patients avec polype + K invasif	Nb patients opérés	Métastase ganglionnaire chez les patients opérés (%)
SOUTHWOOD et coll. (61)	21 (V)	12	3 (25%)
GRINNEL et LANE (66)	52 (V)	52	15 (29%)
GRINNEL et LANE (66)	27 (TV; T)	27	1 (4%)
ENTERLINE et coll. (61)	45 (V)	30	13 (43%)
ENTERLINE et coll. (61)	61 (TV; T)	ଖ	0 (0%)
COLACCHIO et coll. (33)	39	24	6 (25%)
D'après 33	33	11	0
D'après 33	18	9	1 (11%)
D'après 33	28	23	1 (4%)
NINATVONGS et coll. (125)	16	3	1 (33%)

Nb: nombre; K: cancer; TV: tubulo-villeux; T: tubuleux; V: villeux.

Évolution naturelle des polypes adénomateux

L'évolution naturelle des polypes adénomateux est difficile à préciser puisque tout polype découvert est maintenant réséqué. Quelques études anciennes permettent d'apporter un début de réponse à cette question. Hoff et coll. (78), qui étudiaient l'influence de l'alimentation sur la croissance du volume des polypes de taille initiale < 5 mm, notaient, après deux ans de suivi, une augmentation du volume des polypes chez 50% des patients. L'augmentation de volume était inversement proportionnelle à la quantité de fibres ingérées. Dans une étude de la Mayo Clinic, concernant l'évolution naturelle de polypes d'au moins 1 cm, diagnostiqués radiologiquement, Styker et coll. (172) ont montré, par mesures radiologiques répétées du diamètre des lésions, que 37% des polypes augmentaient de taille sur une période d'environ 5 ans et que le risque de développer un cancer au niveau des polypes était d'environ 2,5% à 5 ans, 8% à 10 ans et de 24% à 20 ans. En tenant compte de la prévalence des polypes dans la population générale qui est d'environ 25%, du taux de mortalité par cancer colo-rectal (2,5%), Williams estime que 10% environ des polypes adénomateux évolueront vers un cancer (193). D'autres estimations suggèrent que l'incidence annuelle du cancer chez un patient porteur de polype rectocolique est de 0,25%, qu'elle s'élève à 3% pour ceux porteurs d'un adénome de 1 cm ou plus et à 37% en cas de dysplasie sévère (47). Si à partir de l'US National Polyp Study, l'on compare la moyenne d'âge des patients sans polype (57 ans) avec celle des patients qui ont un polype (60 ans) ou un cancer du côlon (67 ans) on peut estimer que le délai moyen entre l'apparition d'un polype et sa transformation maligne éventuelle est de 7 ans (193).

Circonstances de découverte

Campagne de dépistage :

Plusieurs séries font état de la prévalence des polypes rectosigmoïdiens lors des campagnes de dépistage. Les populations étudiées sont hétérogènes quant à l'existence ou non de symptômes, d'examen antérieur positif ou négatif, ou d'antécédents familiaux de tumeur rectocolique. La prévalence des lésions découvertes est évidemment fonction de l'appareil utilisé. Utilisant un rectosigmoïdoscope rigide, la prévalence des polypes découverts dans une population asymptomatique d'âge supérieur à 40 ans est comprise entre 4,7 et 9,7% (196). Dans une série de 14 059 personnes, 2 363 polypes étaient découverts par la rectosigmoïdoscopie dans une limite de 25 cm. Presque la moitié des 2363 polypes vus en rectoscopie était de moins de 3 mm de diamètre. Avec la rectosigmoïdoscopie souple de 60 cm le taux moyen de cancers découverts dans une population asymptomatique âgée de plus de 50 ans est autour de 0,2% et le taux de polypes adénomateux autour de 11%. La prévalence des polypes lors d'un deuxième examen après un premier examen de dépistage négatif varie en fonction du délai écoulé entre les deux examens. Riff et coll. rapportent un taux de 3,9% de polype 1 an après une premier examen négatif; ce taux s'abaisse à 2,1% après deux examens négatifs. Rex et coll. (147) retrouvent des taux voisins (6%) trois ans en moyenne après un premier examen négatif dans une population âgée de plus de 50 ans sans facteur de risque particulier. Aucune lésion significative (polype de taille > à 1 cm ou cancer invasif ou polype contenant une dysplasie sévère) n'était retrouvée. Le taux était plus élevé chez les patients âgés de plus de 60 ans (10%) que chez les patients âgés de moins de 60 ans (3%; 147).

La recherche de la présence occulte de sang dans les selles par différents tests type Hemoccult, est proposée comme premier test dans certaines campagnes de dépistage (13, 45, 52). Les pourcentages des patients qui répondent et qui acceptent de se soumettre à des examens complémentaires sont très variables d'un pays à l'autre et étroitement dépendants de la façon dont la campagne est menée. Les taux de renvoi de l'Hémoccult varie entre 15 et 98%, et se situent généralement autour de 50% (169). Les taux de positivité de l'Hémoccult sont compris entre 1,8 et 6% suivant les techniques utilisées; on estime que 5 à 10% des patients avec Hémoccult positif ont un cancer rectocolique (169). Dans le programme du centre anticancéreux du Sloan Kettering Memorial, chez les patients qui avaient un Hémoccult positif et qui ont eu une rectosigmoïdoscopie, la prévalence des polypes était de 36% et celle du cancer atteignait 12%. Dans une étude de Rex et coll. 23% des patients qui avaient un Hémoccult positif avaient un polype adénomateux en rectosigmoïdoscopie (144).

Un hémoccult négatif n'exclut pas la présence de polype. On estime qu'un Hémoccult négatif méconnaît environ 25% à 50% (5) des cancers rectocoliques et plus de 75% des polypes détectés par la sigmoïdoscopie. Sur 482 patients d'âge compris entre 50 et 75 ans, sans facteur de risque, asymptomatiques et ayant un Hémoccult négatif, explorés par coloscopie 12% étaient porteurs d'un adénome distal, 9,3% étaient porteurs d'un polype hyperplasique isolé et 0,4% d'un cancer distal (144). Des résultats comparables sont observés dans l'étude de Verma et coll. (181). La place de l'hémoccult dans la prévention et le dépistage précoce du cancer rectocolique est encore en cours d'évaluation.

Symptômes cliniques:

La valeur prédictive des symptômes pour le diagnostic de polype est naturellement faible et la plupart des symptômes motivant l'exploration sont sans rapport avec les lésions découvertes qu'il s'agisse de douleurs abdominales ou de troubles du transit. La découverte de polype distal est plus fréquente chez les patients qui ont des rectorragies (65). Les saignements sont d'autant plus suspects qu'ils sont associés à l'émission de glaires et qu'ils surviennent en l'absence de toute lésion anale. Pour saigner, le polype doit atteindre une taille suffisante, être pédiculé ou suffisamment bas situé. Il est clair aussi que la plupart des polypes découverts à l'occasion de rectorragies ne sont pas responsables du saignement, la découverte du polype n'étant qu'une découverte « heureuse ». Le simple toucher rectal peut parfois percevoir un

polype; le caractère mobile des polypes pédiculés ne devra pas être confondu avec celui d'une matière fécale.

L'expression clinique des tumeurs villeuses présente quelques spécificités. Les émissions muco-glaireuses constituent le signe d'appel le plus caractéristique des lésions villeuses rectales. Elles sont évacuées au cours des selles, mais souvent endehors des selles; d'autres signes sont également rencontrés faux besoins, ténesmes, épreintes. Plus de 8% des tumeurs villeuses sont latentes. Environ 2% des tumeurs villeuses sont hypersécrétantes. L'évacuation de mucus peut-être profuse entraînant une diarrhée parfois sanglante avec altération de l'état général et anémie. Dans quelques cas, elle conduit à une déplétion sévère hydro-électrolytique avec déshydratation, insuffisance rénale et acidose métabolique. Shnitka et coll. (166) ont signalé 16 cas en 1961 dans la littérature et ajoutent deux cas dans leur propre série. Neuf des 18 patients rapportés dans ce travail étaient moribonds au moment de leur hospitalisation; le volume des émissions glaireuses était compris entre 375 et 3 400 ml par jour; des pertes de l'ordre de 2 à 3 litres étaient fréquentes. Les concentrations en sodium et en chlore de ces émissions étaient peu différentes de celles du plasma, mais les concentrations en potassium étaient 4 à 20 fois supérieures enfraînant une hypokaliémie. Quinze des 18 patients ont été opérés, dans les trois cas où le diagnostic n'était pas fait, l'évolution fut rapidement fatale. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette diarrhée profuse de mucus. L'hypersécrétion de sodium et d'eau serait plus liée à une altération du fonctionnement des cellules qu'à une augmentation de la surface épithéliale (61).

Explorations complémentaires : valeur diagnostique

La région rectosigmoïdienne peut-être explorée soit par opacification du côlon (lavement baryté essentiellement en double contraste), soit par endoscopie.

Le lavement baryté:

Le lavement baryté simple contraste, compte-tenu de sa faible sensibilité pour les lésions de petite taille, est pratiquement abandonné pour la recherche de lésion tumorale du côlon au profit du Lavement Baryté Double Contraste (LBDC; 188). Rappelons que la sensibilité du LB pour le diagnostic des polypes de plus de 1 cm est estimée à 77% et à environ 18% pour les polypes de moins de 1 cm (194). Le LBDC est encore proposé en complément de la rectoscopie rigide ou de la rectosigmoïdoscopie pour le diagnostic de lésion tumorale rectocolique (45). Dans une étude de Williams et coll. (194) portant sur 330 patients qui acceptèrent de subir une rectosigmoïdoscopie au tube rigide, une fibro-rectosigmoïdoscopie, une coloscopie et un lavement en double contraste, les auteurs ont pu comparer la valeur diagnostique des différentes investigations. Sur les 63 lésions d'une taille supérieure à 7 mm, 5 n'étaient pas vues en coloscopie, mais vues sur le lavement baryté. Aucune de ces lésions ne siégeait dans le rectosigmoïde. Par contre, 17 lésions de plus de 7 mm qui n'étaient pas vues sur le lavement en double contraste étaient retrouvées par la coloscopie. Huit de ces lésions siégeaient au niveau du haut rectum ou du sigmoïde, dans un cas il existait un cancer. Ceci conduit à estimer une sensibilité du LBDC pour les polypes de plus de 7 mm à 71% versus 92% pour l'endoscopie. La supériorité de l'endoscopie par rapport au LBDC pour l'exploration du sigmoïde, avait déjà été soulignée par d'autres auteurs, en particulier lorsqu'il existe une diverticulose (20, 79 126). Dans l'étude de Boulos et coll. (20) portant sur 65 patients porteurs d'une diverticulose sigmoïdienne, il y avait 10 faux positifs pour le diagnostic de polype sigmoïdien et 11 faux négatifs. Pour ce qui concerne l'exploration du rectum Laufer *et* coll. (95bis) rappellent que le LBDC peut parfois découvrir des lésions non vues en endoscopie car masquées derrière une valvule de Houston ou juste derrière la charnière rectosigmoïdienne. Ce ne sont pas des lésions impossibles à voir en endoscopie mais des lésions qui peuvent être facilement méconnues par un examen trop rapide.

L'endoscopie:

Il est évident que le nombre de polypes reconnus par l'endoscopie est fonction du champ d'exploration. La rectosigmoïdoscopie rigide explore une distance moyenne de 15 à 18 cm de l'anus.

Dans l'étude de Williams (194) toutes les lésions découvertes en rectoscopie étaient retrouvées au cours d'une fibro-sigmoïdoscopie; à l'inverse des petites lésions de 5-7 mm découvertes en fibro-sigmoïdoscopie n'étaient pas trouvées en rectoscopie rigide. Il est difficile de se faire une idée précise sur la sensibilité exacte de la rectoscopie rigide. On peut néanmoins noter dans l'étude de Atkin et coll. (8) que 3 cancers du rectum sur 25 se sont développés dans les deux ans suivant une première rectoscopie considérée comme négative, suggérant la possibilité de faux-négatifs. Rien ne permet de dire que la rectosigmoïdoscopie au tube rigide a pour l'exploration du rectum, une sensibilité supérieure à celle d'une fibro-rectosigmoïdoscopie correctement réalisée. La rectosigmoïdoscopie au tube souple a été largement développée ces dernières années, notamment aux États-Unis où elle est recommandée pour le dépistage du cancer rectosigmoïdien dans les populations asymptomatiques à bas risque. Elle permet de découvrir 3 à 4 fois plus de polypes que la simple rectoscopie (17, 200). Le champ d'exploration du rectosigmoïdoscope souple est peu influencé par sa longueur (60 ou 30 cm). Les sigmoïdoscopes de 12 mm de diamètre ne sont pas mieux tolérés et couvrent un champ plus court que les sigmoïdoscopes de 16 mm de diamètre (71). La région colique atteinte par ce type d'appareil est très variable. Avec les appareils de 60 cm de long et de 16 mm de diamètre, la possibilité d'introduire la totalité de la longueur du tube, est comprise entre 32 et 50% des cas suivant les études (84). Il n'est pas évident que les variations observées dépendent de la position du patient durant l'examen (position genu pectorale ou décubitus latéral gauche). L'impossibilité d'introduire totalement l'appareil est liée à une angulation dans environ 10% des cas et à la douleur dans 30% des cas (71). Dans une étude scandinave, la totalité du sigmoïdoscope pouvait être introduite chez plus de 75% des patients. Dans l'ensemble on estime que le sigmoïde est exploré dans 62 à 66% des cas, que le côlon gauche est atteint dans 76 à 85% des cas. Auslander et Shapiro (11) ont montré qu'après insertion d'un appareil de 60 cm, son extrémité atteignait la partie moyenne du sigmoïde dans 25% des cas, la jonction sigmoïde-côlon descendant dans 35%, le côlon descendant dans 20% des cas et l'angle splénique dans 20% des cas. Avec un appareil de 12 mm l'angle splénique n'était atteint que dans 8% des cas (71). Le repérage de la profondeur atteinte était correct dans 54% des cas, sous-estimé dans 8% des cas et surestimé dans 38% des cas. La fibro-rectosigmoïdoscopie est un examen simple qui ne prend pas plus de 7 à 15 minutes après préparation simple par l'administration d'un ou deux lavements moins de deux heures avant l'examen (4, 84, 94).

L'endosonographie ou l'échoendoscopie (EES) :

L'endosonographie permet avec des sondes de 7,5 et 12 MHz d'analyser les différentes couches de la paroi digestive et les organes immédiatement adjacents sur une profondeur de champ de 6 à 8 cm. L'échographie endo-rectale peut être réalisée sans anesthésie à l'aveugle avec des sondes rigides ou sous contrôle de la vue avec les écho-fibroscopes à vision axiale (écho-côlonoscope Olympus CF UM 20) ou à vision oblique antérieure (Olympus, GIF UM 3). On peut ainsi visualiser l'envahissement en profondeur des lésions, détecter une éventuelle extension ganglionnaire, détecter une récidive intrapariétale ou péri-anastomotique et localiser les tumeurs sous-muqueuses. L'aspect échoendoscopique de la paroi digestive permet de distinguer cinq couches d'échogénicité différente (72; Fig. 1). La muscularis mucosae qui marque histologiquement la limite entre la muqueuse et la sous-muqueuse n'est pas visible en échoendoscopie avec les sondes de 12 MHz. Les mini-sondes échographiques, utilisant des fréquences de 20 MHz, peuvent apprécier avec exactitude la localisation muqueuse ou l'envahissement de la sous-muqueuse, mais ne sont pas d'usage courant actuellement. Une tumeur n'est visible que lorsqu'elle dépasse 1 à 2 mm d'épaisseur. Les tumeurs sont classées UT1 (localisées à la muqueuse ou à la sous-muqueuse) lorsqu'il persiste la 3ème couche hyperéchogène entre la tumeur et la musculeuse (80).

La distinction formelle entre les tumeurs ayant envahi la sous-muqueuse (cancer invasif) et les tumeurs localisées à la muqueuse n'est donc pas possible avec les sondes actuellement disponibles. Les tumeurs sont classées UT2 (ayant une extension à la musculeuse) lorsqu'elles ont rompu la 3ème couche et lorsqu'il persiste la cinquième échographique à la périphérie. Les tumeurs sont classées UT3 (c'est-à-dire dépassant la séreuse) lorsqu'elles ont rompu la 5ème couche. La valeur informationnelle (sensibilité, spécificité) de cette technique pour l'exploration des lésions villeuses du rectum est encore en cours d'évaluation. Pour le bilan pré-thérapeutique des tumeurs sans signe histologique de malignité, l'échoendoscopie permet de reconnaître un envahissement en profondeur dans 4 à 16% (80, 112, 150). Il existe cependant des faux négatifs: tumeurs classées UT1 alors qu'elles envahissent la musculeuse (2 cas sur 49) et surtout des faux positifs qui surestiment l'envahissement (8 cas sur 17; 80). Ces faux positifs surviennent dans $\hat{7}/8$ cas chez des patients qui avaient eu, dans les 6 semaines précédentes, un traitement local (80). Hulsmans et coll. (80) soulignent aussi la difficulté d'interprétation lorsqu'il s'agit de petites lésions qui se situent à la jonction ano-rectale en particulier à la face postérieure (la sonde rigide est alors préférable), lorsque la compression par le ballonnet trop gonflé est trop importante ou lorsque la tumeur présente une épaisse lobulation endoluminale. Maunoury et coll. (112) considéraient que dans 28% des cas, il n'était pas possible d'évaluer avec précision la profondeur de la pénétration tumorale. L'EES ne peut prétendre pour les tumeurs classées UT1 affirmer s'il y a ou non franchissement de la muscularis mucosae qui définit la malignité. Sur 22 tumeurs villeuses considérées comme bénignes après endoscopie et biopsies et classées UT1 en échoendoscopie, l'examen anatomopathologique de la pièce de résection retrouvait dans 9 cas un envahissement de la sous-muqueuse (150). Néanmoins, l'intérêt des cette technique est d'apporter un classement plus précis des lésions villeuses, la question essentielle reste de savoir dans quelle mesure une tumeur classée UT1 peut être raisonnablement traitée par voie endoscopique. La sensibilité pour le diagnostic d'envahissement ganglionnaire est voisine de 75%, avec une spécificité de 85% (38). L'infiltration de la graisse périrectale est appréciée avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 70% (37).

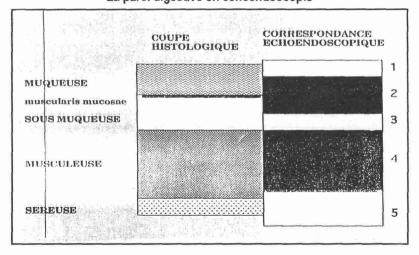


Figure 4
La paroi digestive en échoendoscopie

Diagnostic histologique des polypes

L'analyse histologique du polype est déterminante pour guider dans certains cas la décision d'investigation plus complète, le traitement et les modalités de surveillance. L'endoscopiste doit toujours pour l'anatomopathologiste :

- Préciser le siège de la lésion, son caractère sessile ou pédiculé, la longueur du pédicule.
- Identifier le pied du pédicule (fils de suture ou tatouage) des polypes pédiculés avant leur fixation.
- Marquer si besoin la zone d'exérèse à l'encre de Chine sur les quatre quadrants pour faciliter le repérage de la cicatrice lors de la surveillance ultérieure ou de la lésion si une exérèse chirurgicale complémentaire est nécessaire (82).

Quand un foyer de dégénérescence apparaît dans un polype, il est initialement confiné dans une partie de la lésion. La vraisemblance pour qu'il y ait un cancer invasif dans une série de biopsies négatives sera d'autant plus grande que le polype est plus gros, qu'il s'agit d'une lésion villeuse et que les biopsies sont moins nombreuses. On estime que 30% environ des tumeurs villeuses, chez lesquelles l'endobiopsie concluait à la bénignité, se sont avérées malignes à l'examen anatomo-pathologique de la pièce de résection (176). Une étude de Chiu (31) fait état de résultats beaucoup plus optimistes puisque le diagnostic histologique était correct dans 97% des cas.

Indication d'une exploration complète du côlon après découverte d'un polype adénomateux au cours d'une rectosigmoïdoscopie

La diffusion en particulier aux États-Unis, de la rectosigmoïdoscopie comme examen de dépistage et de prévention des tumeurs rectocoliques chez les patients sans facteur de risque de cancer colo-rectal, soulève la question de savoir s'il faut ou non recommander une exploration complète du côlon lorsqu'un polype adénomateux est découvert en rectosigmoïdoscopie. D'après une méta-analyse regroupant 7 études, les patients qui ont un polyadénome rectosigmoïdien ont 4 (179) à 5 fois (159) plus de risque d'avoir un polype adénomateux sur le côlon proximal que les patients qui ont une rectosigmoïdoscopie normale (Odds-ratio: 3,92; IC 95%: 2,72-5,66 [179]). Dans une étude prospective chez des patients asymptomatiques d'âge compris entre 50 et 75 ans sans facteur de risque particulier et Hémoccult négatif, la prévalence d'un polyadénome isolé du côlon droit (38%), synchrone d'un polype adénomateux du côlon distal, est supérieure à celle (15%) observée chez des patients qui n'ont aucune lésion distale; le risque relatif de polype adénomateux proximal chez ces patients porteurs d'un polype adénomateux distal était de 2,47 (IC 95% : 1,66-3,6; [145]). Toutefois, il est maintenant bien admis que le fait de retrouver un polype n'est pas en soi un élément suffisant pour juger du risque de cancer. La question est donc de savoir quand une exploration complète peut prétendre diminuer le risque de cancer colique (161). Un premier élément de réponse est apporté par l'étude cas-témoins de Atkin *et* coll. (8) qui ont évalué le risque de cancer rectocolique en fonction de la nature des lésions découvertes au niveau rectosigmoïdien (aucun des patients n'avaient eu d'exploration complète du côlon) : après l'exérèse d'un polype tubuleux rectosigmoïdien de moins de 10 mm le risque de développer un cancer rectocolique n'était pas plus élevé que lorsqu'il n'y avait aucune lésion. Par contre, lorsque les polypes étaient de taille supérieure à 1 cm, de nature villeuse quelle que soit leur taille, lorsqu'il y avait des polypes multiples, le risque de cancer rectocolique était plus élevé que celui d'une population témoin sans polype.

Plusieurs études ont tenté de préciser ce que l'on pouvait attendre d'une exploration complète en fonction :

- de la nature et du nombre de lésions dans le côlon distal (index lésionnel);
- du contexte dans lequel l'examen était pratiqué (manifestations cliniques, résultats de l'Hémoccult, antécédents personnels ou familiaux de tumeur rectocolique, de la pratique d'examens antérieurs et de leur ancienneté).

Les études récentes ont de plus porté une attention toute particulière à la nature et la taille des lésions proximales détectées dans ces conditions, jugeant comme lésion « significative », en terme de risque de cancer, uniquement les polypes adénomateux de taille égale ou supérieure à 1 cm ou ceux avec dysplasie de haut grade ou cancer invasif (145, 198, 204). Chez des patients porteurs de polypes de taille égale ou inférieure à 5 mm au niveau du rectosigmoïde un polype adénomateux proximal est retrouvé dans 25 à 40% des cas (Tab. 9). Tripp et coll. (178) ne trouvaient aucune lésion proximale « significative » chez les patients qui avaient un polype tubuleux inférieur à 5 mm au niveau rectosigmoïdien (178). Zarchy et Eershoff (204) estimaient que 1% des patients asymptomatiques, qui avaient au niveau rectosigmoïdien un polype tubuleux de moins de 1 cm, étaient porteurs d'un polype proximal de taille supérieur à 1 cm. En contraste, ce taux atteignait 12% en cas de lésion plus sévère au niveau rectosigmoïdien. La présence de rectorragies ou de symptômes n'était pas associée à un risque plus élevé de retrouver des lésions distales significatives; par contre, l'âge supérieur à 60 ans, et surtout le sexe féminin, étaient associés à un risque plus élevé (204). Grossman et coll. (68) observaient chez 3% des patients porteurs d'un polype rectosigmoïdien tubuleux de taille inférieure à 1 cm, qui n'avaient aucun antécédent familial de cancer rectocolique au premier degré, des lésions significatives proximales. Ellis et coll. (48) ne retrouvaient aucune relation entre la taille du polype retrouvé dans le sigmoïde et la prévalence des polypes adénomateux dans le côlon proximal. Par contre, ils notaient que la fréquence des polypes proximaux passait de 32%, s'il n'y avait qu'un polype distal, à 67% si 2 polypes étaient retrouvés et à 83% si 3 polypes étaient retrouvés (48). Toutes ces études se rejoignent pour conclure qu'il existe une relation entre l'index lésionnel des lésions trouvées dans le côlon distal et l'index lésionnel des lésions trouvées dans le côlon proximal. L'index lésionnel rectosigmoïdien et le contexte familial de tumeur rectocolique, chez les parents au premier degré, sont donc des éléments déterminant l'indication d'une exploration complète du côlon après une sigmoïdoscopie. Si la nécessité de pratiquer une exploration complète du côlon pour la recherche de polype chez les patients à haut risque de cancer rectocolique ou présentant des signes d'appels intestinaux n'est pas discutée, certains auteurs (8, 68, 143, 161, 204) estiment maintenant qu'il n'y a pas lieu de proposer une exploration complète du côlon, chez les patients porteurs d'un polype tubuleux sigmoïdien de taille inférieure à 1 cm, et une stratégie de surveillance différente de celle proposée pour les patients qui n'ont pas de polype rectosigmoïdien et pas de risque particulier de cancer rectocolique. Ils considèrent la coloscopie totale inutile et trop coûteuse dans une stratégie de dépistage de masse. Si cette attitude était adoptée, elle réduirait la proportion de coloscopies nécessaires de 10% à 3 ou 4% (161). Cette attitude n'est cependant pas partagée par tous, certains recommandant la pratique systématique d'une exploration du côlon quel que soit l'index lésionnel (7, 18,

Le choix de l'exploration entre coloscopie et LBDC est aussi l'objet de discussions (79, 104, 126). Lyles et coll. (104) aux USA, conseillent dans certains cas plutôt le LBDC en première intention du fait de son coût beaucoup moins élevé. En effet chez les 339 patients qui avaient eu une exploration complète du côlon après découverte d'un polype de taille inférieure à 5 mm au cours d'un rectosigmoïdoscopie souple (60 cm), ils découvraient au niveau proximal, un polype de plus de 10 mm dans 14 cas et un cancer dans 5 cas, soit 5,6% de LBDC anormaux. Ils calculaient le coût de ces investigations complémentaires en comparant le coût d'une coloscopie complète d'emblée avec celui d'un LBDC suivi éventuellement d'une coloscopie. Compte tenu du coût de la rectosigmoïdoscopie à 655\$, celui de la coloscopie avec polypectomie à 1750\$ et celui du le LBDC à 390\$, les auteurs estimaient qu'en faisant un LBDC plutôt qu'une coloscopie en cas de découverte d'un polype rectosigmoïdien de moins de 5 mm, on pouvait économiser 685\$ par patient. Par contre, lorsque l'on découvre un polyadénome tubuleux de plus de 10 mm ou des polyadénomes multiples ou des polypes villeux ou tubulovilleux quelle que soit leur taille et a fortiori s'il s'agit d'un patient considéré comme à haut risque de cancer colo-rectal, une coloscopie totale doit être recommandée en première intention.

Tableau 9
Prévalence des polypes proximaux en cas de découvertes de polypes du rectosigmoïde

Auteurs	Lésion distale	Total	Polype proximal (%) Lésions avancées*
Ansher et col.(6)	P Hyp < 5 mm	48	
Provenzale et coll. (141)	P Hyp < 5 mm	64	
Achkar et Carey (1)	P Hyp < 5 mm PA < 5 mm	28 33	
Opelka et coll. (129)	P Hyp < 5 mm ADE < 5 mm	39 37,5	
Pennazio et coll. (133)	P Hyper Au moins 1 PA Au moins 1 PA > 5 mm Pas de polype	33,3 38,6 59	
Rex et coll. (145)	P Hyp PA Pas de polype	18 38 15	
Grossman et coll. (67)	PA 2-4 mm PA 5-9 mm PA 10-19 mm PA > 20 mm	25 41 43 44	3 9 12 16
Grossman et coll. (68)	Pas de polype + ATCF	18	0,6
Zarchy et coll. (204)	PA unique PA multiples PA < 1 cm PA > 1 cm PA Tub Villeuse ou DS	NP NP NP NP NP	4,7 11,1 4,2 10,3 1,4 12,5
Foutch et coll. (53)	PA Pas de polype	30 20	

PA: Polype adénomateux; P. Hyp: polype hyperplasique.

Traitement des polypes du rectosigmoïde

Tout polype, quelle que soit sa taille, doit être considéré comme potentiellement malin et doit de ce fait être enlevé et analysé en totalité.

L'exérèse endoscopique (32) :

— Bilan préopératoire :

L'étude de l'hémostase avant polypectomie n'est pas systématique (151). Les traitements anti-agrégants (ticlopidine, acide acétylsalicylique) doivent être interrompus au moins 10 jours avant et après l'exérèse, avec étude du temps de saignement pré-opératoire. La prise d'antidépresseurs bloqueurs sélectifs de la sérotonine (Fluoxetine) peut également s'accompagner de troubles de la fonction plaquettaire qui se normalise quelques jours après l'arrêt du traitement (≥ 48 h). L'indication d'une hospitalisation sera fonction de la taille du polype, des conditions dans lesquelles s'est déroulée la polypectomie et de l'environnement social. Si le patient n'est pas hospitalisé, il doit recevoir des instructions écrites précises sur la nature des signes anormaux qui doivent l'amener à reprendre contact et sur les

^{*} Lésions avancées : polyadénome de taille supérieure à 1 cm avec ou sans dysplasie sévère; avec ou sans cancer invasif.

personnes ou le service qu'il peut contacter à tout moment. Le consentement préalable du patient doit être obtenu.

Matériel et techniques :

* Traitement par électrocoagulation :

a) Biopsies-exérèse à la pince chaude :

Le polype est agrippé entre les mors de la pince chaude et tiré de la paroi pour limiter la brûlure thermique en profondeur, avant d'appliquer pendant 1 à 2 secondes un courant de coagulation (intensité 2,5 à 3,5) ou un courant mixte (132, 183, 191). Lorsque la coagulation est engagée, la base du polype s'entoure d'une aire blanchâtre; dès qu'elle dépasse 1 ou 2 mm le courant est arrêté et le polype tiré. Quelques restes de tissu rosé peuvent persister à l'endroit de la polypectomie mais la base étant endommagée, les reliquats seront détruits. Cette technique s'adresse aux petits polypes sessiles de moins de 5 à 8 mm de diamètre. L'ulcère créé par l'électrocoagulation cicatrise en 2 semaines (132). La fréquence des reliquats adénomateux, 1 à 2 semaines après exérèse des polypes inférieurs à 5 mm à la pince chaude monopolaire, est estimée à 16% (132). Ce taux est inférieur à celui observé 3 semaines après une exérèse avec la pince bipolaire 21% et celui observé avec une pince simple 29% (203). Utilisant un courant bipolaire (BICAP). Woods et coll. (203) n'ont observé aucune complication après l'exérèse de 77 polypes de taille inférieure à 5 mm.

b) Exérèse à l'anse diathermique :

Elle s'adresse avant tout aux polypes pédiculés. L'anse doit être placée sous la tête du polype. La plupart des polypes ont un diamètre à la base qui est plus petit que le diamètre de la lésion et qui peut être facilement cravaté et sectionné. La base maximum pour une seule coagulation est de 1,5 à 2 cm. La traction du polype permet de réduire encore ce diamètre à la base. Les difficultés d'exérèse tiennent avant tout à la difficulté de bien exposer la tête du polype et le pédicule pendant la sectioncoagulation en particulier dans les côlons spastiques et diverticulaires ou lorsque le polype siège dans un angle. Lorsque le polype est volumineux, l'injection préalable de 0,5 à 1 ml d'un mélange de sérum salé à 4,7% et d'épinéphrine 0,005% dans le pied permet de réduire le risque de suintement hémorragique durant la section.

L'anse diathermique a été proposée pour l'exérèse des polypes de taille inférieure à

5 mm en utilisant simplement l'effet de section mécanique (174).

Pour l'ablation des polypes sessiles, l'injection préalable de 0,5 à 2 ml d'un mélange de sérum salé à 4,7% et d'épinéphrine 0,005% dans la sous-muqueuse, sous le polype, pour dégager la muqueuse des couches musculaires (« strip biopsy »), entraîne une surélévation de la lésion et permet une exérèse totale en une fois de certains polypes sessiles tout en limitant le risque de diffusion du courant en profondeur. Shirai et coll. (165) dans une série de 488 polypes sessiles de taille comprise entre 3 et 40 mm ne relèvent aucune complication avec cette technique.

Lorsque les polypes sont volumineux, l'exérèse peut se faire en plusieurs morceaux avec l'anse diathermique. Walsh et coll. (184) rapportent les résultats obtenus avec cette technique dans une série de 108 patients (116 polypes; 3,7% des polypectomies). La taille des polypes était comprise entre 1 et 8 cm (moyenne de 3 cm). Soixante cinq patients ont été traités initialement par le seul traitement endoscopique et suivis durant un délai moyen de 2,8 ans. Une récidive locale était observée dans 28% des cas dans un délai moyen de 2,2 ans. Chez 3% d'entre eux, a été découvert un cancer invasif. Au total, 29 patients ont subi une intervention chirurgicale justifiée dans 20 cas par le diagnostic pré-opératoire de cancer invasif. Il faut noter cependant que dans 9 cas, aucun résidu tumoral n'était retrouvé sur la pièce de résection et que 2 cancers non reconnus sur les biopsies préopératoires étaient diagnostiqués sur la pièce opératoire. Une hémorragie per- ou post-polypectomie était constatée dans 10 cas ne nécessitant aucune intervention chirurgicale; une perforation bouchée était suspectée dans 2 cas.

Certains auteurs proposent de combiner l'exérèse à l'anse et la photocoagulation par laser (10, 102, 110). Toutefois l'électrocoagulation monopolaire avant traitement par laser des tumeurs villeuses étendues pourrait être un facteur favorisant les sténoses (110).

Plusieurs séries, concernant spécifiquement le traitement des tumeurs villeuses par électrocoagulation simple, ont été rapportées (19, 171, 177). Une étude russe (171) portait sur le traitement de 135 tumeurs villeuses rectocoliques de taille comprise entre 2 et 6 cm; les séances d'électrocoagulation étaient espacées de 7 à 17 jours lorsqu'ils s'agissait de lésion protubérante et espacées d'environ 6 semaines lorsqu'il s'agissait de tumeur en nappe. Le taux de récidives des tumeurs villeuses après traitement par électrocoagulation varie de 25 à 32% (19, 177).

c) Complications de la polypectomie :

Diverses complications sont rapportées : l'hémorragie, la perforation (15, 30, 32, 39, 55, 149, 151), l'explosion (16) et l'infection (167).

Le risque d'hémorragie post-polypectomie se situe autour de 1,9%, compris entre 0,6 et 6,1% selon les séries (151). Le risque hémorragique dépend de la taille du polype, de la façon dont on utilise les courants de section et de coagulation lorsque l'anse diathermique est refermée (151) et de l'expérience de l'opérateur (149). Dans l'étude de Chabanon (30), 19 des 20 hémorragies observées survenaient après l'exérèse de polypes de plus de 1,5 cm de diamètre. Deyhel (39) ne rapporte aucune hémorragie après l'exérèse de 184 polypes de moins de 1 cm. Toutefois ce type d'accident est aussi observé après exérèse à la pince chaude de petits polypes; Wadas et Sanowski (183) signalent un taux d'hémorragie de 0,27% sur 6358 polypectomies rectales et un taux de 0,44% sur 2259 polypectomies dans le côlon gauche. L'hémorragie survient précocement, au moment ou dans les heures suivant la polypectomie, ou de façon retardée. Dans l'expérience de Deyhel (39), 5% seulement des hémorragies surviennent au-delà de la 24ème heure. Pour Chabanon (30) 25% des hémorragies surviennent entre le 6ème et le 9ème jour. Des délais allant jusqu'à 14 jours ont été rapportés (183). Elles sont en moyenne peu abondantes. L'hémorragie s'arrête le plus souvent spontanément ou après sclérose de la zone d'exérèse (146, 151). Seules, 25 sur 115 hémorragies ont nécessité une transfusion (30). 10% environ des hémorragies nécessitent une hémostase chirurgicale (151). Le risque de décès est très faible, aucun n'a été rapporté après hémorragie post-polypectomie. Le risque hémorragique peut être réduit par l'injection d'adrénaline à la base du pédicule.

Les perforations sont plus rares que les hémorragies. Leur fréquence est évaluée à 0,43% en moyenne avec des taux allant de 0,21 à 1,76% selon les séries (15, 30, 32, 39, 55, 149). Le taux de décès imputable à ces perforations est autour de 0,035%. Aucun cas de perforation n'a été rapporté par Wadas et Sanowski (183) lors de l'exérèse à la pince chaude de petits polypes rectosigmoïdiens. La perforation, secondaire à la nécrose transmurale de la paroi, siège au pied du polype ou sur la paroi opposée du fait du contact du polype ou de l'anse avec la paroi. Les conséquences sont toujours plus graves lorsqu'elle se situe dans la portion intrapéritonéale du rectum ou le sigmoïde. Leur expression clinique n'est pas aussi immédiate et bruyante que celle provoquée par les perforations instrumentales (15, 130). Une sensibilité anormale et localisée du cadre colique, un discret décalage thermique dans les 24 heures suivant la polypectomie, sont parfois les seuls signes cliniques d'appel (184). Il faut rechercher un pneumopéritoine. L'absence de pneumopéritoine devant un tel tableau clinique correspond habituellement à une perforation spontanément bouchée ou selon Rogers et coll. (149) à une simple brûlure pariétale sans perforation. Cette hypothèse ne repose cependant sur aucune preuve anatomique. L'évolution de ces perforations est aussi moins sévère que celles provoquées par le coloscope puisque dans la moitié des cas le traitement chirurgical peut être évité grâce à un traitement antibiotique et la mise au repos du côlon.

Les explosions coliques déclenchées par l'électrocoagulation sont exceptionnelles mais redoutables (16). Elles sont liées à la présence de concentrations anormalement élevées d'hydrogène et de méthane. La concentration de ces gaz est en grande partie liée à la qualité de la préparation ou à l'utilisation du mannitol comme solution d'irrigation-lavage. Si le risque d'explosion est considéré comme négligeable après préparation par irrigation lavage au PEG 4000, il ne peut être écarté après simple lavement.

L'insufflation, en cours d'examen, doit être évitée au maximum car elle augmente le risque d'explosion par l'apport d'oxygène, l'aspiration au contraire en retirant de l'hydrogène et du méthane permet de diminuer ce risque. L'insufflation de gaz inerte au moment de l'électrocoagulation ne permet pas toujours d'éviter ce type d'accident. C'est pourquoi il faut éviter de faire une polypectomie au cours d'une rectosigmoïdoscopie dans un côlon insuffisamment préparé si une coloscopie totale complémentaire est prévue.

La survenue de bactériémie au cours de la coloscopie et, a fortiori, au cours de l'ablation d'un polype expose théoriquement les malades porteurs de valvulopathie au risque d'endocardite bactérienne (167). On estime l'incidence des bactériémies à environ 4% au cours des coloscopies avec ou sans biopsie, avec ou sans polypectomie. Ces bactériémies sont généralement de courte durée (30 minutes) et peu importantes. Les germes qui ont été isolées ne sont pas, dans la majorité des cas, susceptibles de se greffer sur les valves cardiaques. C'est surtout en cas de découverte d'un cancer rectocolique qu'il faut craindre un risque de greffe bactérienne puisque certaines études ont montré que la présence de Streptoccoque Bovis était plus fréquente chez ces patients (89). L'antibioprophylaxie recommandée lors de la 5ème Conférence de consensus en thérapeutique infectieuse (Paris Mars 92) comprend une heure avant l'endoscopie : amoxicilline 1 g IM ou IV + gentamycine 120 mg IM ou IV suivies 6 heures après l'examen par l'administration per os d'amoxicilline 1 g. En cas d'allergie à la pénicilline, on peut faire de la vancomycine 1 g en IV lente sur 20 à 30 min suivie de gentamycine 120 mg IV. Une telle antibioprophylaxie est indiquée de façon formelle, chez les patients chez qui un cancer rectocolique est découvert ou suspecté et porteurs d'une prothèse valvulaire, d'une cardiopathie cyanogène congénitale, ou ayant un antécédent d'endocardite. Elle est recommandée chez les patients porteurs d'une valvulopathie (IA, IM, RM), d'un prolapsus mitral (avec insuffisance mitrale et/ou épaississement valvulaire), d'une bicuspidie aortique, d'une cardiopathie congénitale non cyanogène sauf la CIA et d'une cardiomyopathie obstructive.

* Traitement par photocoagulation par Laser:

L'utilisation du laser est proposé essentiellement pour le traitement des tumeurs villeuses. Les modalités et les résultats de ce type de traitement ont été rapportées dans plusieurs études (10, 23, 49, 108, 122, 170; Tab. 10).

Le taux de succès initial est en moyenne compris, suivant les séries, entre 62 et 92%. Il dépend essentiellement de la taille initiale de la tumeur. Pour Naveau et coll. (122), l'aspect sessile ou en nappe de la tumeur, le degré de dysplasie, le sexe et l'âge, à niveau constant de taille, n'étaient pas des facteurs déterminants du résultat. Pour d'autres, les résultats seraient moins bons lorsque la tumeur se situe au-delà de 10 cm de la marge anale (108). Le nombre de séances nécessaires pour obtenir la destruction complète de la tumeur était en moyenne fonction de la taille initiale de la tumeur. Le nombre de séances hebdomadaires est de deux à trois jusqu'à destruction complète (122, 170); pour les tumeurs plus larges, il est nécessaire de maintenir une séance tous les 4 semaines puis tous les trois mois pendant 1 an, puis tous les 6 mois. Le taux de destruction complète était à 1 mois de 55%, à 3 mois de 75% et à 12 mois de 89% (170).

Le taux moyen de complications après traitement par laser est compris entre 2,2 et 15%. Des émissions hémorragiques sont fréquemment constatées dans les jours suivant les séances de laser. Des hémorragies plus abondantes sont notées dans environ 1 à 2% des cas. Elles peuvent être traitées par sclérose endoscopique (10). Lorsqu'il s'agissait de tumeurs circonférentielles, une sténose était observée dans 13 à 15% des cas (23, 108). Les sténoses sont le plus souvent asymptomatiques. Deux des 14 sténoses observées par Mathus et Tytgat (108) étaient symptomatiques. Lorsque la tumeur ne dépasse pas les 2/3 de la circonférence, le risque de sténose est plus faible, compris entre 0 et 5% (23, 108). Les perforations sont rares et uniquement rencontrées au cours du traitement des tumeurs situées au-dessus de la charnière rectosigmoïdienne.

La persistance d'une ulcération après plusieurs séances de laser doit faire suspecter la nature maligne de la lésion (110). L'impossibilité d'avoir une étude histologique de la

tumeur au début du traitement impose de refaire des biopsies lors de chaque contrôle. Le risque de découvrir un cancer invasif, alors que les biopsies initiales étaient négatives, est fonction de la taille initiale de la tumeur (Tab. 10). Il est en moyenne compris entre 6 à 10% (23, 108). La découverte sur les biopsies initiales, ou la survenue d'un cancer invasif, constitue en principe une indication au traitement chirurgical. Cependant chez les patients jugés inopérables le traitement par laser a permis d'obtenir le blanchiment apparent des lésions dans 14 cas sur 17 dans la série de Souquet et col (170). et dans 50% des cas dans la série de Brunetaud *et coll.* (23).

Le taux global de récidive après destruction complète tourne autour de 16%, allant de 4 à 54%. Il varie en fonction de la durée du suivi et de la taille initiale de la tumeur (Tableau 10). Le taux de rechute était entre 12 et 27% à 12 mois, entre 22 et 46% à 24 mois (23, 170). Les récidives étaient plus fréquentes pour les tumeurs du bas rectum et du moyen rectum (18%) que pour les tumeurs du haut rectum (5%; 108). La plupart de ces récidives sont retraitées avec succès sauf dans une série où 66% de celles-ci n'étaient pas accessibles à un nouveau traitement (23).

La destruction des tumeurs villeuses par le laser Nd YAG peut être proposée (122) :

- A titre curatif, sous réserve d'une surveillance histologique régulière, aux patients inopérables ou refusant l'intervention, ayant une tumeur villeuse dont l'extension en hauteur est inférieure à 4 cm, et aux patients ayant une tumeur villeuse suffisamment petite (inférieure à 2 cm) pour faire hésiter à poser l'indication d'une chirurgie trop agressive.

- A la destruction complémentaire d'une petite zone suspecte de villosité à la périphérie d'une excision chirurgicale, à la destruction de petits foyers de récidive

après excision locale.

Les études comparant les résultats obtenus par une électrocoagulation avec ceux obtenus par photocoagulation, dans le traitement des adénomes sessiles du rectum, sont peu nombreuses et soulignent l'intérêt du laser pour le traitement des lésions étendues.

Tableau 10
Tumeurs villeuses rectocoliques : traitement par laser

Auteurs	Nombre de polypes	Caractéristiques polypes			Exérèse totale	Nb de séances (moyenne)	Récidives %	Durée du suivi
		taille	DS* (%)	CI** (%)	1	(,		
BRUNETAUD	264	total	18	6	92	6.1	13	6,8 (m)
et coll. (23)	114	< 1/3 cir		3		32	12	-,- ()
()	11	1/3-2/3 cir		3		6,1 3,2 7,8	_	
	39	> 2/3 cir		24		13,5	21	
AUBERT et coll.	134	total	22		91	2,5	16	50 (s)
(10)	71	< 4 cm		0	90	1.7		, , ,
` '	48	> 4 cm	Ì	14,5	90 85	2,5 1,7 3,7		
NAVEAU et coll.	58	total	17	_	62		16	72 (s)
(122)	4	<1cm	25	l —	100	2	0	41 (s)
` '	29	1-3.9 cm	14	_	76 45	4	18	75 (s)
	29 25	> 4 cm	20	1 —	45	. 8	18 50	79 (s)
MATHUS-VLIEGEN	67	total		1				
et coll. (125)		≤1 cm		i	100	2	16	60 (s)
` '	İ	1à4cm	i	ĺ	67	4	64	44 (s)
		≥4 cm	i		67 58	9	87	94 (s)
ESCOUROU	57	total			81		4	8,4 (s)
et coll (49)	12	<3cm	1	ĺ		f	ĺ	, , , , , ,
. ,	12 22	3-6 cm						
	23	> 6 cm				i		

^{*} DS : Dysplasie sévère; ** C.I. : Cancer Invasif diagnostiqué au cours de suivi, non reconnu au moment du diagnostic.

* Limites de l'exérèse endoscopique :

L'exérèse endoscopique des polypes a ses limites qui sont fonction des caractéristiques du polype (taille, morphologie, nature histologique, nombre, localisation), du terrain, de l'existence d'une affection colique associée comme une diverticulite, et enfin de l'expérience de l'opérateur. La chirurgie peut être indiquée d'emblée ou secondairement. L'exérèse endoscopique ne doit être a priori considérée comme satisfaisante que si l'exérèse est totale et si l'analyse histologique a été complète.

Pour ce qui concerne les polypes malins, plusieurs questions se posent : faut-il faire un traitement chirurgical ou l'exérèse endoscopique suffit-elle ? Le risque de récidive locale ou de métastase ganglionnaire est-il plus grand que celui d'une colectomie

partielle ? (18).

Le risque d'envahissement ganglionnaire a été estimé sur des pièces de résection chirurgicale. Les lymphatiques ne pénétrant pas au-dessus de la muscularis mucosae, on estime qu'il n'y a pas de risque d'essaimage ganglionnaire lorsque la tumeur ne franchit pas la muscularis mucosae (cancer in situ). Le traitement endoscopique est donc suffisant dans ces cas (18, 69).

Lorsque la tumeur franchit la muscularis mucosae, le risque de laisser en place du tissu tumoral (adénopathie ou reliquat au site d'exérèse) est difficile à apprécier car tous les patients ne sont pas opérés. La prévalence des métastases varie beaucoup d'une étude à l'autre (Tab. 8). Morson (116) estime que le risque de métastase ganglionnaire est d'environ 10% lorsqu'il s'agit de polype peu différencié. On considère également que le risque de métastase ganglionnaire ou de récidive locale sera d'autant plus élevé que l'exérèse est proche de la prolifération cancéreuse et qu'il existe des embolies lymphatiques dans le pédicule. Wilcox et Beck (190), dans une revue générale, concluent que dans les cas où la résection passait en-dehors du tissu tumoral, le risque de métastase était compris entre 0 et 14,7% (médiane 4,5%). Cranley et coll. (34) estiment que, lorsqu'il s'agit d'un polype pédiculé, si le cancer envahit l'axe du polype mais si le pédicule est long et si la section passe au large de la tumeur (2 mm), le risque d'envahissement ganglionnaire ou de récidive locale ne dépasse pas 0,3%. Pour les polypes sessiles ce risque atteint 1,5% lorsque les critères suivants sont remplis : section en zone saine, prolifération différenciée, pas d'envahissement vasculaire ou lymphatique. Le risque s'élève à 8% lorsque il existe des facteurs prédictifs péjoratifs tels que prolifération peu différenciée, section passant en zone tumorale ou présence d'envahissement vasculaire ou lymphatique.

La mortalité opératoire d'une résection colique dépend de l'âge et surtout des affections associées. On l'estime à moins de 0,2% avant 50 ans et entre 2% et 5% chez le sujet âgé (63, 190). Le troisième élément à prendre en compte est bien sûr l'efficacité du traitement chirurgical, c'est-à-dire de l'extension des lésions extraganglionnaires

(190).

En définitive, Wilcox et Beck (190) calculaient que lorsque le risque de tumeur résiduelle dépasse 0,5%, une intervention chirurgicale complémentaire devait être réalisée chez les patients dont le risque opératoire est inférieure à 0,2%, par contre une surveillance devait être recommandée si le risque opératoire dépassait 2% (190).

En pratique, si la section du polype passe en zone saine, s'il s'agit d'une prolifération différenciée, s'il n'y pas d'envahissement vasculaire ou lymphatique : le traitement endoscopique est considéré comme suffisant, un examen de contrôle avec biopsies du site d'exérèse est recommandé à 3 mois. Si pour les polypes pédiculés, il est aisé par un repérage soigneux du pédicule avant fixation, de déterminer si la section passe ou non en zone saine, cela est beaucoup plus difficile pour les polypes sessiles, surtout si l'exérèse a été faite par découpage. Si l'examen anatomopathologique répond « cancer invasif » ou si la zone de section ne peut être correctement analysée, une intervention chirurgicale doit être proposée, le traitement endoscopique n'étant réservé qu'aux patients jugés inopérables. Si l'examen anatomopathologique répond « dysplasie sévère », l'attitude est plus nuancée et dépendra de la qualité de l'exérèse. C'est-à-dire de la taille du polype, de sa nature (villeuse ou tubuleuse), du siège par rapport à la marge anale et du terrain. Si le polype est de petite taille (< 2 cm), si le patients refuse l'intervention ou si le risque immédiat d'une intervention apparaît disproportionné avec le risque à long terme d'évolution d'une lésion maligne laissée en place, le

traitement endoscopique peut être proposé à condition d'assurer un premier contrôle au plus tard à trois mois pour rechercher d'éventuels reliquats tumoraux, puis surveillance répétée tous les 6 mois pendant les deux premières années. Si, au terme de trois séances successives, l'ablation totale ne peut être obtenue, l'indication d'une intervention chirurgicale doit être reconsidérée. Dans le cas de polype bas situé chez un patient à haut risque chirurgical une excision simple peut être envisagée d'autant qu'elle peut être curative (118). Elle peut être complétée par une radiothérapie selon les résultats anatomopathologiques.

• Traitement chirurgical :

Bien que l'exérèse endoscopique de 95% des polypes soit réalisable (32, 58), il reste encore quelques indications au traitement chirurgical. Ce traitement offre l'avantage majeur de permettre une histologie complète. Il faut signaler les taux de complications, pouvant atteindre 21% dans les larges séries incluant un taux de mortalité inférieur à 0,2% avant 50 ans et autour de 1,6% entre 50 et 69 ans, pour atteindre 4,4% après 70 ans (63). Suivant la localisation par rapport à la marge anale, la taille et le caractère bénin ou malin de la tumeur, plusieurs types d'intervention sont proposées (12, 36, 61, 142, 177).

Pour les tumeurs basses (c'est-à-dire situées à moins de 12 -15 cm de la marge anale), peu étendues, de préférence postérieures et bénignes, surtout lorsqu'elles sont pédiculées ou faiblement sessiles, la tumorectomie par voie endo-anale permet un résultat satisfaisant. Après dilatation anale la muqueuse avoisinant la lésion est progressivement abaissée par des fils tracteurs; la tumeur est réséquée avec une collerette de muqueuse laissant une marge de sécurité d'au moins un cm. Cette technique nécessite une exposition correcte pour faire l'hémostase. L'intérêt de cette voie est la conservation du rectum, le respect de l'intégrité du sphincter et la possibilité de réintervention. Ses inconvénients sont le risque d'hémorragie post-opératoire, et le risque de laisser en place des fragments de tumeur qui seront le point de départ d'une récidive et surtout le risque d'être insuffisante en cas de cancer invasif non reconnu avant l'intervention. Pour les tumeurs villeuses rectales, les taux de récidive sont compris entre 25 et 42%; 80% des récidives se font sur un mode bénin; le délai en est variable; le plus souvent dans la première année mais parfois au-delà de 15 ans. Les récidives peuvent bénéficier de thérapeutiques conservatrices comme le laser. La chirurgie par voie endo-anale est déconseillée pour les tumeurs étendues ou remontant au-delà de 12 cm, l'exérèse risquant d'être incomplète, l'hémostase délicate et la nécessité de dilater le sphincter exposant au risque d'incontinence.

Pour les tumeurs situées au-delà de 12 à 15 cm de la marge anale, inaccessibles par voie trans-anale, la voie abdominale permet de retirer la tumeur par une résection segmentaire. Le repérage du polype n'est pas toujours facile par la palpation; on ne peut se fier aux données endoscopiques compte-tenu de leur imprécision. Le repérage radiologique pré-opératoire est plus fiable mais il vaut mieux prévoir une coloscopie per-opératoire ou un marquage sur les quatre quadrants à l'encre de Chine au moment du diagnostic (82).

L'exérèse des nappes villeuses rectales pose des problèmes particuliers. Dans les cas de certaines nappes villeuses non circonférentielles basses, et celles qui paraissent être haut situées mais s'abaissant facilement par l'anus, la tumorectomie est licite par voie endo-anale. Pour les nappes villeuses, non circonférentielles, moyennes et hautes, si on ne peut pas pratiquer de tumorectomie, il faut avoir un accès large sur le rectum. C'est ici que la voie de Kraske (36) ou la voie trans-sphinctérienne (157) peuvent permettre de pratiquer une tumorectomie dans de bonnes conditions. La voie trans-sacro-coccygiène de Kraske nécessite le sacrifice du coccyx et de la dernière pièce sacrée. La conservation du troisième trou sacré est capital pour conserver l'innervation motrice du sphincter. Cette intervention est de réalisation aisée mais expose à un risque de fistule post-opératoire de l'ordre de 20% nécessitant une colostomie temporaire; il n'y a aucune incontinence à relever. Après ce type d'intervention, on observe chez la plupart des malades une petite hernie périnéale lors de la défécation mais pas de trouble lors de la station assise.

Pour les tumeurs villeuses du rectum très étendues ou circonférentielles, la résection totale du rectum avec anastomose colo-anale donne de bons résultats fonctionnels si elle est terminée par un réservoir. Toute tumorectomie risque d'entraîner, dans ce cas, une sténose rectale.

Surveillance après exérèse d'un polype du rectosigmoïde

Les modalités de surveillance endoscopique après exérèse d'un polype sont encore discutées en particulier pour ce qui concerne le choix entre coloscopie totale et rectosigmoïdoscopie d'une part (8, 68, 204) et la périodicité des examens d'autre part (147, 198). Fixer les modalités optimales de surveillance suppose que l'on précise le(s) objectif(s), l'efficacité des différents moyens proposés, le risque individuel de survenue d'un événement et les coûts et les inconvénients des moyens mis en œuvre (45). Nos connaissances dans ce domaine sont, en 1995, encore très fragmentaires, ce qui explique les discussions concernant les modalités de surveillance et la possibilité de les voir encore évoluer.

Quels sont les objectifs de la surveillance?

L'allongement de la survie dans de bonne condition, est l'objectif premier mais le plus difficile à mesurer en pratique compte-tenu du recul nécessaire pour son estimation. D'autres paramètres sont donc analysés. La réduction de la mortalité liée au cancer rectocolique peut plus facilement être évaluée (45, 106) mais ne donne aucune indication sur l'allongement de la survie qui pourrait en découler; les critères d'imputabilité d'un décès au cancer colo-rectal ne sont toutefois pas toujours simples à établir (92). La réduction de la prévalence des cancers rectocoliques ou la détection du cancer à un stade plus précoce est également mesurable (8, 57, 160). La fréquence des polypes découverts lors des examens de surveillance est un paramètre utilisé pour justifier la surveillance (9, 37, 52, 86, 87, 88, 121, 148, 186, 194, 198) et en déterminer les modalités mais ne constitue pas en soi un critère suffisant pour juger de son utilité. La signification qu'il faut donner à la découverte d'un polype lors d'un examen de contrôle n'est en effet pas univoque et même si le risque de cancer n'est pas nul dans les petits polypes de moins de 1 cm, on ne peut pas donner la même signification en terme de risque de cancer, à la découverte d'un polype avec dysplasie sévère ou cancer invasif ou de taille supérieure à 1 cm qu'à celle d'un polype de moins de 1 cm qui a très peu de risque d'être dégénéré (161, 164); c'est pourquoi certains auteurs prennent maintenant comme critère d'utilité d'un examen de contrôle, la découverte d'un polype de taille égale ou supérieure à 1 cm (145, 198, 204). De plus Winawer et coll. (198) estimaient que 50% des polypes découverts lors du premier contrôle était en fait des polypes synchrones des lésions détruites lors de l'examen initial.

Quelle est l'efficacité de la surveillance?

L'évaluation de l'efficacité de la surveillance se heurte encore à de nombreuses difficultés liées en partie à l'extrême hétérogénéité :

- 1) des conditions qui définissent l'état des patients à leur entrée dans un protocole de surveillance;
 - 2) des protocoles de surveillance adoptés;
- 3) de la durée du suivi et du nombre de patients perdus de vue. Parmi les conditions qui définissent l'état des patients à l'entrée, la longueur initiale de côlon « nettoyé » et la qualité de ce « nettoyage » selon l'expression anglo-saxonne de « Clean Colon » sont deux éléments à prendre en compte.

Il n'est, en effet, pas indifférent de prendre comme point de départ pour évaluer l'efficacité d'une surveillance, la coloscopie initiale ou la coloscopie de contrôle que certains recommandent 1 an après l'ablation d'un polype. Rares sont les études qui ont comparé différentes modalités de surveillance. Or il est impossible de savoir si telle modalité est plus utile que telle autre si ces comparaisons ne sont pas faites. L'étude de Winawer *et coll*. (198) est de ce point de vue tout à fait originale. Il ne suffit pas de montrer qu'une stratégie de surveillance est efficace pour conclure que les modalités

choisies sont optimales en terme de coût/efficacité. La dernière difficulté concerne l'estimation de la part du bénéfice qui revient à l'exérèse de celle qui revient à la surveillance. Celle-ci ne peut être théoriquement mesurée qu'en comparant les résultats observés dans un groupe de patients régulièrement suivis après exérèse avec ceux d'un groupe de patients présentant les mêmes caractéristiques mais non suivis.

Actuellement les données disponibles se résument ainsi : le risque de retrouver un ou plusieurs polypes après une première coloscopie est compris entre 20 et 60% et en moyenne d'environ 50%. Plusieurs facteurs ont été associés à un risque plus élevé de récidive (9, 37, 52, 86, 87, 88, 121, 148, 186, 194, 198) : la présence de plusieurs polypes lors de l'examen initial; la grande taille du polype; le type histologique villeux ou tubulo-villeux; l'âge avancé du patient. L'influence des facteurs génétiques sur la fréquence des récidives n'est pas encore précisée. Peu d'études font mention du taux de récidive et surtout de la taille des polypes retrouvés en fonction du délai écoulé entre deux contrôles. Dans l'étude de Winawer et coll. (198), portant sur 1418 patients ne présentant aucun facteur de risque particulier, la coloscopie faite un an après une première coloscopie complète et l'exérèse d'au moins un polype permettaient de découvrir un adénome dans 27% des cas et une lésion « significative », c'est à dire un polype avec dysplasie de haut grade ou cancer invasif, ou un polype de taille supérieure à un cm, dans 3,3% des cas. Lorsque la première coloscopie de contrôle était faite à 3 ans et non plus à un an le pourcentage d'adénome retrouvé (32%) et le pourcentage de lésion « significative » (3,3%) étaient strictement identiques. Dans ces conditions, les auteurs estiment que la pratique d'une coloscopie un an seulement après le premier examen comme certains le proposent, à la recherche de polypes oubliés lors de la première ou de nouveaux polypes, n'apporte aucun bénéfice par rapport à une coloscopie faite à trois ans; chez ces patients un délai d'au moins trois ans avant la première coloscopie de contrôle est donc suffisant. Dans l'étude de Hixson et coll. (75), 80% des polypes découverts deux ans après avoir établi l'absence de polype, étaient tous inférieurs à 12 mm et de type tubuleux.

Il est possible que ces résultats soient à revoir en fonction de la mise en œuvre d'autres mesures telles que la prise d'AINS ou d'aspirine (185).

Risque de survenue d'un cancer rectocolique après exérèse d'un polype ?

Il est fonction de plusieurs paramètres.

1) Les données initiales de l'exploration endoscopique (nombre de polypes, taille) et de l'examen anatomo-pathologique :

Dans l'étude de Atkin *et coll*. (8) le risque de cancer rectocolique était inférieur à celui d'une population générale chez les patients qui avaient subit l'exérèse d'un polype tubuleux inférieur à 1 cm, dans les autres cas le risque était supérieur et fonction de la taille et la nature histologique des lésions réséquées. Toutefois la longueur de côlon exploré se limitait en moyenne aux 58 derniers cms. Cette étude ne donne donc aucune estimation sur ce qu'aurait été ce risque si, au lieu d'avoir été limitée aux 60 derniers cms du côlon, l'exploration du côlon avait été complète puisque 30 à 50% des polypes siègent au-delà de l'angle splénique.

2) Le contexte familial :

Si on connaît le risque de cancer colo-rectal dans des populations non soumises au dépistage, on connaît assez mal ce que devient ce risque en fonction des résultats d'un ou de plusieurs examens ou après exérèse de polype.

3) L'espérance de vie du patient :

Il est évident que l'utilité d'une surveillance sera d'autant moindre que l'espérance de vie du patient, du fait d'affections associées sévères, est plus courte. Ceci explique les résultats apparemment paradoxaux de l'étude de Kronborg et coll. (92) qui montrait que le risque de décès par cancer colo-rectal était plus faible chez les patients qui ne se soumettaient pas à un dépistage en raison d'un état de santé grave que chez ceux qui entraient dans un programme de prévention. L'âge auquel il faut arrêter la surveillance est une question débattue. William et Bedenne (193) considèrent, compte-tenu du risque très faible de décès par cancer du côlon après 80 ans chez un patient qui a une

coloscopie normale à 75 ans, qu'il n'est pas justifié de poursuivre des coloscopies de surveillance, sauf si le patient le demande expressément pour avoir l'esprit tranquille.

Les coûts et les inconvénients de la surveillance :

Connaissant le risque de décès par cancer colorectal après exérèse d'un polype, la réduction du taux de décès espéré avec l'examen proposé et la périodicité des examens, il est facile de déterminer le nombre d'examens qu'il faut réaliser dans une population définie pour éviter un décès par cancer rectocolique et le coût et les inconvénients de la surveillance par décès évité. Ransohoff et coll. (143) ont estimé le nombre d'examens qu'il fallait réaliser chez une personne de plus de 50 ans, après l'exérèse d'un polype et une première coloscopie de contrôle négative, pour éviter un décès par cancer rectocolique, en fonction du risque potentiel de décès par cancer recto-colique, de l'efficacité de l'examen proposé pour la surveillance et de la périodicité des examens (Tab. 11). Il est évident que le choix pour la surveillance entre rectosigmoïdoscopie et coloscopie totale, dont les coûts respectifs sont très différents, devrait dépendre de l'efficacité respective des deux examens et surtout du risque potentiel de décès par cancer rectocolique du patient. On comprend dans ces conditions que la rectosigmoïdoscopie, beaucoup moins onéreuse que la coloscopie totale, puisse être recommandée dans certains pays pour la surveillance des patients à bas risque.

Quelles sont les recommandations actuelles ? (7, 18, 52, 98)

Pour les patients sans antécédent familial :

– Après exérèse d'un polype tubuleux unique de moins de 10 mm, le risque de développer un cancer rectocolique n'est pas supérieur à celui d'une population générale. Par conséquent la présence de cet adénome ne constitue pas en soi l'indication à proposer une politique de surveillance différente de celle recommandée pour les patients sans polype, c'est-à-dire une rectosigmoïdoscopie souple tous les 2 ou 3 ans (143) ou une coloscopie totale tous les 5 ans. Certains auteurs, s'appuyant sur la fréquence élevée avec laquelle un polype est retrouvé lors de la coloscopie de contrôle à un an (52), conseillent de pratiquer une coloscopie totale un an plus tard. L'étude de Winaver et al.; (198) montre qu'une coloscopie à trois ans est suffisante. En l'absence de nouveau polype ou si un polype inférieur à 6 mm de type tubuleux est découvert, la surveillance est calquée sur celle des patients indemnes de récidive, et un contrôle à 5 ans est conseillé.

Tableau 11
Surveillance après polypectomie : considérations sur le rapport coût/efficacité

Risque cumulatif de décès par CCR sans surveillance	Périodicité des examens (ans)	Efficacité supposée de la surveillance (réduction des décès %)	Nb d'examens nécessaires pour éviter 1 décès
	3	50 75 100	566 377 283
2,50%	5	50 75 100	339 226 170
	3	50 75 100	283 189 141
5%	5	50 75 100	170 113 85

D'après Ransohoff et coll. (143). CCR : cancer colo-rectal.

– Après exérèse de polype tubuleux de plus de 1 cm, de polypes multiples, d'un polype villeux ou tubulo-villeux quelle que soit sa taille, il est recommandé un contrôle par coloscopie totale un an ou trois ans après exérèse totale puis tous les 5 ans en l'absence de récidive ou tous les ans ou trois ans, tant que de nouveaux polypes supérieurs à 6 mm réapparaissent.

Pour les patients à haut risque de cancer rectocolique, c'est-à-dire ayant au moins 1 et surtout deux parents directs atteints de cancer colique, il est recommandé un contrôle par coloscopie totale un an ou trois ans après exérèse totale puis tous les 5 ans en l'absence de récidive ou tous les ans ou trois ans, tant que de nouveaux polypes supérieurs à 6 mm réapparaissent. Un patient ayant au moins trois parents au premier degré porteurs d'un cancer rectocolique doit être considéré comme faisant partie d'une famille de Lynch (Cancer Colique Familial sans Polypose); une surveillance plus rapprochée est conseillée.

Après exérèse d'un polype malin, si la zone de section passait bien au large de la tumeur (2 mm) ou si le malade a subi un traitement chirurgical, la surveillance comprend une première coloscopie de contrôle à 1 an. La pratique d'un examen plus rapproché n'apporte aucun bénéfice (44). Si l'exérèse totale ne peut être affirmée ou si la zone de section ne peut être correctement analysée et si le malade n'est pas opéré, le premier contrôle du site d'exérèse doit avoir lieu à trois mois. Si l'exérèse est apparemment totale, un contrôle tous les 6 mois est recommandé pendant les deux première année puis tous les ans pendant les cinq premières années.

En conclusion, il existe encore de nombreuses incertitudes concernant les bénéfices et les modalités optimales de la surveillance des patients après polypectomie. L'identification des facteurs influençant la compliance des patients au programme de surveillance, l'estimation des rapports coût/bénéfice et coût/efficacité de cette surveillance, l'identification des facteurs individuels de risque de récidive et de transformation des adénomes en cancer qu'il s'agisse de facteurs biochimiques, biologiques ou génétiques, l'intérêt de certaines recommandations diététiques (64) ou thérapeutiques (AINS, aspirine; 185) sur le risque de cancer, l'identification d'anomalies moléculaires, génétiques, cytogénétiques ou de la prolifération cellulaire qui pourraient avoir un rôle sur la vitesse de croissance des tumeurs : tous ces points constituent les principaux axes de recherche actuels qui, dans l'avenir, permettront de définir plus précisément la surveillance qu'il faut recommander.

Polypes hyperplasiques (Fig. 5)

Définition histologique

Les polypes hyperplasiques du côlon décrits par Morson et Dawson (117), correspondent à une protrusion épithéliale de la muqueuse colique; ils se présentent comme un allongement des cryptes glandulaires bordées de cellules de hauteur irrégulière, ce qui leur donne un aspect festonné caractéristique. Des études faites en microscopie électronique et des travaux réalisés sur la cinétique cellulaire démontrent que la cinétique de la maturation cellulaire de l'épithélium des polypes hyperplasiques coliques était normale mais que les cellules matures migraient avec retard vers la lumière intestinale s'accumulant ainsi à l'intérieur des cryptes. La membrane basale ne participe pas à ce processus de plissement.

Prévalence et caractéristiques

La prévalence réelle des polypes hyperplasiques est difficile à préciser si l'on en juge par les écarts importants observés des pourcentages de polypes hyperplasiques par rapport à la somme des polypes adénomateux et hyperplasiques; les taux allant de 14% (128) à 70% (192). Sur 1766 coloscopies, 8% des patients étaient porteurs de polypes hyperplasiques (22). Chez l'homme, la fréquence des polypes hyperplasiques est comprise entre 25 et 35% suivant l'âge à partir de 40 ans (40). Chez la femme, la fréquence est comprise entre 13 et 14%. L'âge, le surpoids, la présence de polypes adénomateux sont des facteurs prédictifs de la présence de polypes hyperplasiques

(83). Il est aussi classique de noter leur présence autour des lésions malignes du côlon (83). Les polypes hyperplasiques sont très souvent multiples. Trois quarts des polypes hyperplasiques siègent au niveau du rectum (Tab. 12); 68% des polypes siégeant au niveau du rectum sont des polypes hyperplasiques. Les polypes hyperplasiques sont de petite taille, en moyenne autour de 2 mm (83) et inférieurs à 1 cm dans plus de 95% des cas (22), inférieurs à 6 mm dans 84 à 97% des cas. Ceci explique que leur prévalence soit souvent sous estimée dans les études endoscopiques. On estime que plus de 40% des polypes, de taille égale ou inférieure à 5 mm sont hyperplasiques (156). Même si typiquement les polypes hyperplasiques sont petits, sessiles, à surface lisse, de couleur identique à celle de la muqueuse de voisinage ou plus pâle (156), le diagnostic de nature doit reposer sur l'analyse histologique.

ID.NO: NOME:
SX: 60E:
D.O. BIRTH:
92/11/94
12:48:06
SCV----1

Figure 5
Polype hyperplasique

Tableau 12
Distribution des polypes rectocoliques hyperplasiques : prévalence en fonction de la localisation

Auteurs	Nb total	Rectum	Sigmoïde	Côlon descendant	Angle gauche	Transverse	Angle droit	Côlon ascendant	Caecum	% polypes situé < l'angle gauche
Williams et coll. (92)	574	86	5	3		1		1	1	94
Jass et coll. (63)		76	12	4		3		5		92
Brajer (22)	196	43	30	7	0	6	0	7	8	79
Ellis et coll. (48)	346	33	37	10	112		7	1	.80	
Pennazio et coll. (153)	147	24	34	7	22		12		65	

Relation polype hyperplasique et polype adénomateux

Beaucoup considèrent les polypes hyperplasiques comme des lésions associées au vieillissement tissulaire. Leur croissance serait auto-limitée sans potentiel de dégénérescence maligne. Cependant, certains faits tendent à nuancer cette affirmation; 0,5% des 2700 polypes analysés par Veress et coll.. (180) étaient mixtes, hyperplasiques et adénomateux. Des modifications fonctionnelles, caractérisant une déviation du métabolisme des cellules épithéliales hyperplasiques ont été rapportées (180): augmentation de la sécrétion d'ACE, diminution de la sécrétion de la scialomucine au profit d'une sécrétion accrue de Sulfomucine sur toute la hauteur de la muqueuse; diminution de la sécrétion des IgA. La réaction immuno-histo-chimique pour le Ca 19-9 est plus souvent positive dans les polypes hyperplasiques que dans la muqueuse normale. Il est probable que la présence de polypes hyperplasiques dépende de plusieurs facteurs. L'existence de modifications enzymatiques et la localisation

préférentiellement distale de ces polypes suggèrent l'intervention de facteurs nutritionnels. Il est à noter aussi que les polypes hyperplasiques se développent préférentiellement au sein de muqueuse ischémiée à proximité des cancers, au voisinage des ulcères solitaires et sur les crêtes des plis muqueux dans le 1/3 inférieur du rectum en particulier dans les syndromes de prolapsus muqueux rectal.

Indication d'une coloscopie en cas de découverte de polype hyperplasique rectosigmoïdien

Si en soi la recherche et l'éradication des polypes hyperplasiques n'a pas d'intérêt pour la prévention du cancer recto-colique, leur valeur en tant que marqueur pour la présence de polypes adénomateux est débattue. On admet que les polypes adénomateux sont plus fréquents chez les patients porteurs de polypes hyperplasiques : la prévalence des polyadénomes qui était de 21% chez ceux qui n'avaient pas de polype hyperplasique atteignait 41% chez ceux qui avaient un polype hyperplasique (22). Dans une analyse multidimensionnelle à niveau constant de chacun des paramètres, l'âge, la présence de polypes hyperplasiques, le sexe et l'existence d'antécédent de polype, restent dans cet ordre, liés à la présence de polypes adénomateux. En pratique, la question qui se pose est de savoir si la découverte d'un polype hyperplasique dans le côlon distal au cours d'une rectosigmoïdoscopie justifie ou non une exploration complète du côlon à la recherche de lésion(s) néoplasique(s) plus haut située(s). Dans une étude prospective, chez des patients asymptomatiques d'âge compris entre 50 et 75 ans sans facteur de risque particulier, et Hémoccult négatif, la présence d'un polyadénome isolé du côlon droit était retrouvée chez 18% des patients porteurs d'un polype hyperplasique du côlon distal, prévalence identique à celle (15%) observée chez des patients qui n'avaient aucune lésion distale; le risque relatif de polype adénomateux proximal chez les patients porteurs d'un polype hyperplasique distal était de 1,16 (ÎC 95% : 0,61-2,19) (145). Par une méta-analyse, Van Stolk et coll. (179) estimaient que le risque relatif de polype adénomateux proximal chez un patient porteur d'un polype hyperplasique rectosigmoïdien était 1,83 (IC 95%: 1,36 - 2,55). Mais dans cette méta-analyse étaient regroupées des séries assez hétérogènes quant aux caractéristiques des patients sélectionnés (145). On peut donc conclure que la présence de polypes hyperplasiques isolés, chez des patients sans antécédents personnels ou familiaux de néoplasie rectocolique et asymptomatiques, ne constitue pas un risque de cancer rectocolique différent de celui observé chez les patients qui ont une rectosigmoïdoscopie normale (145). L'utilité de la coloscopie totale chez un patient sans antécédent particulier et porteur d'un polype hyperplasique isolé du rectosigmoïde n'est donc pas démontrée.

Tumeurs néoplasiques bénignes extra-épithéliales

Tumeurs lymphoïdes bénignes (43, 61, 117)

Elles sont les plus communes des tumeurs bénignes extra-épithéliales du gros intestin. Elles sont parfois appelées lymphomes bénins. Elles sont localisées surtout au niveau du rectum, ou du sigmoïde. Elles sont dans la plupart des cas asymptomatiques. Les

signes d'appel, quand ils existent, n'ont aucune particularité.

Endoscopiquement, le polype lymphoïde bénin se présente généralement sous la forme d'une surélévation de taille inférieure à un cm, d'aspect rosé, régulière, recouverte d'une muqueuse normale. Il est rarement plus large ou pédiculé. La biopsie permet le diagnostic. Le traitement est l'exérèse à l'anse diathermique ou la simple excision. Stout (170bis) soulignait qu'il n'y avait aucun argument pour penser que ces lymphomes bénins évoluaient vers un lymphosarcome et que, même si l'exérèse n'avait pas été complète, il n'était pas nécessaire de tenter un complément d'excision. Dans une série de 75 patients suivis pendant plus de cinq ans après simple excision, voire excision incomplète, Cornes et coll. (33bis) n'ont observé aucune manifestation maligne de lymphome. Histologiquement, il s'agit de petites tumeurs sous-muqueuses, composées de tissu lymphoïde hyperplasique, ayant une disposition folliculaire, et

recouvertes d'une muqueuse normale. L'examen histologique permet de les différencier des localisations rectocoliques des lymphopathies malignes.

L'hyperplasie lymphoïde diffuse se présente sous l'aspect de multiples et minuscules surélévations situées dans le rectum ou tout au long du côlon. Elle correspond à la présence en nombre exagéré dans l'épithélium et la sous-muqueuse intestinale de gros follicules lymphoïdes et réactifs. Cette entité est l'apanage de l'enfant et de l'adulte jeune et ne se rencontre qu'exceptionnellement chez l'adulte. On a incriminé à leur origine un processus infectieux. Elle ne doit pas être confondue avec la polypose lymphomateuse diffuse, qui est une forme anatomique particulière des lymphomes malins du tube digestif, qu'il s'agisse d'un lymphome diffus ou de la localisation initiale d'une lymphopathie maligne.

Tumeurs carcinoïdes (59, 96, 168)

Les tumeurs carcinoïdes sont développées à partir des cellules entéro-chromaffines de Kulchitsky (cellules SC) du tube digestif. Dix neuf pour cent des tumeurs carcinoïdes du tube digestif siègent au niveau du rectum. Les tumeurs carcinoïdes du rectum sont habituellement découvertes fortuitement au cours d'un examen endoscopique (1/2500 rectoscopies), elles représentent environ 1% des tumeurs rectales. Leur taille est inférieure à 0,5 cm dans plus de 70% des cas. Elles se présentent sous la forme de petit polype sessile, dure, jaunâtre, recouvert d'une muqueuse normale. Les carcinoïdes rectaux sont non sécrétants sauf exception. Leur évolution est lente. Les tumeurs de plus de 2 cm sont susceptibles de métastaser avec une prédilection pour le tissu osseux. L'exérèse limitée (excision sous muqueuse ou pariétale localisée par voie endo-anale ou par lambeau tracteur) est suffisante pour les tumeurs de moins de 2 cm. Le traitement doit être chirurgical selon les règles carcinologiques pour les tumeurs de plus de 2 cm, envahissant la couche musculaire sur l'examen écho-endoscopique.

Les cellules entéro-chromaffines du rectum, dérivées de l'épiblaste, proviennent embryologiquement de l'intestin primitif postérieur (Hindgut). Au point de vue histologique, il s'agit de cellules de type D non argyrophiles, non argentaffines. En microscopie électronique, ces cellules ne contiennent pas de grains et pas de sérotonine. Il existe parfois une sécrétion de 5-hydroxytriptophane-5 HTP ou d'ACTH.

Lipomes et lipomatose (24, 117, 134)

La localisation rectale représente 4,4% des lipomes du côlon; 30% des lipomes du côlon sont localisés dans le côlon gauche. L'apparence macroscopique est typique, se présentant sous forme de tuméfaction arrondie, mollasse et jaunâtre, enchâssée dans la paroi ou se raccordant par un pédicule large et épais (117, 134). Leur dimension varie de quelques millimètres à 6 cm ou plus. Les lipomes sont généralement solitaires, ils sont multiples dans environ 20% des cas (Mayo Clinic). L'érosion de la muqueuse, recouvrant ce lipome, peut donner une ulcération et des hémorragies. Histologiquement, la prolifération est faite d'adipocytes, celle-ci est traversée d'axes conjonctivo-vasculaires. La base d'implantation sous muqueuse se disperse entre les deux tuniques musculaires (117).

Les manifestations cliniques sont généralement pauvres. Les lipomes du bas rectum peuvent se prolaber par l'anus. Les lipomes ne nécessitent aucun traitement s'ils sont asymptomatiques et si le diagnostic histologique est posé. Leur exérèse endoscopique est contre indiquée lorsqu'ils dépassent deux cm; le risque de perforation atteint plus de 50% (134).

A coté de cette forme il faut signaler la lipomatose rectale diffuse. Elle s'intègre dans le cadre d'une lipomatose pelvienne. Le rectum apparaît étroit et tubulé et avalvulaire (60)

Léïomyomes (61, 117, 182)

Les léiomyomes touchent beaucoup plus rarement le rectum que le côlon. Stout (170bis), à la Mayo Clinic, trouvait dix léiomyomes rectaux sur 2000 tumeurs traitées. Ils représentent 0,1 à 0,3% de toutes les tumeurs rectales. Dans la série de 36 patients rapportée par Vorobyov et coll. (182) la taille inférieure à 2 cm dans 1/3 des cas, dépassait 5 cm chez 17 patients. Ils étaient localisés dans la partie basse de l'ampoule rectale dans plus de la moitié des cas. L'ulcération de la muqueuse peut entraîner des rectorragies. Ils sont dans la majorité des cas solitaires. Les petites tumeurs sont rouges, réalisant un nodule rond et ferme; lorsqu'elles sont plus larges elles peuvent avoir tendance à être lobulées. Ces tumeurs se développent aux dépens de la paroi musculaire intestinale. Elles peuvent rester dans une situation intra-murale, se projeter dans la lumière et se pédiculiser, ou dans la cavité péritonéale. En l'absence d'endosonographie le diagnostic préopératoire n'était établi que dans 33% des cas (182). Histologiquement, elles sont composées de cellules musculaires associées à un tissu fibreux important conduisant généralement au diagnostic de fibromyome. Contrairement aux léiomyomes du côlon, les tumeurs musculaires du rectum sont le plus souvent encapsulées. Le diagnostic différentiel avec les myosarcomes peut ne pas être évident. L'absence d'encapsulation n'est pas nécessairement un signe de malignité. Le traitement endoscopique est proposé pour les tumeurs ne dépassant pas 1 cm; l'excision locale par voie endo-anale est recommandée pour les tumeurs basses entre 1 et 3 cm pour les tumeurs dépassant 5 cm une chirurgie plus large doit être envisagée (182).

Haemangiomes (61, 117)

Il s'agit de très rares tumeurs du côlon, qui siègent dans la plupart des cas au niveau du rectum ou du côlon distal. La taille de la tumeur est très variable. Elle peut être petite, constituant un nodule dans la sous-muqueuse, rouge pourpre, mais peut atteindre une taille beaucoup plus importante. Le signe révélateur le plus fréquent est une rectorragie. Si l'angiome est dans le rectum ou le sigmoïde distal, le diagnostic endoscopique est évoqué sur la présence de veines sous-muqueuses dilatées. La présentation de la tumeur est loin d'être toujours aussi typique. Exceptionnellement, l'haemangiome du bas rectum atteint la marge anale ou la région péri-anale. La présence sur la radiographie de multiples petites phlébolites au niveau de la paroi rectale est très évocatrice. Le diagnostic est confirmé par l'angiographie mésentérique. Le traitement des haemangiomes du rectum dépend de leur taille. Lorsque la lésion est petite et suffisamment basse, l'exérèse est possible par électrocoagulation ou par excision locale. Lorsque la lésion est plus étendue, le pronostic est moins bon, avec un risque d'hémorragie sévère. En cas d'hémorragie sévère, certains (61) proposait de faire une colostomie et, dans le même temps, de lier l'artère hémorroïdale supérieure, mais ce type d'intervention n'est pas toujours efficace. L'excision par voie abdominopérinéale est techniquement irréalisable du fait du saignement. Goligher (61) propose une ligature première de l'artère iliaque interne et externe pour contrôler le saignement per-opératoire.

Les schwannomes (28)

Ils sont exceptionnels. Ils apparaissent soit isolément chez l'homme, soit dans un contexte de maladie de Recklinghausen chez la femme.

On distingue:

- Le neurinome développé aux dépens de la gaine de Schwann d'origine neuroectodermique. C'est une tumeur encapsulée, blanc nacré, refoulant les autres éléments du nerf.
- Le neurofibrome de l'endonèvre d'origine mésenchymateuse n'est pas encapsulé, il est mou élastique, riche en fibres collagènes envahissant la totalité des structure du nerf.

On estime le risque de dégénérescence à environ 15% des cas.

Cliniquement, les tumeurs sont longtemps muettes. Les signes d'appel sont liés au syndrome compressif tumoral; l'ulcération de la muqueuse recouvrant la tumeur est responsable de rectorragies. Ces tumeurs sont souvent perçues au toucher rectal. L'aspect endoscopique est celui d'une tumeur sous-muqueuse refoulant la muqueuse. Les biopsies sont généralement négatives; on les a tenu pour responsables d'une évolution sarcomateuse; elles exposent au risque d'hémorragie et d'ouverture d'un méningocèle.

Le diagnostic pré-opératoire est difficile; l'apport de l'échoendoscopie n'a pas encore été évalué. Sur la pièce opératoire, le diagnostic anatomo-pathologique différentiel avec un fibromyome n'est pas toujours aisé.

Le traitement des schwannomes isolés et symptomatiques est chirurgical; la radiothérapie est inefficace. L'association à une maladie de Recklinghausen contre indique le traitement chirurgical, si l'on veut éviter une poussée évolutive sur les autres tumeurs.

Polype hamartomateux : le polype juvénile

Le polype juvénile est le polype le plus commun du côlon chez l'enfant. Dans une série de 43 enfants, rapportée par Knox et coll. (90) en 1960, l'âge des patients était compris entre 22 mois et 20 ans, avec une moyenne autour de 6,5 ans; 80% des enfants étaient âgés de moins de dix ans, 27/43 étaient des garçons. La plupart des polypes sont situés au niveau du rectum ou du sigmoïde et accessibles à la rectosigmoïdoscopie dans 70 à 90% des cas (14, 90, 152). Dans cette étude, les polypes étaient solitaires dans 70% des cas et multiples dans 30% des cas. Le nombre maximal de polypes trouvés chez un patient était de 9. Tous les polypes du côlon étaient associés à des polypes rectosigmoïdiens. Ces polypes sont également rencontrés à l'âge adulte : 5,9% dans une étude sur 485 polypes (136). Nugent et coll. (127) rapportent une étude chez 93 patients, d'âge compris entre 3 et 71 ans. En dehors des rectorragies, la présence du polype peut être révélée par son prolapsus à travers l'anus. Du fait de la torsion du pédicule, le polype peut s'éliminer spontanément donnant lieu à une rectorragie qui parait inexpliquée si l'examen est fait après un certain délai.

Le diagnostic, évoqué parfois sur le toucher rectal si le polype est bas situé, repose sur la rectosigmoïdoscopie. La coloscopie complète à la recherche d'autres lésions peut être envisagée d'emblée, en particulier lorsqu'il existe un contexte familial de polypose juvénile, ou secondairement si les rectorragies persistent après l'ablation du polype distal. Un travail récent de Mestre (113) montrait que ces polypes étaient associés, dans plus de la moitié des cas à d'autres polypes lorsque l'on faisait une coloscopie totale. Ces polypes peuvent s'intégrer dans une polypose juvénile; on parle de polypose juvénile lorsqu'il existe plus de trois à cinq polypes, ou lorsque l'on retrouve un polype juvénile en présence d'une histoire familiale de polypose juvénile.

Endoscopiquement, il s'agit d'une petite tumeur pédiculée à tête régulière lisse, de couleur rosée. Histologiquement le polype juvénile est d'origine hamartomateuse c'est à dire formé à partir du développement excessif d'origine embryonnaire du tissu local normal. Il est constitué de formations glandulaires kystiques bordées par un épithélium cylindrique ou cubique rempli de mucus. Le stroma est œdémateux et infiltré par de nombreux éléments inflammatoires. Ce tissu inflammatoire peut devenir prédominant et entraîner ainsi une confusion avec de simples formations purement granulomateuses (117). Le pronostic de ces polypes a été discuté récemment. S'il est admis que la polypose juvénile est associée à un risque plus élevé de cancer du côlon que dans la population normale, il ne semble pas d'après l'étude de Nugent *et coll.* (127), que les patients porteurs d'un polype juvénile solitaire aient un risque relatif de décéder ou de développer un cancer colo-rectal différent de celui de la population générale.

Le traitement de ces polypes est essentiellement endoscopique. L'exérèse des polypes de l'enfant, peut être pratiquée dans les cas simples sous endoscopie. Bartnik *et coll.* (14) rapportent leur expérience de l'ablation à l'anse diathermique de 40 polypes de taille allant jusqu'à 3 cm sans aucune complication. Ce n'est qu'en cas d'impossibilité de résection per-endoscopique que peut être discutée une laparotomie. En fait, cette

intervention ne doit être proposée qu'en cas de complication hémorragique ou mécanique, en tenant compte de l'élimination spontanée habituelle et de la bénignité de la lésion.

La récidive des polypes juvéniles a été observée avec une fréquence variant entre 12-20% après une période de plus de 14 ans.

Polypes inflammatoires

En-dehors des polypes inflammatoires qui se développent dans le sigmoïde en réaction aux lésions ulcérées de colites de type RCH ou maladie de Crohn, plusieurs types de lésions d'aspect polypoïde peuvent être rencontrées :

Réaction granulomateuse sur infections parasitaires (97)

Certaines formations pseudotumorales bénignes inflammatoires sont en rapport avec une infection amibienne (Amoebome). Elles se rencontrent chez des patients vivant en zone d'enédmie et non traités. Le diagnostic repose sur l'histologie et surtout la sérologie qui est positive. Le traitement est médical.

La bilharziose intestinale à Schistosoma mansoni que l'on trouve en Afrique, en Égypte, aux Antilles, en Amérique du Sud peut être à l'origine de formations polypoïdes en rapport avec une réaction granulomateuse autour des œufs du parasite. Ces formations, qui se rencontrent dans certains pays chez 8 à 33% des patients atteints, se présentent sous l'aspect de petites formations sessiles à extrémité pointue ou pédiculées, blanchâtres ou jaunâtres de 2 à 30 mm de diamètre. Les biopsies standards mettent en évidence le granulome inflammatoire non spécifique; le diagnostic histologique repose sur la découverte des miracidium. L'éperon du miracidium de Schistosoma mansoni est latéral. Leur multiplicité peut réaliser un aspect de polypose. Le traitement médical actuel comprend l'administration per os de Praziquentel à la dose de 20 mg/kg en trois fois sur un jour.

Réaction granulomateuse sur corps étrangers

Signalons les pseudo-tumeurs inflammatoires de l'atmosphère péritonéale, dues à la pénétration accidentelle d'un produit de contraste, à l'occasion d'un lavement baryté ou l'injection d'un trajet fistuleux.

Les granulomes sur fils, qui se développent au niveau des anastomoses, ne doivent pas être confondus avec une récidive tumorale.

Autres lésions bénignes du rectosigmoïde

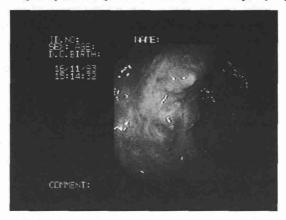
Syndrome du prolapsus muqueux ano-rectal

On regroupe dans cette entité l'ensemble des manifestations et des lésions anatomopathologiques apparemment disparates, de topographie ano-rectale associées à un prolapsus rectal plus ou moins complet (41, 138). Dans ce cadre, on regroupe le syndrome de l'ulcère solitaire du rectum (155); l'hamartome inversé du rectum (103), le kyste entérogène et la colite kystique profonde localisée (colitis cystica profunda) (173) et le polype cloacogénique inflammatoire (99). En dehors de l'ulcère solitaire et de la rectite érythémateuse, les lésions rectales peuvent prendre des aspects de polype, de tumeur villeuse ou de tumeur maligne, végétante et ulcérée.

L'hamartome inversé du rectum, le kyste entérogène et la colite kystique profonde localisée ont été décrits surtout chez l'homme jeune (103). L'émission de glaires, les faux besoins, les rectorragies sont les manifestations les plus souvent signalées. Le toucher rectal perçoit parfois soit une tumeur sessile ou pédiculée ferme, soit un bourrelet saillant plus ou moins circonférentiel donnant l'impression de reposer sur un socle fibreux. Endoscopiquement, les lésions siègent plutôt sur la face antérieure du rectum entre 6 et 10 cm de la marge anale. L'aspect est parfois celui d'une masse polypoïde isolée, de consistance ferme, plus ou moins pédiculée, de taille inférieure à

3 cm. Dans d'autres cas, les lésions sont plus étendues, plus ou moins circonférentielles, en bourrelet polypoïde saillant dans la lumière rectale, irrégulièrement sténosantes sans limitation précise; plusieurs foyers de taille minime peuvent jouxter la lésion principale. La muqueuse recouvrant ces lésions est parfois normale; le plus souvent, elle est congestive, recouverte d'un enduit muco-glaireux et présente fréquemment des ulcérations superficielles (103).

Figure 6
Syndrome du prolapsus muqueux ano-rectal : Colite kystique profonde



Ces lésions peuvent être confondues avec une tumeur villeuse, voire un cancer. Les lésions histopathologiques (138) comprennent des lésions communes au syndrome du prolapsus muqueux rectal :

1) muqueuse épaissie, irrégulière prenant un aspect pseudo-villeux; les cryptes ont

un aspect hyperplasique plus rarement atrophique;

2) une oblitération progressive du chorion de la muqueuse par une fibrose associée à une prolifération de fibres musculaires lisses provenant de la *muscularis mucosae*.

A ces lésions communes s'ajoutent des remaniements secondaires :

- 1) érosions de l'épithélium de surface, ulcérations plus ou moins creusantes;
- 2) fibrose sévère de la muqueuse et de la sous-muqueuse;
- 3) hémorragie fusant en profondeur disséquant le chorion et la musculaire muqueuse; il en résulte des phénomènes de réépithélialisation des espaces hémorragiques avec formation de kystes glandulaires muco-sécrétants en profondeur (138).

L'étude histochimique des mucines montre un profil particulier avec nette augmentation des siolomucines associée à une diminution importante des sulfomucines.

Le traitement de ces lésions est celui du syndrome de prolapsus muqueux ano-rectal (138), c'est-à-dire régime riche en fibres et suppositoires de glycérine de manière à ce que le malade pousse le moins possible pour aller à la selle. Ce n'est que dans les formes sévères que l'on peut recourir à un traitement chirurgical type rectopexie (189).

Endométriose rectosigmoïdienne (24, 117, 187)

L'endométriose est une affection commune touchant environ 8 à 15% des femmes non ménopausées. L'endométriose digestive représente 1 à 12% des endométrioses tout site confondu. Dans 17 à 37%, elle est associée à une endométriose pelvienne dont elle peut constituer la complication. La maladie est une affection de la femme jeune entre 35 et 45 ans, mais les lésions évoluant après la ménopause, naturelle ou artificielle, ne sont pas exceptionnelles.

Anatomiquement:

L'endométriose peut prendre plusieurs aspects :

- 1) La forme superficielle infiltre la séreuse par des implants nodulaires en respectant les autres tuniques. Elle se développe volontiers au contact des foyers gynécologiques. Les phénomènes inflammatoires cycliques et la fibrose cicatricielle organisent progressivement des magmas d'anses intestinales ou des brides adhérentielles autour de ces lésions.
- 2) La forme profonde envahit les couches musculaires, en respectant toutefois la muqueuse intestinale. Elle s'y organise sous la forme d'une tuméfaction souvent volumineuse, comprenant des tubes glandulaires qui possèdent toutes les caractéristiques de l'endomètre normal, un chorion cytogène et des fibres musculaires lisses en périphérie qui achèvent de conférer à cette ectopie, l'aspect d'un utérus en miniature.
- 3) La forme évoluée, cicatricielle correspond aux endométrioses anciennes ou aux endométrioses post-ménopausiques.

La dégénérescence de l'endométriose est possible, mais exceptionnelle. Les localisations intestinales de l'endométriose répondent essentiellement à la théorie de la greffe ectopique, ceci explique que les segments intestinaux en situation pelvienne constituent des sites privilégiés. Les localisations retrouvées par Macafee et Hardy-Greer (105bis) concernent le rectum et le sigmoïde dans 73% des cas; l'iléon proche de la valvule de Bauhin 7%; l'appendice 3% et le caecum 3%.

Manifestations cliniques:

Les endométrioses digestives symptomatiques sont rares. On estime que 30 à 50% seulement des localisations intestinales donnent lieu à une symptomatologie, il s'agit pour le reste de découvertes radiologiques, endoscopiques ou souvent opératoires. La symptomatologie clinique n'est pas très spécifique, il s'agit de douleurs pelviennes à recrudescence menstruelle; les troubles du transit sub-occlusifs, l'occlusion aiguë sont rares. Quant aux émissions sanglantes par l'anus rythmées par les menstruations et associées à un syndrome rectal, elles sont très caractéristiques, mais peu fréquentes. Weed et Ray (187) dans une étude portant sur 163 cas d'endométriose intestinale signalent des rectorragies menstruelles chez 26% des patientes.

Diagnostic:

Les examens complémentaires ne retrouvent en général que des signes indirects. Le lavement baryté montre parfois un aspect spiculaire du contour tumoral dans les grosses lésions digestives sténosantes. La coloscopie n'est pas non plus très contributive (187); la muqueuse est le plus souvent intacte. On retrouve une fixité de l'anse sigmoïdienne, des aspects de compression extrinsèque, parfois infranchissables. Il est exceptionnel de retrouver les taches bleutées typiques de la maladie en période menstruelle. L'endométriose colique est habituellement non accessible au diagnostic par des biopsies puisque sous-muqueuse. Dans certains cas et plus particulièrement lorsqu'il existe des rectorragie menstruelles (21), le tissu endométriosique ectopique peut être retrouvé sur les biopsies à condition qu'elles soient bien ciblées et répétées. Le diagnostic différentiel se pose essentiellement avec le cancer dans sa forme sténosante, ou les lésions néoplasiques extrinsèques type carcinose péritonéale. Les erreurs diagnostiques préopératoires et même per-opératoires sont fréquentes lorsque le diagnostic d'endométriose n'est pas connu.

Traitement (25):

Il est soit chirurgical, soit hormonal. Dans les cas peu étendus et peu évolués, un traitement hormonal suffit. Il consiste à administrer des hormones stéroïdiennes pour atrophier l'endomètre. Ce traitement vise à l'élimination fonctionnelle de l'activité ovarienne jusqu'à la disparition des lésions. On utilise aujourd'hui les progestatifs de synthèse en traitement continu pendant une durée minimale de neuf mois, de préférence aux œstroprogestatifs. Leur efficacité est très irrégulière du fait de

l'inconstance des récepteurs hormonaux. Le danazol (Danatrol), stéroïde antigonadotrope à faible activité androgénique, est également utilisé. Le traitement médical est cependant peu actif sur la sténose fibro-endométriosique. C'est pourquoi en cas de sténose fibreuse, la levée de l'obstacle par une résection intestinale segmentaire limitée, doit être envisagée, en particulier chez les patientes jeunes.

La pneumatose kystique (140)

La pneumatose kystique intestinale (Fig. 7 et 7bis) est une affection rare caractérisée par la présence d'air enkysté dans la paroi de l'intestin. Ces lésions peuvent se localiser tout au long du tube digestif, mais les formes localisées au sigmoïde sont les plus fréquentes. Elles peuvent être primitives ou secondaires, associées le plus souvent à une lésion obstructive survenant volontiers chez l'insuffisant respiratoire chronique. La pneumatose kystique est plus fréquente et survient plus précocement chez l'homme, entre 30 et 50 ans. Elle peut être également observée chez l'enfant, chez lequel elle doit être considérée comme témoin d'une affection grave. Les kystes gazeux sont de taille variable, allant de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Les kystes peuvent être isolés, confluants ou regroupés. La localisation de l'air peut se faire à l'intérieur de la sous-muqueuse ou de la sous-séreuse. La paroi recouvrant ces kystes est très fine et peut-être rompue facilement, notamment lors de biopsies. Les lésions prédominent généralement dans la sous-séreuse. L'atteinte de la sous-muqueuse est pratiquement constamment associée avec une atteinte sous-séreuse. La paroi bordant ces kystes peut-être tapissée de cellules endothéliales. Autour de ces kystes, il existe souvent une réaction inflammatoire.

La symptomatologie est en général peu significative, associant des troubles du transit à type de faux-besoins, avec émission de glaires. Les rectorragies ne sont pas rares, elles peuvent être même profuses.

Endoscopiquement, l'aspect est assez caractéristique, se présentant comme de multiples petites surélévations muqueuses, évoquant d'abord la polypose rectocolique. La muqueuse intestinale parait soulevée par d'innombrables formations, de quelques millimètres ou de un à deux centimètres. Ces formations sont parfaitement rondes, souvent marquées d'une flaque hémorragique et leur paroi lisse et régulière apparaît particulièrement fine et souple au palper à la pince. L'électrocoagulation punctiforme à la pince chaude permet d'effondrer les kystes. En cas d'hésitation diagnostique la radiographie sans préparation, éventuellement complétée d'un lavement baryté, permettent de reconnaître très facilement les zones gazeuses autour du contenu intestinal. Un certain nombre de complications ont été décrites, en particulier le pneumopéritoine, probablement lié à la rupture de kystes gazeux sousséreux. Le pneumopéritoine est habituellement non associé avec une péritonite. La pneumatose kystique intestinale peut-être associée avec de nombreuses affections, en particulier, une affection inflammatoire du côlon qui peut se rencontrer après traumatisme de la muqueuse, telles que endoscopie-biopsie, détorsion d'un volvulus, affection obstructive. Elle peut être également associée à un pneumomédiastin et à une rupture de bulles d'emphysème.

En l'absence d'affection associée, l'évolution est généralement bénigne, avec disparition des kystes en plusieurs semaines ou plusieurs mois. Certains ont proposé un traitement endoscopique par électrocoagulation pour effondrer les kystes. D'autres ont proposé un traitement médical, associant antibiothérapie et oxygénothérapie.

Lésions polypoïdes associées à la diverticulose sigmoïdienne

En-dehors des lésions néoplasiques, la présence de formations polypoïdes dans le sigmoïde doit évoquer plusieurs types de lésions. Trois sont décrits : le diverticule inversé, l'hyperplasie muqueuse et le polype de type transitionnel décrit par Franzin *et coll*. (54).

Le diverticule inversé se présente sous l'aspect d'un polype d'environ 1 cm en « doigt de gant » recouvert d'une muqueuse rouge ou purpurique (42, 109, 162).

Histologiquement, il ne contient aucune structure adénomateuse, l'axe du polype peut intéresser la *muscularis mucosae* mais peut aussi intéresser la musculaire propre. Bien que leur exérèse à l'anse diathermique puisse se faire sans complication, des cas de perforation ont été rapporté, leur ablation endoscopique doit donc être évitée (42, 109, 162).

L'hyperplasie muqueuse est signalée dans la muqueuse avoisinante les cancers ou au contact des diverticulites. Franzin *et coll*. (54) décrivent un troisième type de lésion développée au voisinage des diverticules, se présentant sous l'aspect de formations hémisphériques d'environ 1 cm de diamètre, recouvertes d'une muqueuse rouge vif avec quelques zones pétéchiales. Elles sont parfois multiples. L'aspect de la muqueuse les recouvrant se rapproche de celui des diverticules inversés mais leur raccordement à la paroi est différent. Ils ont histologiquement quelques similitudes avec les lésions rencontrées dans le syndrome du prolapsus muqueux ano-rectal (54).

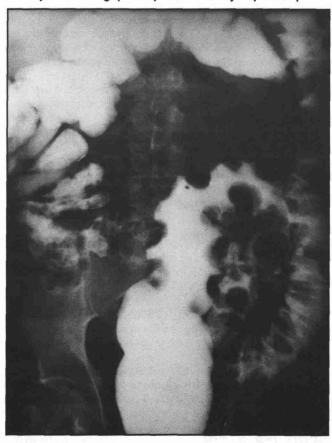


Figure 7
Aspect radiologique de pneumatose kystique colique

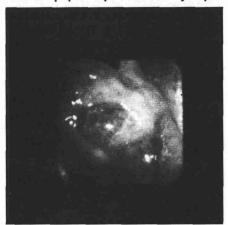


Figure 7bis Aspect endoscopique de pneumatose kystique colique

Références

- ACHKAR E., CAREY W.D., « Small polyps found during fiberoptic sigmoidoscopy in asymptomatic patients. », Ann. Intern. Med., 1988, 109, 880-883.
- ACHKAR E., WINAWER S.J., « A hyperplastic polyp is discovered on flexible sigmoidoscopy. Is full colonoscopy indicated? », Am. J. Gastroenterol., 1990, 85, 367-370.
- 3. ADACHI M., MUTO T., OKINAGA K., MORIOKA Y., «Clinicopathological features of the flat adenoma.», Dis. Colon rectum, 1991, 34, 981-986.
- ALLEMAND H., DREYFUS T., DESCHAMPS, VUITTON D., CARBILLET J.P., MIGUET J.P., CARAYON P., « Dépistage des polypes par pansigmoïoscopie pour la prévention des cancers rectocoliques. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1981, 5, 742-746.
- ALLISON J.E., FELDMAN.R, TEKA-WA I.S., « Hemoccult screening in the detecting colorectal neoplasm: sensitivity, specificity, and predictive value. », Ann. Intern. Med., 1990, 112, 328-333.
- ANSHER A., LEWIS A., FLEISCHER J., et al.., « Hyperplastic colonic polyps as a marker for adenomatous colonic polyps. », Am. J. Gastroenterol., 1989, 84, 113-117.
- AMERICAN SOCIETY FOR GASTROINTESTINAL ENDOSCOPY., « The role of colonoscopy in the management of patients with colonic polyps. », Gastrointest. Endosc., 1988, 34, 6S-7S.
- ATKIN W.S., MORSON B.C., CUZICK J., « Long-term of colorectal cancer after excision of rectosigmoïd adenomas. », N. Engl. J. Med., 1992, 326, 658-662.
- AUBERT H., TREILLE C., FAURE H., FOURNET J., LACHET B., RACHAIL M., « Intérêt de la surveillance des malades polypectomisés dans la prévention du cancer rectocolique. A propos de 123 cas. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1982, 6, 183-187.
- AUBERT A., MEDURI B., FRITDCH J., AIME F., « Tumeurs villeuses colo-rectales. Taitement par electro-resection et photocoagulation au laser 134 observations. », Press-Med., 1992, 21, 2046-2049.
- 11. AUSLANDER M.O., SCHAPIRO M., « The true depth of insertion of the 60 cm flexible fiberoptic sigmoidoscope. », *Gastroenterology*, 199.
- 12. BACON H.E., EISENBERG S.W., « Papillary adenoma or villous tumor of the rectum ans colon. », Ann. Surg., 1971, 174, 1002-1008.
- 13. BARRY M.J., et al.., « Effect of workup strategy on the cost-effectiveness of fecal occult blood screening for colorectal cancer. », Gastroenterology, 1987, 93, 301-310.
- BARTNIK W., BUTRUK E., RYZKO J., RONDIO H., RASINSKI A., OTROWSKA J., « Shortand long-term results of colonoscopic polypectomy in children. », Gastrointest. Endosc., 1986, 32, 389-392.

- 15. BERCI G., PANISH J.P., SCHAPIRO M., CORLIN R., « Complications of colonoscopy and polypectomy. », *Gastroenterology*, 1974, 67, 584-585.
- 16. BIGARD M.A., GAUCHER P., LASALLE C., « Fatal colonic explosion during colonoscope polypectomy. », Gastroenterology, 1979, 77, 1307-1310.
- 17. BOHLMAN T.W., KATON R.M., LIPSCHUTZ G.R., MC COOL M.T., SMITH F.W., MEINYCKC S., « Fiberoptic pansigmoïdoscopy : an evaluation and comparison with rigid rectosigmoïdoscopy. », *Gastroenterology*, 1977, 72, 644-649.
- 18. BOND J.H.., « Polyp guide line: diagnosis treatment, and surveillance for patients with non familial colorectal polyp. », Ann. Intern. Med., 1993, 119, 836-843.
- 19. BOU G., « Traitement par electrocoagulation des tumeurs villeuses du rectum. », Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1979, 15, 327-331.
- 20. BOULOS P.B., SALMON P.R., KARAMANOLIS D.G., CLARK C.G., « Is colonoscopy necessary in diverticar disease? », *Lancet*, 1984, 95-6 (à compléter).
- 21. BOZDECH J.M., « Endoscopic diagnosis of colonic endometriosis. », *Gastrointest. Endosc.*, 1992, **38**, 568 -570.
- 22. BRAJER S., « Le polype hyperplasique est-il un marqueur de polype adénomateux. », Mémoire pour le Certificat d'Études Spécialisées des Maladies de l'Appareil Digestif, Faculté Xavier Bichat, 1987.
- 23. BRUNETEAUD J.M., MAUNOURY V., COCHELARD D., BONIFACE B., CORTOT A., PARIS J.C., « Endoscopic laser treatment for rectosigmoïd villous adenoma : factors affecting the results. », *Gastroenterology*, 1989, 97, 272-277.
- 24. BRUNETON J.N., QUOY A.M., DAGEVILLE X., LECOMTE P., « Les lipomes du tube digestif. Revue de la littérature à propos de 5 cas. », Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1984, 20, 27-32.
- CALIGARIS P., DUCASSOU M.J., MASSELOT R., MAURIN B., CARDON J.M., BRICOT R., « L'endométriose digestive. Conceptions actuelles. », J. Chir., 1982, 119, 693-698.
- 26. CANNON-ALBRIGHT L.A., SKOLNICK M.H., BISHOP T., LEE R.G., BURT RW., « Common inheritance of susceptibility to colonic adenomatous polyps and associated colorectal cancers. », N. Engl. J. Med., 1988, 319, 533-537.
- CAPPELL MS, FORDE K., « Spatial clustering of multiple hyperplastic, adenomatous and malignant colonic polyps in individual patients. », Dis. Colon rectum, 1989, 32, 641-652.
- 28. CAUVIN J.M., GOLFAIN D., LE RHUN M., et coll., « Relation entre endobrachyoesophage et tumeurs colorectales. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1994, 18, D53-D55.
- 29. CHABANON R., PATRICOT L.M., « Les schwannomes du rectum. », Arch. Franç. Mal. App. dig., 1973, 62, 569-578.
- 30. CHABANON R., « Les accidents de la coloscopie et de la polypectomie coloscopique. », Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1977, 13, 65-73.
- CHIU Y.S., SPENCER R.J., « Villous lesions of the colon. », Dis. Colon Rectum, 1978, 21, 493-495.
- 32. COHEN L.B., WAYE J.D., « Treatment of colonic polyps- practical considerations. Clin. », Gastroenterol., 1986, 15, 359-376.
- COLACCHIO T A., FORD K.A., SCANTLE-BURRY V.P., « Endoscopic Polypectomy: Inadequate treatment for invasive colorectal carcinoma. », Ann. Surg., 1981, 194, 704-707.
- 33bis CORNES J.S., WALLACE M.H., MORSON B.C., « A summary of the clinical features of 100 cases of benign lymphoma of the rectum and the canal anal. », *Proc. Roy. Soc. Med.*, 1961, **54**, 729-733.
- 34. CRANLEY J.P., PETRAS R.E., CAREY W.D., PARADIS K., SIVAK M.V., « When is endoscopic polypectomy adequate therappy for colonic polyps containing invasive carcinoma? », Gasroenterology, 1986, 91, 419-427.
- CRAVENS E., LEHMAN., « Disappearing rectal polyps. », Gastrointest. Endosc., 1991, 37, 88-91.
- DELILE P., MARCHE C., EDELMAN G., « Les tumeurs villeuses du rectum et du côlon. Problèmes diagnostiques et thérapeutiques. Statistique de 78 cas. », Ann. Chir., 1977, 31, 829-842.

- 37. DERKSEN E.J., CUESTA M.A., MEIJER S., « Intraluminal ultrasound of rectal tumours : a prerequisite in decision making. », Surg. Oncol., 1992, 1, 193-198.
- 38. DETRY R.J., KARTHEUSER A., KESTENS P.J., « Endorectal ultrasonography for staging small rectal tumors: technique and contribution to treatment. », Wold. J. Surg., 1993, 17, 271-275.
- 39. DEYHLE P., « Results of endoscopic polypectomy in the gastro-intestinal tract. », Endoscopy, 1980, (suppl.), 35-46.
- DI SARIO J.A., FOUTCH P.G., MAI H., RUZKOWSKI C., PARDY K., HAYDEN C.T., « Hyperplastic colorectal polyps: epidemiology in average risk asymptomatic individuals. », Gastroenterology, 1990, 100, A 279
- 41. DU BOULAY C.E.H., FAIRBROTHER J., ISAACSON P., « Mucosal prolapse syndrome a unfying concept for solitary ulcer syndrom and non-specific proctitis. », J. Clin. Pathol., 1983, 36, 1264-1268.
- 42. DUMAS O., JOUFFRE C., DESPORTES R., ETAIX J.P., BARTHÉLÉMY C., AUDIGIER J.C., « Inverted sigmoid diverticulum: a misleading polyp. », Gastrointest. Endosc., 1991, 37, 587-588.
- 43. DUPERRAT B., « Les lymphomes bénins du rectum », Presse Méd., 1950, 65, 1149-1150.
- 44. ECKARDT V., FUCHS M., KANZLER G., REMMELE W., STIENEN U., « Follow-up of patients with colonic polyps containing severe atypia and invasive carcinoma. », *Cancer*, 1988, **61**, 2552- 2557.
- 45. EDDY D.M., NUGENT F.W., EDDY J.F., et al., « Screening for colorectal cancer in a high risk population. Results of a mathematical model. », Gastroenterology, 1987, 92, 682-692.
- 46. EIDE T.J., STALSBERGH., « Polyps of the large intestine in northen Norway. », Cancer, 1978, 42, 2839-2348.
- 47. EIDE Y., « Risk of colorectal cancer in adenoma bearing individuals within a defined population. », Int. J. Cancer, 1986, 38, 173-176.
- 48. ELLIS C.N., BOGGS H.W., SLAGLE G.W., COLE PA, COYLE D.J., « Clinical significance of diminutive polyps of the rectum and sigmoid colon. », Dis. Colon Rectum, 1993, 36, 8-9.
- 49. ESCOURROU J., DELVAUX M., BELLISEN D.E.F., FREXIMOS J., RIBET A., « Traitement par laser Nd: YAD des tumeurs villeuses rectales: expérience de 57 cas. », Gastroenterol. Clin. Biol., 1988, 12, 604-609.
- 50. FAIVRE J., HILLON P., BOUTRON M.C., KLEPPING C., « Epidémiologie des cancers colorectaux. », Md. et Hyg., 1983, 41, 226-234.
- 51. FENOGLIO, « Titre. », Cancer, 1974, 34, 919., (à revoir)
- 52. FLEISCHER D.E., GOLDBERG S.B., BROWNING T.H., et al.., « Detection and surveillance of colorectal cancer. », JAMA, 1989, 261, 580-585.
- 53. FOUTCH P.G., MAI H., PARDY K., DISARIO J.A., MANNE R.K., KERR D., « Flexible sigmoidoscopy may be ineffective for secondary prevention of colorectal cancer in asymptomatic, average risk men. », *Dig. Dis. Sci.*, 1991, **36**: 924-928.
- 54. FRANZIN G., FRATTON A., MANFRINI C., « Polypoid lesions associated with diverticular disease of the sigmoid colon. », *Gastrointest. Endosc.*, 1985, 31, 196-199.
- 55. FRUHMORGE N., DEMLING L., « Complications of diagnostic and therapeutic colonoscopy in the Federal Republic of Germany results of an inquiry. », *Endoscopy*, 1979, **8**, 133.
- 56. GAINAUT A., CUBERTAFOUD P., FRANCK B., « Villous tumors of the rectum (50 cases treated surgically). », *Chirurgie*, 1990, **116**, 429-434.
- 57. GILBERSTEN V.A., « Proctosigmoidoscopy and polypectomy in reducing the incidence of rectal cancer. », *Cancer*, 1974, 34, 936- 939.
- 58. GILLEPSIE P.E., CHAMBERS T.J., CHAN K.W., DORONZO F., MORSON B.C., WILLIAMS C.B., « Colonic adenomas. A colonoscopy survey. », *Gut*, 1979, **20**, 240-245.
- 59. GODWIN J.D., « Carcinoids tumors. An analysis of 2 837 cases. », Cancer, 1975, **36**, 560-569.
- 60. GOLDFAIN D., POTET F., CHAUVEINC L., ROZENBERG H., « Lipomatose rectale, associaton à une lipomatose pelvienne. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1981, 5, 884-891.

- 61. GOLIGHER J.C., « Surgery of the anus rectum and colon. », Baillière Tindall Ed., Londres, 1975.
- 62. GRANDJOUAN S., BOGNEL C., LASSER P., et al.., « Familial colon cancer: underreported frequency of flat adenomas. », Gastroenterology, 1992, 102, A 216.
- 63. GREENBURG A.G., SAIK R.P., COYLE J.J., PESKIN G.W., « Mortality and gastrointestinal surgery in the aged. », Arch. Surg., 1981, 116, 788-791.
- 64. GRÉGOIRE R.C., STERN H.S., YEUNG K.S., et al., « Effect of calcium supplementation on mucosal cell proliferation in high risk patients for colon cancer. », Gut, 1989, 30, 376-382.
- 65. G.R.E.P.I.T.H.E. (Groupe de Recherche Épidiémiologie et d'Évaluation des Méthodes Diagnostiques et de Traitement en Gastro-entérologie)., « Étude multicentrique prospective sur la détection des polypes et des cancers rectocoliques dans une population d'hospitalisés et de consultants. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1981, 5, 58-66.
- 66. GRINNEL R.S., LANE N., « Benign and malignant adenomatous polyps and papillary adenomas of the colon and rectum. An analysis of 1856 tumors in 1335 patients. », *Int. Abstr. Surg.*, 1958, **106**, 519-538.
- 67. GROSSMAN S., MILOS M., « Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer. I: family histoty. », Gastroenterology, 1989, 94, 395-400.
- 68. GROSSMAN S., MILOS M., TEKA I.S., JEWELL N.P.W.A., « Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer. II: past history of colorectal neoplasms. », Gastroenterology, 1989, 96, 299-306.
- 69. HAGGITT RC, GLOTZBACH R.E., SOFFER E.E., WRUBLE L.D., « Prognostic factors in colorectal carcinomas arising in adenomas: implications for lesions removed by endoscopic polypectomy. », Gastroenterology, 1985, 89, 328-336.
- 70. HAUBRICH W.S., BERK J.E., « Benign tumors of the colon and rectum. », Pathogenesis, clinical features and management. In
- HAWES R.H., LEHMAN G.A., O'CONNOR K.W., KOPECKY K.K., LAPPAS J.C., « Effect
 of instrument diameter on the depth of fiberoptic sigmoïdoscopes. », Gastrointest.
 Endosc., 1988, 34, 28-31.
- 72. HILDEBRANDT U., FEIFEL G., « Preoperative staging of rectal cancer by intrarectal ultrasound. », *Dis. Colon Rectum*, 1985, **28**, 42-46.
- 73. HILL M.J., MORSON B.C. BUSSEY H.J.R., « Aetiology of adenoma-carcinoma sequence in large bowel. », *Lancet*, 1978, 9, 245- 247.
- 74. HIRATA I., TANAKA M., MORIKAWA H., « Clinicopathological study on flat and depressed minute colorectal carcinomas. », Gastroenterology, 1992, 102, A375.
- HIXSON L., FENNERTY M., MCGEE D., et al.., « The two year incidence of colon adenomas developing from a « clean » colon after tandem colonoscopy. », Gastroenterology, 1992, A217.
- 76. HOFF G., « Colorectal polyps. Clinical implication : screening and cancer prevention. », Scand. J. Gastroenterol., 1987, 22:, 769-775.
- 77. HOFF G., et al.., « Relationship between tobacco smoking and colorectal polypes. », Scand. J. Gastroenterol.,1987, 22, 13-16.
- HOFF G., MOEN I.E., TRYGG K. et al.., « Colorectal adenomas and food. A prospective study of change in volume and total mass of adenomas in man. », Scand. J. Gastroenterol., 1988, 23, 1253-1258.
- 79. HOGAN W J., STEWART E.T., GREENEEN J.E., DODDS W.J., BJORK J.T., LEINICKE P.A., « A prospective comparison of the accuracy of colonoscopy versus air barium contrast exam for detection of colonic polypoid lesions. », Gastrointest. Endosc., 1977, 23, 230.
- 80. HULSMANS F.J., TIO T.L., MATHUS-VLIEGEN E.M.H., BOSMA A., TYTGAT N.J., «Colorectal villous adenoma: transrectal US in screening for invasive malignancy. », Radiology, 1992, 185, 193-196.
- 81. HYMAN N., WAYE J.D., « Endoscopic four quadrant tattoo for the identification of colonic lesions at surgery. », *Gastrointest. Endosc.*, 1991, 37, 56-58.
- 82. HUNT L.M., ROONEY P.S., GIFFORD K.A., MASCARI R.J., HARDCASTLE J.D., ARMITAGE N.C., « Identification and endoscopic screening of first degree relatives (FDR) of colorectal cancer (CRC) patients. », *Gut*, S18, (à revoir).

- 83. JASS J.R., YOUNG P.J., ROBINSON E.M., « Predictors of presence, multiplicity, size and dsyplasia of colorectal adenomas. A necropsy study in New Zealand. », *Gut*, 1992, 33, 1508-1514.
- 84. JENSEN J., KEWENTER J., SWEDENBORG J., « The anatomic range of fibreoptic rectosigmoidoscopy (60 centimetres). », Scand. J. Gastroenterol., 1992, 27, 842-844.
- 85. JORGENSEN O.D., KRONBORG O., FENGER C., « The funen adenoma follow-up study. Characteistic of patients and initial adenomas in relation to severe dysplasia. », Scand. J. Gastroenterol., 1993, 28, 239-243.
- KELLOKUMPU I., HUSA A., « Colorectal adenomas: morphologic features and the risk of developping metachronous adenomas and carcinomas in the colorectum. », Scand. J. Gastroenterol., 1987, 22, 833-841.
- 87. KIKENDALL J.W., BOWEN P., NELSON R., et al.., « Risk factors for adenoma recurrence following colonoscopic polypectomy: results of a prospective study. », Gastroenterology, 1992, A 218.
- 88. KIRSNER J.B., RIDER J.A., MOELLER H.C., PALMER W.L., GOLD S.S., « Polyps of the colon and rectum statistical analysis of a long term follow up study. », *Gastroenterology*, 1960, 39, 178-182.
- 89. KLEIN R.S., RECCO R.A., CATALANO M.T., EDNERG S.C., CASEY J.I., STEIGBIGEL N.H., « Association of Streptococcus bovis with carcinoma of the colon. », N. Engl. J. Med., 1977, 65, 1404-1445.
- 90. KNOX W.G., MILLER R.E., BEGG CF, ZINTEL H.A., « Juvenile polyp of the colon: a clinicopathologic analysis of 75 polyps in 43 patients. », Surgery, 1960, 48, 201-???.
- 91. KRONBORG A., FENGER O., SONDERGAARD O., PEDERSEN K.M., OLSEN O., « Initial mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. », *Scand. J. Gastroenterol.*, 1987, **22**, 677-686.
- 92. KRONBORG O., FENGER C., WORM J., PEDERSEN A., HEM J., BERTELSEN K., OLSEN J., « Causes of death during the first 5 years of a randomized trial of mass screening for colorectal cancer with fecal occult blood test. », Scand. J. Gastroenterol., 1992, 27, 47-52.
- LADAS S.D., PRIGOURIS S.P., PANTELIDAKI C., RAPTIS S.A., « Endoscopic removal of inverted sigmoid diverticulum- is it a dangerous procedure? », Endoscopy, 1989, 21, 243-244.
- LAMBERT R., OLIVE C., MELANGE M., CHABANON R., « Flexible rectosigmoïdoscopy in the detection of tumoral colonic lesions. », Endoscopy, 1978, 10, 284-288.
- 95. LANPSA S.J., ROUSE J., SMYRK T., WATSON P., et al.., « Epidemiologic characteristics of the flat adenoma of Muto: a prospective study. », Gastroenterology, 1991, 100, A 378.
- 95bis LAUFER I., SMITH N.C.W., MULLENS J.E., « The radiological demonstraction of colorectal polyps indetected by endoscopy. », Gastroenterology, 1976, 70, 167-170.
- 96. LEMOZY J., « Les tumeurs carcinoïdes du rectum. », Arch. Franç. Mal. App. dig., 1973, 62, 537-568.
- 97. LEMOZY J., « Les rectocolites parasitaires. », Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1977, 33, 889-896.
- 98. LEVIN B., MURPHY G.P., « Revision in American Cancer Society recommandations for the early detection of colorectal cancer. », C.A. Cancer J. Clin., 1992, 42, 296-299.
- 99. LOBERT P.F., APPELMAN H.D., «Inflammatory cloacogenic polyp. A unique inflammatory lesion of the anal transitional zone. », Am. J. Surg. Pathol., 1981, 5, 761-766.
- 100. LOCKHART-MUMMERY H.E., DUKES.CE., «Surgical treatment of malignant rectal polyp, with notes on their pathology. », Lancet, 1952, 2, 751-??? (à revoir).
- 101. LOVETT E., « Family studies in cancer of colon and rectum. », Br. J. Surg., 1976, 63, 8-13.
- 102. LOW D.E., KOZAREK R.A., « Snare cautery debridement prior to Nd: YAD photoablation improves treatment efficacy of broad based adenomas of the colorectum. », Gastrointest. Endosc., 1989, 35, 288-297.
- 103. LOYGUE J., ORCEL L., MALAFOSSE M., HUGUET C., DOUVIN D., FAVRE M., « Les hamartomes polypoïdes inversés du rectum : étude clinique et anatomopathologique. », Arch. Fr. Mal. App. Digestif., 1971, 60, 169-188.

- 104. LYLES W., KOLTS B., ACHEM S., MCMATH T., « Is colonoscopy necessary or cost effective for sigmoidoscopically identified diminutive polyps? », Gastroenterology, 1991, A11.
- 105. LYNCH H.T., SMYRK T.C., WATSON P., LANPSA S., et al.., « Hereditary flat adenoma syndrome a variant of familial adenomatous polyposis. », Dis. Colon Rectum, 1992, 35, 411- 421.
- 105bis MACAFEE C.H.G., HARDY-GREER H.L., « Intestinal endometriosis. A report of 29 cases and survey of the litterature. », J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw., 1960, 67, 539-55.
- 106. MANDEL J.S., BOND J.H., CHURCH T.R., et al.., « Reducing mortality from colorectal cancer by screening for fecal occult blood. », N. Engl. J. Med., 1993, 328, 1365-1371.
- 107. MANNES A.G., WEINZIERI M., STELLAARD F., THIEME, WIEBECKE B., PAUMGARTNER G., « Adenomas of the large intestine after cholecystectomy. », *Gut*, 1984, 25, 863-866.
- 108. MATHUS-VLIEGEN E.M.H., TYTGAT G.N., « YAG laser photocoagulation in colorectal adenoma: evaluation of its safety, usefulness and efficacy. », Gastroenterology, 1986, 90, 1865-1873.
- 109. MATHUS-VLIEGEN E.M.H., TYTGAT G.N., « Polyp stimulating mucosal prolapse syndrome in (pre-) diverticular disease. », *Endoscopy*, 1986, 18, 84-86.
- 110. MATHUS-VLIEGEN E.M.H., TYTGAT G.N., « The potential and limitations of laser photo ablation of colorectal adenomas. », Gastrointest. Endosc., 1991, 37, 9-17.
- 111. MATSUMOTO T., LIDA M., KUWANO Y., TADA S., YAO T., FUJISHIMA M., « Minute non-polypoid adenoma of the colon detected by colonoscopy: correlation, between endoscopic and histologic findings. », *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 645-650.
- 112. MAUNOURY V., CORTOT A., DAVION T., PLANE C., PARIS J.C., BRUNETAUD J.M, «L'échoendoscopie est-elle utile à la conduite du tratement par laser des adénomes villeux bénins du rectum? Laser treatment of rectosigmoïd villous tumors. Study of a series of 313 patients. », Acta Endoscopica, 1994, 24, 55-57.
- 113. MESTRE J.P., « The changing pattern of juvenil polyps. », Am. Gastroenterol., 1986, 81, 312-314.
- 114. MILLER M.P., et al.., « Result of mass screening program for colorectal cancer. », Arch. Surg., 1988, 123, 63-65.
- 115. MILLER M.P., « Dietary risk factors and colorectal polyps: apparently gender does make difference. », Gastroenterology, 1993, 105, 947-949.
- 116. MORSON B.C., SOBLIN L.H., « Histological typing of intestinal tumours. In Intenational Histological classification of tumours. », World Health Organization, Geneva, 1976, N° 15.
- 117. MORSON B.C., DAWSON M.D., « Gastro-intestinal pathology. », *Blackwell*, Londres, 1979.
- 118. MORSON B.C., BUSSEAY H.J.R., SAMOORIAN S., « Policy of local excision for early cancer of the colorectum. », *Gut*, 1977, 18, 1045-1050.
- 119. MUTO T., KAMIYA J., SAWADA T., et al.., « Small flat adenoma of the large bowel with special references to its clinicopathological features. », Dis. colon rectum, 1985, 28, 847-851.
- 120. NAUHEIM K.S., ZEITELS J., KAPLAN E.L., SUGIMOTO J., et al.., « Rectal carcinoid tumors. Treatment and prognosis. », Surgery, 1983, 94, 670-676.
- 121. NAVA H., CARLSSON G., RETRELLI N.J., HERRERA L., MMITTELMAN J., « Follow-up colonoscopy in patients with colorectal adenomatous polyps. », *Dis. Colon Rectum*, 1987, **30**, 465-468.
- 122. NAVEAU S., PERRIER C., ZOURABICHIVILI O., BRUNIE F., POITRINE A., CHAPUT J.C., « Traitement par le laser Nd : YAG des tumeurs villeuses colo-rectales. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1988, 12, 604-609.
- 123. NAVEAU S., CHAPUT J.C., BEDOSSA P., et al.., « Cirrhosis as an independent risk factor for colonic adenomas. », Gut, 1992, 33, 535-540.
- 124. NEALE A.V., et al., « Physician accuracy in diagnosing colorectal polyps. », Dis. Colon Rectum, 1987, 30, 247-250.

- 125. NIVATVONGS S.J., NICHOLSON J.D., ROTENBERG D.A., BALLOS E.G., et al.., «Villous adenoma of the rectum. The accuracy of the clinical assessement. », Surgery, 1980, 87, 549 -??.
- 126. NORFLEET R.G., RYAN M.E., WYMAN J.B., RHODES R.A., NUNEZ J.F., KIRCHNER J.P., PARENT K., « Barium enema versus colonoscopy for patients with polyps found during flexible sigmoidoscopy. », *Gastrointest. Endosc.*, 1991, 37, 531-534.
- 127. NUGENT K.P., TALBOT I.C., HODGSON S.V., PHILLIPS R.K.S., « Solitary juvenile polyps: not a marker for subsequent malignancy. », Gastroenterology, 1993, 105, 698-700.
- 128. O'BRIEN M.J., WINAWER S.J., ZAUBER A.G., et al.., « The National Polyp Study. Patient and polyp characteristics associated with high-grad dysplasia in colorectal adenoma. », Gastroenterology, 1990, 98, 371-373.
- 129. OPELKA F.G., TIMMCKE A.E., GATHRIGT J.B., RAY J.E., HICKS T.C., « Diminutive colonic polyps: an indication for colonoscopy. », Dis. Colon Rectum, 1992, 35, 178-181.
- 130. OVERHOLT B.F., HANGROVE R.L., FARRIS R.K., WILSON B.M., « Colonoscopic polypectomy : silent perforation. », Gastroenterology, 1976, 70, 112.
- 131. PELEG I.I., MAIBACH H.T., BROWN S.H., WILCOX C.M., « Aspirin and non steroidal antiinflammatory drug use and the risk of subsequent colorectal cancer. », Arch. Intern. Med., 1994, 154, 394-399.
- 132. PELUSO F., GOLDNER F., « Follow-up of hot biopsy forceps treatment of diminutive colonic polyps. », *Gastrointest. Endosc.*, 1991, 37, 604-606.
- 133. PENNAZIO M., ARRIGONI A., RISIO M., SPANDRE M., ROSSINI F.P., « Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasm. », Dis. Colon Rectum, 1993, 36, 1121-1125.
- 134. PFEIL S.A., WEAVER M.G., ABDUL-KARIM F.W., YANG P., « Colonic lipoma : outcome of endoscopic removal. », Gastrointest. Endosc., 1990, 36, 435-438.
- 135. POLLARD S.G., MACFARLANE R., EVERETT W.G., « Villous tumors of the large bowel. », Br. J. Surg., 1988, 75, 910-912.
- 136. POTET F., SOULLARD J., « Polyps of the rectum and colon. », Gut, 1971, 12, 468-482.
- 137. POTET F., BROUSSE N., SOULLARD J., « Precancerous lesions of colonic mucosa. Epidemiological study and histological analysis of polyps. », Eur. J. Cancer, 1978, Suppl 1, 59-63.
- 138. POTET F., BOGOMOLETZ W.V., FENZY A., « Syndrome du prolapsus muqueux anorectal : un concept moderne et unitaire de l'ulcère solitaire du rectum et lésions du même type. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1985, 9, 561-563.
- 139. PRADEL, MOT J., CHEMALY A., « Étude clinique et évolution des tumeurs villeuses du rectosigmoïde. », Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1967, 56, 5-32.
- 140. PRIEST R.J., « Pneumatosis cystoides intestinalis. », In ...
- 141. PROVENZALE D., GARRET J.W., CONDON S.E., SANDLER R.S., « Risk for colon adenomas in patients with rectosigmoid hyperplastic polyps. », *Ann. Intern. Med.*, 1990, 113, 760-763.
- 142. QUAN S.H.Q., CASTRO E.P.B., « Papillary adenoma (villous tumors). A review oof 215 cases. », Dis. colon Rectum, 1971, 11, 267-280.
- 143. RANSOHOFF D.F., LANG C.A., KUO H.S., « Colonoscopic surveillance after polypectomy: considerations of cost effectiveness. », *Ann. Intern. Med.*, 1991, **114**, 177-182.
- 144. REX D.K., LEHMAN G.A., HAWES R.H., ULBRIGHT T.M., SMITH J.J., « Screening colonoscopy in asymptomatic average risk persons with negative fecal occult blood tests. », *Gastroenterology*, 1991, 100, 64-67.
- 145. REX D.K., SMITH J.J., ULBRIGHT T.M., LEHMAN G.A., « Distal colonic hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas in asymptomatic average risk subjects. », *Gastroenterology*, 1992, **102**, 317-319.
- 146. REX D.K., LEWIS B.S., WAYE J.D., « Colonoscopy and endoscopic therapy for delayed post polypectomy hemorrhage. », *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 127-129.

- 147. REX D.K., LEHMAN G.A., ULBRIGHT T.M., SMITH J.J., HAWES R.H., « The yield of a second screening flexible sigmoidoscopy in average-risk persons after one negative examination. », *Gastroenterology*, 1994, 106, 593-595.
- 148. RIDER J.A., KIRSNER J.B., MOELLER H.C., PALMER W.C., « Polyps of the colon and rectum: a four year to nine year study of five hundred thirty seven patients. », JAMA, 1959, 170, 633-638.
- 149. ROGERS B.H.G., SILVIS ST E., NEBEL O.T., SUGAWA G., MANDELSTAM P., «Complications of flexible fiberoptic colonoscopy and polypectomy. », Gastrointest. Endosc., 1975, 2, 73.
- 150. ROSEAU G., PALAZZO L., RAHME T., PAOLAGGI J.A., « Place de l'échographie rectale dans l'exploration pré-thérapeutique des tumeurs villeuses. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1992, 16, 787-790.
- 151. ROSEN L., BUB D.S., REED J.F.I.I.I., NASTASEE S.A., «Hemorrhage following colonoscope polypectomy. », Dis. Colon Rectum, 1993, 36, 1126-1131.
- 152. ROTH J., HELWIG E.B., « Juvenile polyps of the colon and rectum. », Cancer, 1963, 16, 468-479.
- 153. ROTHSTEIN R.I., SMITH R.E., POWWER G.C., « Barrett esophagus and colonic neoplasia. », Gastroentrerology, 199, 100, A150.
- 154. ROZEN P., FIREMAN Z., FIGER A., LEGUM C., RON E., LYNCH H.T., « Family history of colorectal cancer as a marker of potential malignancy within a screening program. », Cancer, 1987, 60, 248-254.
- 155. RUTTER K.P.R., RIDDELL R.H., « The solitary ulcer syndrome of the rectum. », Clin. Gastroenterol., 1975, 4, 505-530.
- 156. RYAN M.E., NORFLEET R.G., KIRCHNER J.P., PARENT K., NUNEZ J.F., RHODES R.A., WYMAN J.B., « The significance of diminutive colonic polyps found at flexible sigmoidoscopy. », *Gastrointes. Endosc.*, 1989, 35, 85-89.
- 157. SAKAMOTO G.D., MAC KEIGAN J.M., SENAGORE A.J., « Transanal excision of large rectal villous adenomas. », Dis. Colon Rectum, 1991, 34, 880-5.
- 158. SANDLER R.S., LYLES C.M., MCAULIFFE C., WOOSLEY J.T., KUPPER L.L., « Cigarette smoking, alcohol, and risk of colorectal adenoma. », *Gastroenterology*, 1993, **104**, 14451451.
- 159. SANDLER R.S., LYLES C.M., WOOSLEY J.T., « Do patients with small adenomas in the distal colon need full colonoscopy. », *Gastroenterology*, 1994, 106, A436.
- 160. SELBY J.V., FRIEDMAN G.D., QUESENBERRY C.P., WEISS N.S., « A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. », N. Engl. J. Med., 1992;, 326, 653-657.
- 161. SELBY J.V., « Targeting colonoscopy. », Gastroenterology, 1994, 106, 1702-1705.
- 162. SHAH A.N., MAZZA B., « The detection of inverted diverticulum by colonoscopy. », Gastrointest. Endosc., 1982, 28, 188-189.
- 163. SHIMODA T., IKEGAMIM, FUJISAKI J., MATSUI T., AIZAWA S., ISHIKAWA E., « Early colorectal carcinoma with special reference to its development de novo. », Cancer, 1989, 64, 1138-1146.
- 164. SHINYA H., WOLFF W.I., « Morphology, anatomic distribution and cancer potential of colonic polyps. », *Ann. Surg.*, 1979, 190, 679-683.
- 165. SHIRAI M., NAKAMURA T., MATSUURA A., ITO Y., KOBAYASHI S., « Sfer colonoscope polypectomy with local submucosal injection of hypertonic saline-epinephrine solution. », Am. J. Gastroenterol., 1994, 89, 334-338.
- 166. SHNITKA T.K., FRIEDMAN M.H., KIDD E.G., MAC KENZIE W.C., « Villous tumors of the rectum and colon characterized by severe fluid and electrolyte loss. », Surg. Gynec. Obstet., 1961, 112, 609.
- 167. SHORVON P.J., EYKYN S.J., COTTON P.B., « Gastrointestinal instrumentation, bacteriema, and endocarditis. », *Gut*, 1983, **24**, 1078-1093.
- 168. SICARD J.L., SCHAPIRO R., FLABEAU F., « Les tumeurs carcinoïdes du rectum. », Nouv. Presse Méd., 1976, 5, 23-24.
- 169. SIMON J.B.., « Occulyt blood screening for colorectal carcinoma: a critical review. », Gastroenterology, 1985, 88, 820-837.

- 170. SOUQUET J.C., SABBEN G., CHAVAILLON A., et al.., « Traitement laser des tumeurs villeuses rectales. », Ann. Gastroentérol. Hépatol., Paris, 1987, 23, 311-314.
- 170bis STOUT A.P., « Tumours of the colon and the rectum (excluding carcinoma and adenoma). », In: Diseases of the colon and anorectum, TURELL R. ED., Saunders, Philadelphia, 1959, pp195.
- 171. STREKALOVSKY VP., « Results of endoscopic removal of villous tumors of the colon. », Endoscopy, 1983, 15, 49-52.
- 172. STRYKER S.J., WOLF B.G., CULP C.E., LIBBE S.D., ILSTRUP D.M., MCCARTY R.L., « Natural history of untreated colonic polyps. », *Gastroenterology*, 1987, **93**, 1009-1013.
- 173. STUART M., « Proctitis cystica profunda. Incidence, étiologiy and treatment. », Dis. Colon rectum, 1984, 27, 153-156.
- 174. TAPPERO G., GAIA E., DE DIULI P., MARTINI S., GUBETTA L., EMANUELLI G., « Cold snare excision of colorectal polyps. », *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 310-313.
- 175. TAYLOR E.W., BENTLEY S., YOUNGS D., KEIGHLEY M.R.B., « Bowel preparation and the safety of colonoscopic polypectomy. », Gastroenterology, 1981, 81, 1-4.
- 176. TAYLOR E.W., THOMPSON H., OATES G.D., DORICOTT N.J., ALEXANDER-WILLIAM S.J, KEIGHLEY M.R.B., « Limitations of biopsy in preoperative assessement of villous papilloma. », *Dis. Colon Rectum*, 1981, **24**, 259-262.
- 177. THOMSON J.P.S., « Treatment of sessile villous and tubulo-villous adenomas of the rectum. Experience of St Mark's hospital. 1963-1972. », Dis. Colon Rectum, 1977, 20, 467-472.
- 178. TRIPP M.R., MORGAN T.R., SAMPLINER R.E., KOGAN F.J., PROTELL R.L., EARNEST D.L., « Synchronous neoplasms in patients with diminutive colorectal adenoma. », *Cancer*, 1987, **60**, 1025-1031.
- 179. VAN STOLK R.U., THEODORS A., BECK G.J., « Distal colonic hyperplastic polyps are markers for proximal colonic adenomas: a meta analysis. », *Gastroenterolgy*, 1994, (à revoir).
- 180. VERESS B., GABRIELSSON N., GRANQVIST S., BILLING, « Mixed colorectal polyps. An immunohistologic and mucin-histochemical study. », Scand. J. Gastroenterol., 1991, 26, 1049-1056. (à revoir).
- 181. VERMA A.K., IBER F.L., « Yield of screening flexible sigmoïgoscopy for colorectal neoplasia in hemoccult negative asymptomatic subjects. », Gastroenterology, 1992, A 573.
- VOROBYOV G.I., ADARYUKTS, KAPULLER L.L., SHELYGIN Y.A., KORNYAK B.S., « Surgical treatment of benign myomatous rectal tumors. », Dis. Colon Rectum, 1992, 35, 328-331.
- 183. WADAS D.D., SANOWSKI R.A., « Complications of the Hot forceps technique. », Gastrointest. Endosc., 1987, 33, 32-37.
- 184. WALSH R.M., ACKROYD F.W., SHELLITO P.C., « Endoscopic resection of large sessile colorectal polyps. », *Gastrointest. Endosc.*, 1992, 38, 303-309.
- 185. WATERHOUSE D.M., BRENNER D., ARBOR A., « Aspirin, NSAIDs, and risk reduction of colorectal cancer. The problem is translation. », *Arch. Intern. Med.*, 1994, 154, 366-368.
- WAYE J.D., BRAUNFELD S., « Surveillance intervals after colonoscopic polypectomy. », Endoscopy, 1982, 14, 79-81.
- 187. WEED J.C., RAY J.E., « Endometriosis of the bowel. », Obstet. Gynecol., 1987, 69, 727-730.
- 188. WEISSMAN A., CLOT M., GRELLET J., « Règles d'interprétation de la radiologie colique en double contraste : diagnostic des polypes. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1977, 1, 281-296.
- 189. WHITE C.M., FINDLAY J.M., PRICE J.J., « The occult rectal prolapse syndrome. », Br. J. Surg., 1980, 67, 528-530.
- 190. WILCOX G.M., BECK J.R., « Early invasive cancer in adenomatous colonic polyps (« malignant polyps »). Evaluation of the therapeutic options by decision analysis. », Gastroenterology, 1987, 92, 1159-1168.

- 191. WILLIAMS C.B., « Diathermy-biopsy a technique for the endoscopic management of small polyps. », *Endoscopy*, 1973, 5, 215.
- 192. WILLIAMS A.R., BALASOORIYA B.A.W., DAY D.W., « Polyps and cancer of the large bowel: a necropsy study in Liverpool. », Gut, 1982, 23, 835-842.
- 193. WILLIAMS C.B., BEDENNE L., « Management of colorectal polyps: Is all effort worthwhile. », J. Gastroenterol. Hepatol., 1990, (Suppl 1), 144-165.
- 194. WILLIAMS C.B., MACRAE F.A., BARTRAM C.I., « A, « prospective study of diagnostic methods in adenoma follow up. », *Endoscopy*, 1982, **14**, 74-78.
- 195. WILSOM J.W., LAVERY I.C., STOLFI V.M., ETAL, « The, « expanding utility of endoluminal ultrasonography in the management of rectal cancer. », Surgery, 1992, 112, 832-840.
- 196. WINAWER S.J., ZAUBER A.G., O'BRIEN M.J., et al.., « The national, « polyp study : dsign, methods, and characteristic of patients with newly diagnosed polyps. », Cancer, 1992, Suppl 70, 1236-1245.
- 197. WINAWER S.J., ZAUBER A.G., GERDES H., et al.., « Genetic, « epidemiology of colorectal cancer relationship of familial colorectal risk to adenoma proband age and adenoma characteristic. », Gastroenterology, 1992, 102, A (à revoir)
- 198. WINAWER S.J., ZAUBER A.G., O'BRIEN M.J., et al.., « Randomized, « comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. », N. Engl. J. Med., 1993, 328, 901-906.
- 199. WINAWER S.J., ZAUBER A.G., HO N.M., et al.., « Prevention of, « colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. », N. Engl. J. Med., 1993, 329, 1977-1981.
- 200. WINNAM G., BERCI G., PANISH J., TALBOT T., OVERHOLT B., MAC CALLUM R., «Superiority of the flexible to the rigid sigmoïgoscope in routine proctosigmoïdoscopy. », N. Engl. J. Med., 1980, 302, 1011-102.
- 201. WITT T.R., WINAWER S.J., « Cancer in a colonic polyp, or malignant colonic adenomas is polypectomy sufficient. », *Gastroenterology*, 1981, 8, 625-626.
- 202. WOLBER R.A., OWEN D.A., « Flat adenomas of the colon. », *Hum. Pathol.*, 1991, 22, 70-74.
- 203. WOODS A., SANOWSKI R.A., WADAS D.D., MANNE R.K., FRIESS S.W., « Eradication of diminutive polyps: a prospective evaluation of bipolar coagulation versus conventional biopsy removal. », *Gastrointest. Endosc.*, 1989, **35**, 536-539.
- 204. ZARCHY T.M., EERSHOFF D., « Do characteristics of adenoma on flexible sigmoidoscopy predict advanced lesions on baseline colonoscopy? », Gastroenterology, 1994, 106, 1501-1504.

LES CANCERS DE L'ANUS

GIRODET Jacques

Le cancer épidermoïde du canal anal est le plus fréquent des cancers de l'anus.

De 30 à 70% des cancers du canal anal ont été trouvés associés aux HPV.

Le mode de transmission des HPV associés aux cancers du canal anal est encore très mal connu. Une transmission par voie sexuelle est vraisemblable dans certaines populations à risque, fréquemment porteuses d'autres agents infectieux sexuellement transmissibles, en particulier le HIV. Les lésions néoplasiques observées dans cette population sont le plus souvent de type intra-épithélial. Le rôle de l'immunodéficience dans la progression de ces lésions a été évoqué, mais n'est pas encore défini.

Les rectorragies sont le symptôme le plus fréquent présent chez 30% des patients.

La caractéristique commune à toutes ces lésions est leur **induration** nettement perçue au toucher qui doit impérativement faire suspecter le diagnostic de cancer.

L'examen clinique à l'œil, au doigt, à l'anuscope et au rectoscope permet d'apprécier :

- le volume de la tumeur;
- sa hauteur dans le canal anal, pouvant « déborder » sur la marge anale en bas ou le rectum en haut;
- son infiltration en profondeur.

La tomodensitométrie pelvienne est relativement peu contributive, surtout dans les petites tumeurs, alors que l'écho-endoscopie permet de beaucoup mieux préciser l'existence de ganglions para-rectaux.

L'efficacité de la radiothérapie sur les cancers épidermoïdes est connue depuis longtemps. Les doses tumorales délivrées, pour être curatrices, doivent être de l'ordre de 60-65 grays étalées en 7 à 8 semaines : 45 à 50 grays lors de la première séquence en 5 à 6 semaines suivie 2 à 4 semaines plus tard de 15 à 20 grays pour le surdosage.

Les taux de récidives paraissent moins importants dans les séries traitées par radiothérapie que dans les séries chirurgicales. Le bénéfice de la chimiothérapie est encore controversé. Le traitement des récidives pelviennes dépend du traitement initial qu'il doit compléter :

radiothérapie et/ou chimiothérapie chez les malades opérés; chirurgie d'exérèse (le plus souvent AAP) chez les malades traités par radiothérapie.

La confirmation du caractère malin et l'identité de la tumeur ne peut être fourni que par l'anatomopathologie.

L'anus est la région anatomique qui fait la transition entre le rectum, partie terminale du côlon, et le revêtement cutané extérieur. Situé en continuité avec le rectum en amont il comprend successivement une zone transitionnelle, puis le canal anal puis la marge anale. La figure 1 illustre de façon schématique ces différentes structures. Sous le terme de cancers de l'anus on regroupe les cancers qui sont issus des différents tissus constituant cette zone ce qui couvre en fait des cancers de plusieurs types histologiques et donc d'évolution, de traitement et de pronostic très distincts.

Anatomie et anatomopathologie de la région anale

Origine topographique du cancer de l'anus

Le rectum, comme tout le côlon, est tapissé par une muqueuse glandulaire, et bien que certains adénocarcinomes du rectum puissent se propager vers le bas et envahir le canal anal, ces cancers ne sont pas considérés comme des cancers de l'anus.

Les cancers de l'anus à proprement parler commencent dans le canal anal au niveau des colonnes de Morgani où un épithélium dit transitionnel (ou cloacogénique car il se situe au niveau de l'ancienne membrane cloacale qui sépare durant l'embryogenèse l'endoderme de l'ectoderme) va remplacer la muqueuse glandulaire rectale. L'étendue de cette zone varie de 6 à 15 mm. Les cancers qui en sont issus sont des cancers

épidermoïdes d'un type histologique particulier appelés cancer épidermoïde

cloacogénique ou transitionnel.

Les cellules sont disposées en groupes compacts irréguliers avec une ébauche de disposition palissadique en périphérie ressemblant à ce que l'on peut observer dans les cancers baso-cellulaires cutanés (d'où le terme parfois employé de cancer basaloïde).

Considérés longtemps comme étant d'un pronostic plus péjoratif que le cancer épidermoïde du canal anal, ces tumeurs ont un comportement analogue et doivent donc être traitées comme les autres cancers épidermoïdes du canal anal (65).

En aval sur environ 2,5 cm, le canal anal est tapissé par un épithélium malpighien non kératinisé et va être le point de départ du cancer le plus fréquent : le cancer épidermoïde du canal anal. Certains cancers peuvent être très dédifférenciés, faits de volumineux foyers de petites cellules hyperchromatiques avec nécrose centrale dont l'aspect est proche des cancers à petites cellules du poumon et dont l'agressivité et l'évolutivité seraient très grandes.

Les glandes anales (glandes de Hermann et Desfosses) dont l'abouchement se situe au niveau des cryptes, entre les côlonnes de Morgani, sont situées dans les plans profonds du canal anal et vont donner des adénocarcinomes se présentant essentiellement comme un cancer colloïde très muco-sécrétant (cancer colloïde muqueux).

Enfin encore plus en aval la jonction avec la peau (épithélium malpighien kératinisé associé aux structures cutanées habituelles : follicule pileux...) se fait au niveau de la ligne ano-cutanée. Cette région, arbitrairement étendue jusqu'à 5 cm de l'anus appelée « marge anale » est le siège de tumeurs d'origine cutanée où l'on distingue :

- mélanomes malins;
- cancers épidermoïdes de la marge anale;
- condylomes malins;
- tumeur de Buschke Loewenstein;
- cancer verruqueux;
- maladie de Bowen;
- maladie de Paget;
- lymphome malin.

Fréquence des différents types de cancer de l'anus

Les cancers de l'anus sont des cancers peu fréquents et donc les données épidémiologiques précises sont peu nombreuses. Beaucoup de publications anciennes et même encore aujourd'hui la classification UICC ne font pas la distinction entre cancer du rectum et cancer de l'anus (73).

Le cancer épidermoïde du canal anal est le plus fréquent des cancers de l'anus. Il ne représente que 3% des tumeurs ano-rectales (4, 37).

Son incidence est analogue en Europe et dans les pays anglo-saxons et notamment Nord-Américains. Elle est de l'ordre de 1/100 000 chez la femme et seulement de 0,3/100 000 chez l'homme (6). Il s'agit donc d'un cancer essentiellement féminin et qui survient plutôt au cours de la 6ème décade.

Les mélanomes ano-rectaux ne représentent que 1% des cancers de l'anus. En 1982 seulement 500 cas avaient été publiés dans la littérature mondiale à l'occasion de petites séries ou de séries rétrospectives portant sur des dizaines d'années (8, 14). A Londres l'équipe du St Mark's Hospital n'a colligé que 21 cas en 44 ans (75).

Pour les autres cancers de l'anus leur rareté ne permet pas de donner de taux d'incidence précis car on ne dispose que de séries brèves, souvent anecdotiques. Ces cancers sont également parfois mentionnés comme « patients non retenus » dans le cadre d'études sur les cancers plus fréquents de la région anale, et notamment le cancer épidermoïde du canal anal.

STRUCTURE ANATOMIQUE cers du rectum : adénocarcinomes RECTUM Muqueuse glandulaire Cancers cloacogéniques (transitionnels) Zone transitionnelle Ligne pectinée -Adéno-cancers des glandes anales (cancers colloides) Glandes anales de Hermann et Desfo ncers épidermoides CANAL ANAL Epithélium malpighien lisse Ligne ano-cutanée -Cancers épidermoides de la marge anale - Tumeur de Buschke Loewenstein - Cancer verruqueux MARGE ANALE - Maladie de Bowen - Maladie de Paget Epithélium malpighien kératinisé - Lynunhome malin + follicules pileux

CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE DES CANCERS DE L'ANUS

Hypothèses étiologiques

Depuis une dizaine d'années, on voit apparaître, en plus de la population classique de femmes âgées, une population masculine beaucoup plus jeune d'homosexuels où ce cancer du canal anal paraît 10 fois plus fréquent (21). Parmi les homosexuels, les sujets séro-positifs pour le HIV (Human Immuno Deficiency Virus) ont une incidence qui atteint 37/100 000 (71). A l'origine de cette fréquence accrue chez les hommes jeunes, comme également pour les autres cancers épidermoïdes du canal anal, le rôle d'une infection par le HPV (Human Papilloma Virus) a été suspectée.

La mise en évidence du génome de certains types spécifiques de HPV dans la majorité des cancers des muqueuses ano-génitales ainsi que dans leur précurseurs non invasifs (dysplasies et carcinomes in situ) a permis de suspecter le rôle des HPV dans le développement des néoplasies des muqueuses malpighiennes (5, 42, 12). Des données biologiques, épidémiologiques et expérimentales ont secondairement confirmé cette hypothèse (79). Cependant le mécanisme de transformation maligne des cellules par les HPV est encore incomplètement élucidé. Différents facteurs sont susceptibles d'intervenir dans le processus tumoral (51). C'est le cas notamment de l'expression d'oncogènes viraux, de la présence de cofacteurs d'ordre immunologique, génétique, infectieux et toxique, de la survenue d'événements génétiques spécifiques (mutations génomiques, intégration du génome viral au génome cellulaire, etc.). La part respective, dans le processus de transformation tumorale, de ces différents facteurs étagés dans le temps reste à déterminer.

Les études virologiques des néoplasies du canal anal sont beaucoup moins nombreuses que celles des néoplasies génitales (21). Elles ont cependant permis d'établir plusieurs faits : des génomes d'HPV sont fréquemment associés aux cancers du canal anal, et les mêmes types viraux que ceux observés dans les cancers génitaux sont rencontrés. Les HPV de type 16 et 18 sont le plus souvent mis en évidence, les autres types étant beaucoup plus rares. De 30 à 70% des cancers du canal anal ont été trouvés associés aux HPV selon les études (20). Ces variations reflètent les différences méthodologiques et de populations analysées. Une fréquence de l'ordre de 60% paraît aujourd'hui admissible. Elle est inférieure à celle observée dans les épithéliomas vulvaires.

Certains problèmes pathogéniques distinguent les cancers du canal anal de ceux du col utérin :

- Les néoplasies du col de l'utérus se développent préférentiellement à la jonction pavimento-cylindrique de l'épithélium. Une jonction de ce type existe également dans la muqueuse du canal anal mais ne présente pas les mêmes caractères de variabilité topographique en fonction du temps, l'exposant aux facteurs traumatiques et infectieux, et de sensibilité aux facteurs hormonaux. Ceci rend plus difficile la compréhension du mécanisme d'infection de la muqueuse anale par les HPV.

- Le carcinome de type transitionnel, fréquemment rencontré au niveau du canal anal, a été irrégulièrement trouvé associé aux HPV. Des études complémentaires sont nécessaires pour déterminer dans quelle mesure ce type de cancer représente une

entité particulière du point de vue virologique.

– Le mode de transmission des HPV associés aux cancers du canal anal est encore très mal connu. Une transmission par voie sexuelle est vraisemblable dans certaines populations à risque, fréquemment porteuses d'autres agents infectieux sexuellement transmissibles, en particulier le HIV (56, 67). Les lésions néoplasiques observées dans cette population sont le plus souvent de type intra-épithélial (45). Le rôle de l'immunodéficience dans la progression de ces lésions a été évoqué, mais n'est pas encore défini (71).

Il semble donc que l'infection par certains types spécifiques de HPV représente le facteur étiologique principal des cancers malpighiens du canal anal. Les mécanismes de transformation maligne liés à ces virus sont encore mal compris et le rôle des différents cofacteurs reste à déterminer.

Le cancer épidermoïde du canal anal étant le plus fréquent des cancers de l'anus est celui qui a fait l'objet du plus grand nombre de travaux. Ce cancer est souvent désigné sous le terme de cancer du canal anal (CCA).

C'est cette terminologie que nous allons employer désormais.

Cancer du canal anal (CCA)

Présentation clinique

La symptomatologie clinique du CCA est parfaitement non spécifique.

Les rectorragies sont le symptôme le plus fréquent présent chez 30% des patients puis viennent les douleurs chez 14%, les troubles du transit chez 10%, la tumeur elle-même est palpée par 17% des patients; chez 30% d'entre eux plusieurs symptômes sont associés.

L'aspect mascropique peut se présenter de différentes façons (Fig. 1, 2 et 3) :

- Bourgeonnement extériorisé plus ou moins volumineux, parfois ulcéré.

- Fissure anale, souvent à larges bords surélevés pouvant présenter un bourgeonnement irrégulier dans le fond de la fissure. Cette fissure peut siéger aussi bien au pôle postérieur et antérieur que sur toute la circonférence de l'anus.

- Lésion purement endocanalaire perçue au toucher rectal et confirmée à l'anuscopie.

La caractéristique commune à toutes ces lésions est leur **induration** nettement perçue au toucher qui doit impérativement faire suspecter le diagnostic de cancer.

La confirmation de ce diagnostic doit être obtenue par une biopsie le plus souvent facile à réaliser, éventuellement en ayant recours à une anesthésie locale. Cependant certaines tumeurs, surtout de type fissuraire et endocanalaire, peuvent être très douloureuses à l'examen ce qui peut amener à réaliser une courte anesthésie générale permettant un meilleur bilan local et la réalisation des prélèvements.

Certains CCA peuvent se présenter sous des aspects trompeurs de lésions a priori bénignes : condylomes fibreux, fissures d'allure banale, condylomes et même hémorroïdes dont la surface peut paraître un peu irrégulière mais aussi tout à fait normale (12).

Il est donc impératif d'adresser à l'anatomopathologiste toute lésion anale qui fait l'objet d'une exérèse chirurgicale ou non.



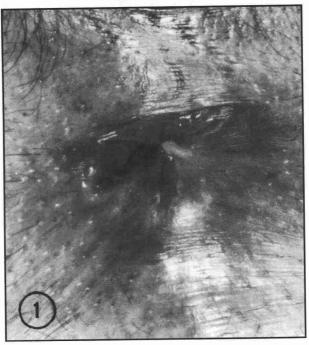


Figure 2
Forme bourgeonnante évoquant plutôt une hémorroïde prolabée



Le délai entre l'apparition de premier symptôme et le diagnostic est souvent long : dans notre expérience 60% de patients n'ont consulté que 6 mois après les premiers signes (63).

L'examen clinique à l'œil, au doigt, à l'anuscope et au rectoscope permet d'apprécier :

le volume de la tumeur;

– sa hauteur dans le canal anal, pouvant « déborder » sur la marge anale en bas ou le rectum en haut;

- son infiltration en profondeur.

L'extension ganglionnaire doit s'apprécier d'abord cliniquement :

 Lors du toucher rectal en recherchant un cordon induré s'étendant vers le haut, et la présence d'adénopathie para-rectale.

La tomodensitométrie pelvienne est relativement peu contributive, surtout dans les petites tumeurs, alors que l'échoendoscopie permet de beaucoup mieux préciser l'existence de ganglions para-rectaux (24).

La palpation des creux inguinaux peut révéler des adénopathies dont le caractère

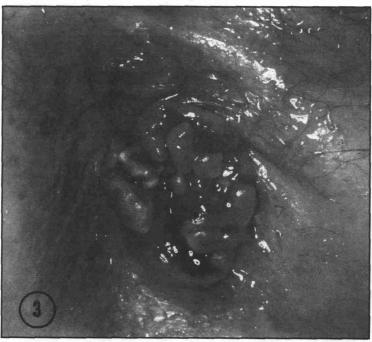
métastatique doit être confirmé par ponction cytologique ou par biopsie.

Au moment du diagnostic des métastases ganglionnaires sont présentes dans le pelvis chez environ 30% des patients, mais aussi au niveau des creux inguinaux chez 15 à 20% d'entre eux, 80% de ces métastases n'étant qu'unilatérales (6, 9, 17, 27). Les métastases à distance sont essentiellement hépatiques et plus rarement pulmonaires et osseuses. Elles sont présentes chez environ 10% des patients.

Ces données morphologiques et d'extension permettent de classer le CCA en

différents stades.

Figure 3 Forme bourgeonnante



Actuellement le mode de classement le plus utilisé est le système TNM UICC de 1987, indiqué dans le tableau ci-dessous.

T1 T2 T3 T4	≤ 2 cm > 2 - 5 cm > 5 cm Organes adjacents (vagin, urètre, vessie)
N1 N2 N3	Péri-rectaux Inguinaux, iliaques internes Péri-rectaux et inguinaux Iliaques internes ou Inguinaux bilatéraux
М	Métastases à distance

L'extension du CCA au moment du diagnostic est souvent importante et peut être évaluée soit d'après la population enregistrée dans les registres, soit d'après les séries publiées. Le tableau 1 présente la répartition des différents stades au moment du diagnostic.

Tableau 1
Stade des CCA au moment du diagnostic

	n	T1	T2	ТЗ	T4	N1	N2	N3
BEDENNE 1991 SCHLIENGER 1989 ESCHWEGE 1985 SALMON 1985	46 260 64 195	21% 11,5% 24% 25%	4,2% 16% 26% 50%	2,5% 50% 42% 11%	3 22% 8% 8%	2,1% 7% 4% 9%	4,2% 3,7% 6%	10% 4,5% 2% 2%

Enfin, il faut évaluer l'état général du patient à la recherche d'éventuelles contre indications aux différentes modalités thérapeutiques proposées.

Traitement du CCA

Le traitement du CCA, maladie essentiellement loco-régionale, peut faire appel à deux stratégies dont le but est le même : éradiquer le foyer tumoral initial et ses extensions ganglionnaires, mais qui s'opposent totalement en ce qui concerne la conservation d'un sphincter fonctionnel :

- La chirurgie d'exérèse qui comporte la plupart du temps une amputation abdomino-périnéale, donc la réalisation d'une colostomie définitive.

 La radiothérapie a priori exclusive qui permet de conserver un anus fonctionnel dans un grand nombre de cas, les échecs étant « rattrapés » par la chirurgie.

Depuis une décennie environ des associations de radio- et chimiothérapie sont proposées avec un engouement certain sans toutefois que la preuve de la supériorité de ces protocoles soit clairement démontrée (25).

Traitement chirurgical:

Le traitement chirurgical de première intention a surtout été proposé par les auteurs anglo-saxons.

L'intervention réalisée le plus souvent est une amputation abdomino-périnéale (AAP) avec une exérèse ganglionnaire large pelvienne (Fig. 4).

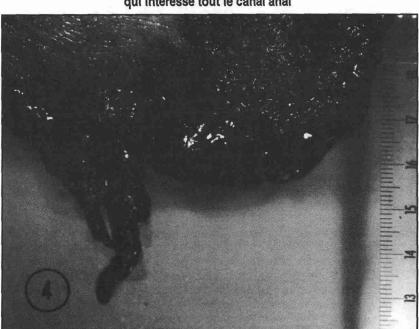


Figure 4
Pièce d'amputation abdomino-périnéale montrant la tumeur qui intéresse tout le canal anal

Le tableau 2 donne les résultats de survie, tous stades confondus, pour quelques grandes séries anglo-saxonnes lorsqu'est réalisé une AAP. Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 60% avec un taux de récidive locale (pelvienne et/ou inguinale) d'environ 30%.

Tableau 2
Traitement chirurgical du CCA - Résultats de l'AAP

	n	Mortalité opératoire	Survie 5 ans	Récidive	
BEARHS 1976	113	3,2%	60,7%	22%	
BOMAN 1984	188	2,5%	71%	40%	
FROST 1984	109	-	62%	27%	
GREENALL 1985	103	_	58%	22%	

Lorsque les tumeurs sont de petite taille la survie est meilleure : 80% pour des tumeurs classées T1 dans la série de Boman (9).

Chez la femme l'association à l'AAP d'une résection de la paroi vaginale postérieure semble également entraîner une meilleure survie (13). L'exérèse des ganglions inguinaux n'est habituellement réalisée qu'en cas d'envahissement certain, mais lorsqu'il existe une atteinte ganglionnaire le pronostic est plus péjoratif (9).

Pour certains auteurs en cas de tumeur de moins de 2 cm ne dépassant pas le sphincter une résection locale peut être envisagée. Les patients qui peuvent bénéficier de cette méthode sont peu nombreux ce qui rend les analyses des courtes séries publiées difficiles. Le tableau 3 indique les résultats des séries les plus importantes. Si les taux de survie sont analogues, les récidives locales sont beaucoup plus fréquentes. Dans la série de Greenall (30) 3 patients traités par résection locale avaient une tumeur entre 3 et 5 cm, un patient a été perdu de vue mais les deux autres sont morts de

récidive. Ceci indique bien la limite de cette technique : si l'exérèse n'est pas suffisante la récidive est certaine et il vaudrait donc mieux réaliser une AAP.

	Tableau 3
Traitement chirurgical de	CCA – Résultats de l'excision locale

	n	Survie 5 ans	Récidive
BEARHS 1976	15	71%	30%
BOMAN 1984	19	100%	15%
FROST 1984	20	66%	60%
GREENALL 1985	11	45%	55%

Traitement par radiothérapie :

L'efficacité de la radiothérapie sur les cancers épidermoïdes est connue depuis longtemps.

En Europe, et plus particulièrement en France, s'est développé un traitement délibérément conservateur essentiellement sous l'impulsion de Rousseau à l'Institut Curie à Paris (57, 62) et de Papillon à l'Institut Léon Bérard à Lyon (53, 54, 55).

Les techniques d'irradiation varient d'un centre à l'autre aussi bien quant au protocole lui-même d'irradiation, qu'en ce qui concerne les appareillages utilisés. A l'Institut Curie (62) le protocole habituel d'irradiation consiste d'abord en une irradiation externe pelvienne délivrée par rayons X de télécobalt ou de 5,5 MeV par l'accélérateur linéaire. Cette technique irradie la tumeur primitive mais aussi, les territoires ganglionnaires inguinaux, même en l'absence d'adénopathie palpable (57). Cette irradiation ganglionnaire systématique n'est pas réalisée dans d'autres centres, qui ne l'effectue qu'en cas de métastase ganglionnaire prouvée (15, 54, 66). Après cette première séquence de radiothérapie une irradiation complémentaire de surdosage est délivrée le plus souvent par faisceau périnéal direct, parfois par curiethérapie interstitielle en utilisant l'Iridium 92.

Les doses tumorales délivrées, pour être curatrices, doivent être de l'ordre de 60-65 grays étalées en 7 à 8 semaines : 45 à 50 grays lors de la première séquence en 5 à 6 semaines suivie 2 à 4 semaines plus tard de 15 à 20 grays pour le surdosage. Les doses délivrées aux territoires ganglionnaires inguinaux varient en fonction du statut ganglionnaire : de 45 à 50 grays en 5 à 6 semaines en l'absence d'adénopathie, de 55 à 65 grays en cas d'envahissement ganglionnaire patent.

Dans notre expérience la curiethérapie interstitielle seule à dose tumoricide a été peu utilisée.

Le tableau 4 indique les résultats globaux de plusieurs séries importantes publiées depuis 10 ans environ. Les doses délivrées à la tumeur sont presque toujours de l'ordre de 60 grays, car au-delà les risques d'effet secondaires importants augmentent considérablement. Les taux de survie à 5 ans oscillent autour de 60% mais ceci masque en fait des disparités considérables en fonction du stade de la tumeur et de l'existence ou non d'un envahissement ganglionnaire.

Ainsi, dans notre expérience la survie passe de 62% à 5 ans pour les T1 à 15% pour les T4, et 62 à 31% selon qu'il n'existe pas ou qu'il existe un envahissement ganglionnaire; ceci est retrouvé dans toutes les études publiées (60).

Si la majorité des équipes utilisent la radiothérapie externe, y compris pour le surdosage, Papillon a rendu très populaire l'emploi de la curiethérapie, soit d'emblée pour les petites tumeurs, soit après irradiation externe dans les tumeurs les plus volumineuses. Les résultats qu'il publie sont comparables à ceux des autres équipes et ne permettent pas de dégager une supériorité pour l'une ou l'autre de ces techniques de surdosage (53, 54). Par contre, lorsque la curiethérapie est utilisée seule pour les tumeurs volumineuses, le taux de récidive pelvienne et/ou inguinale est, de façon prévisible, très élevé (36).

	Année	n	Dose (Gray)	Méthode (*)	Recidive locale	Survie 5 ans	
PUTHAWALA	1982	40	80	C/AL CI	30%	60%	
CUMMINGS	1982	51	50	C/CI	43%	59%	
CANTRIL	1983	47	60	C/AL CI	20%	79%	
PAPILLON	1983	121	65	C + CI	16%	65%	
ESCHEWEGE	1985	64	60	С	20%	46%	
JAMES	1985	74	55	CI	44%	47%	
SALMON	1985	195	60	C/AL	34%	59%	
SCHLIENGER	1989	242	60	C/AL	24%	51%	

Tableau 4
Résultats de la radiothérapie exclusive

C. : cobalt 60; AL : accélérateur linéaire; CI : curiethérapie interstitielle.

La radiothérapie peut donner des effets secondaires. Ceux-ci se manifestent soit lors de l'irradiation elle-même, ces complications précoces surviennent dans plus de 20% des cas mais n'imposent que rarement l'arrêt provisoire du traitement. Elles sont le plus souvent rapidement régressives à l'arrêt du traitement. D'autres complications peuvent apparaître plus tardivement dans les semaines, les mois ou années qui suivent l'arrêt de la radiothérapie constituant la véritable complication de la radiothérapie (26). La curiethérapie interstitielle utilisée seule serait responsable d'un taux de nécrose locale plus important que la radiothérapie externe (53, 59). Les complications tardives sont classées en 3 grades de gravités (62).

GRADE I

Compatible avec une vie normale marquée par des rectorragies occasionnelles, une fibrose péri-anale pas ou peu douloureuse, un rétrécissement modéré du canal anal, un œdème modéré de la vulve ou un prurit.

GRADE II

Déterminée par l'existence d'une incontinence modérée principalement aux gaz, une nécrose cicatrisant sous traitement médical, des modifications du transit intestinal, une fibrose du canal anal, un œdème marqué de la vulve ou des membres inférieurs.

GRADE III

Réclamant un acte chirurgical : nécrose sévère, sténose ou incontinence anale.

Dans les différentes séries publiées lorsque la dose délivrée à la tumeur ne dépasse pas 60 grays la fréquence des complications est comparable : de l'ordre de 25% pour les complications de grade I, 6% pour celles de grade II et inférieure à 10% pour celles de grade III. L'importance des troubles secondaires à ces nécroses post-radiques peuvent amener à réaliser une AAP ou une colostomie de dérivation. Cette éventualité ne concerne habituellement qu'environ 5% des patients (11, 19, 39, 64) et seraient plus fréquentes chez les malades porteurs de grosses tumeurs (22, 66).

Association radiothérapie-chirurgie :

Si le but que se fixe le traitement par radiothérapie a priori exclusive est de guérir le cancer tout en conservant un anus fonctionnel en place, ce résultat n'est pas toujours atteint.

En terme d'association de radiothérapie et chirurgie il faut distinguer deux situations différentes :

- d'une part l'association radio-chirurgicale pour insuffisance de réponse à la première séquence de radiothérapie;

- d'autre part la chirurgie de « rattrapage » pour récidive après un traitement par radiothérapie à dose complète.

- Association radio-chirurgicale:

Une absence de réponse ou une réponse insuffisante à la radiothérapie est habituellement le fait des grosses tumeurs. Pour cette raison, certains auteurs proposent pour les T3-T4 une irradiation à dose pré-opératoire (environ 40 grays) puis une intervention d'exérèse systématique (9, 18, 29, 54).

A l'Institut Curie nous ne prenons pas de décision a priori, même pour les grosses tumeurs car certaines lésions volumineuses peuvent « fondre » sous l'effet des rayons, et de plus la décision du surdosage ou de l'intervention d'exérèse ne doit pas être précipitée en raison de la régression de la tumeur souvent retardée. Comme Papillon (53) et Cummings et coll. (18) nous pensons que l'irradiation peut bénéficier d'une technique en plusieurs temps (« Split Course ») c'est-à-dire qu'il faut laisser 15 à 20 jours entre les deux séquences de radiothérapie avant de prendre la décision de poursuivre la radiothérapie ou d'opérer. Ainsi dans notre expérience 5% de T4 ont pu bénéficier d'une irradiation exclusive. Par contre une réponse insuffisante nous a amené à réaliser une AAP chez 14% des patients. Cette association radio-chirurgicale a été plus souvent nécessaire pour les grosses tumeurs : 31% chez les T4 contre 2% chez les T1 (64). Schlienger et coll. (66) rapportent un taux d'association radio-chirurgicale de 17%, et Cummings et coll. qui ne délivrent que 50 grays à la tumeur fait état d'un contrôle local insuffisant obligeant à une intervention chirurgicale chez 35% de ses malades (19).

— Chirurgie de rattrapage :

Un geste chirurgical d'exérèse est également nécessaire en cas de récidive locale (problème que nous allons exposer un peu plus loin).

Dans notre série, comme pour d'autres auteurs, cette éventualité est rencontrée chez 25% de patients. Chez 2/3 d'entre eux une AAP est réalisable, alors que pour l'autre tiers l'exérèse des lésions n'est pas possible et conduit à une simple colostomie palliative. Chez les malades qui ont pu subir une intervention d'exérèse cette chirurgie de rattrapage donne une survie de 50% à 5 ans ce qui justifie la réalisation de ces interventions.

La durée de cicatrisation du périnée après AAP de rattrapage est significativement plus longue (plus de trois mois pour la moitié des patients) et, est considérablement améliorée par la réalisation d'une épiplooplastie au niveau de la brèche périnéale.

Traitement par association radiothérapie chimiothérapie :

C'est en 1974 que Nigro *et coll*. publient un premier travail sur l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie dans le traitement du CCA (50).

L'adjonction d'une chimiothérapie associant le 5-Fluorouracile (5-FU) et la Mitomycine (MTC) à la radiothérapie en pré-opératoire, visait à diminuer le risque de récidive loco-régionale après AAP.

Le protocole proposé par ces auteurs a été largement repris et modifié depuis.

L'effet obtenu en pré-opératoire avec une stérilisation très fréquente de la tumeur observée sur les pièces d'AAP a fait progressivement renoncer les Anglo-saxons à la chirurgie d'exérèse pour ne plus utiliser que l'association chimio-radiothérapie (17, 68). En Europe cette association a également été largement proposée dans le but d'augmenter le taux de conservation sphinctérienne et d'améliorer la survie des patients.

Presque 20 ans après cette première publication de Nigro *et coll*. (50) nous n'avons cependant toujours pas de réponse certaine à ces deux questions!

Le tableau 5 rapporte les plus grandes séries d'association radio-chimiothérapie publiées depuis 10 ans. La majorité des protocoles dérivent de celui de Nigro et coll. (50) utilisant le 5-FU en perfusions de 4 à 5 jours avec une injection unique de MTC en préalable ou concomitant à la radiothérapie. D'autres drogues ont été soit associées au 5-FU, notamment le cis-Platine (10), soit utilisées seules comme la Bléomycine (28, 72).

Les taux de réponse observés sont tous au-dessus de 80%, réponse mesurée et/ou sur la diminution de taille de la tumeur, et/ou sur la stérilisation des pièces d'AAP (46, 50), et/ou sur la négativité des biopsies au niveau de la cicatrice (17, 38).

En terme de réponse immédiate comme en terme du survie, il est difficile d'affirmer un bénéfice de l'association radio-chimiothérapie par rapport au traitement par radiothérapie exclusive où le taux de réponse est également de l'ordre de 80% pour les

tumeurs de moins de 4 cm; aucune des études proposées n'étant contrôlée.

Cummings et coll. (18, 19) rapportent en 1982 et 1984 deux groupes numériquement proches de malades, l'un traité par radiothérapie exclusive l'autre par association radio-chimiothérapie. Si les taux de réponse sont différents (60 et 93% respectivement) la survie à 5 ans est identique mais le taux de récidive loco-régionale est en faveur de l'association radio-chimiothérapie (13% contre 44%) avec toutefois une fréquence de récidive anormalement élevée par rapport à l'expérience générale mais correspondant à une irradiation qui n'atteint que 50 Grays. Allal et coll. (2), Svenson et coll. (72) dans deux travaux récents ne démontrent aucun bénéfice de l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie soit avec un protocole dérivé de celui de Nigro (49) avec 5-FU et MTC (2) soit avec la Bléomycine (72).

En dehors de la série de Michaelson *et coll*. (46) délibérément chirurgicale, les autres auteurs rapportent des taux de conservation sphinctérienne variant de 60 à 90%. Pour Meeker *et coll*. (44) ce taux ne varie pas en fonction de la taille de la tumeur.

Tableau 5
Cancer du canal anal – Association radio-chimiothérapie

	Proctocoles	n	Réponse	Suivi % survie	Réc. loc.	Conserv. sphincter
MICHAELSON (1983)	MTC 15 mg/m ² 5-FU 750 mg/m ² J1 à J15 + 30 gys	37	94%	28 mois 87%	19%	32 AAP ex. loc. 5
NIGRO (1984)	MTC 15 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 4 J + 30 gys	104	93%	60 mois 70%	13%	60%
CUMMINGS (1984)	MTC 10 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 4 J + 50 gys	16	93%	90%	6%	94%
SICHY (1985)	MTC 10 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 5 J + 5 J + 45 gys concomit.	33	89%	51 mois 64%	25%	88%
JOHN (1985)	MTC 15 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 5 J + 5 J + 30/45 gys concomit.	22	95%	45 mois 100%	5%	90%
MEEKER (1986)	MTC 15 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 5 J + 5 J + 30 gys concomit.	19	88%	40 mois 87%	12%	84%
GLIMELIUS (1987)	Bléomycine 15 mg x 5 60-65 gys	44	90%	93%	7%	44%
BRUNET (1990)	CIS PLAT 100 mg/m ² 5-FU 1000 mg/m ² 5 J + x gys concomit.	22	86%	_	10%	68%
ALLAL (1993)	MTC 4 mg/kg 5-FU 1800 mg/m ² 55-60 gys	68	83%	65,5%	34,5%	68%
SVENSOM (1993)	Blémoycine 62-64 gys	43	93%	71%	30%	70%

L'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie diminue la tolérance au traitement. Tous les auteurs rapportent des leucopénies, des thrombopénies et des inflammations périnéales dans 20 à 30% des cas, gênant la poursuite de l'irradiation. Ces effets secondaires sont d'autant plus marqués que les doses de radiothérapie sont élevées, leur étalement réduit, et la dose de MTC élevée (17). Dans une étude randomisée John *et coll*. (38) démontrent même que, associée à la radiothérapie, le 5-FU seul donne les mêmes résultats que 5-FU et MTC alors que dans ce dernier groupe des complications hématologiques importantes sont présentes chez 15% des patients contre 2% dans le groupe 5-FU seul (38).

Après association radio-chimiothérapie, la fréquence des métastases viscérales paraît plus élevée que dans les séries chirurgicales ou traitées par radiothérapie exclusive (17). Dans la série de 104 malades rapportée par Nigro, sur 13 malades décédés 8 avaient des métastases sans récidive locale et 5 avaient à la fois une récidive locale et des métastases (48). Dans les deux séries historiques comparatives de Cummings et coll. (18), 6 des 55 malades traités par association radio-chimiothérapie ont présenté des métastases contre aucun dans la série radiothérapie exclusive. La faible fréquence des métastases viscérales du CCA et le nombre de malades relativement réduit de toutes les séries publiées rend cependant ce point d'interprétation difficile. Il est malgré tout étonnant de constater que l'adjonction d'un traitement général au traitement local ne semble pas réduire la fréquence de survenue des métastases.

Le débat aujourd'hui reste donc encore ouvert sur la nécessité d'associer une chimiothérapie à la radiothérapie dans le traitement du CCA (25, 49).

Des différents travaux publiés, il semble ressortir, par comparaison à des séries historiques, que le contrôle local des tumeurs de plus de 4 cm est meilleur avec l'association radio-chimiothérapie par rapport à la radiothérapie exclusive. Cependant Cummings lui-même note à propos des petites tumeurs que « l'enthousiasme pour ces protocoles de radio-chimiothérapie ne doit pas masquer le fait que l'irradiation exclusive a peut-être la même efficacité que l'association radio-chimiothérapie » (16). Le surplus de toxicité apporté par la chimiothérapie dans cette population de malades âgés doit donc bien en faire peser la nécessité. Des études contrôlées sont nécessaires pour faire la preuve de l'activité de l'association d'une chimiothérapie à la radiothérapie.

Ces études sont de réalisation difficile, il s'agit d'un cancer :

- touchant surtout une population âgée, ce qui va limiter le nombre des patients susceptibles de recevoir la chimiothérapie;
- peu fréquent, ce qui rend nécessaire des essais multicentriques, ceci introduisant une hétérogénéité dans les protocoles d'irradiation dont l'interprétation des résultats est difficile.

Surveillance du CCA traité

Quel que soit le mode de traitement initial, plus de 80% des récidives loco-régionales et des métastases viscérales vont apparaître dans les deux ans qui suivent le traitement. Pendant cette période la surveillance doit se faire tous les trois mois (ou moins en cas de doute). Elle doit comporter :

- Un examen clinique qui est l'élément essentiel de cette surveillance : aspect local de la région anale, toucher rectal pour évaluer la souplesse du canal anal, palpation des creux inguinaux, et examen clinique général.
 - Un examen radiographique du thorax et une échographie hépatique.
- Les analyses biologiques ont peu d'intérêt, notamment le dosage du SCC n'a de valeur ni pronostique, ni prédictive de la récidive.

Après traitement conservateur 90% des récidives sont accessibles à cet examen clinique, alors que le diagnostic de la récidive pelvienne est plus difficile après AAP. Après la deuxième et jusqu'à la cinquième année cette surveillance systématique n'est plus que semestrielle, puis annuelle au-delà, des métastases tardives ayant été rapportées (9).

En cas de suspicion de récidive une preuve histologique doit être apportée pour guider la stratégie thérapeutique ultérieure.

Après traitement par radiothérapie (avec ou sans chimiothérapie associée) il est parfois difficile de faire la différence entre une récidive et une nécrose post-radiothérapique où la biopsie est dangereuse pouvant donner lieu à une nécrose évolutive avec risque de fistule (26). Des examens cliniques successifs rapprochés avec traitement symptomatique de la radionécrose permettent de voir la nécrose s'atténuer alors que la récidive va progresser permettant alors de biopsier dans de bonnes conditions de sécurité (Fig. 5).

Récidive loco-régionale :

Les récidives périnéales et pelviennes constituent la cause d'échec la plus habituelle des différents modes de traitement.

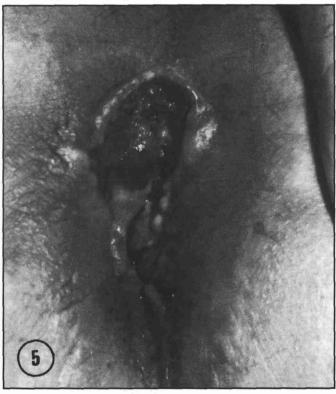
Les tableaux 2, 3 et 4 indiquent pour les différentes modalités thérapeutiques les taux de récidives locales.

Les taux de récidives paraissent moins importants dans les séries traitées par radiothérapie que dans les séries chirurgicales. Le bénéfice de la chimiothérapie, on l'a vu plus haut, est encore controversé.

Le traitement des récidives pelviennes dépend du traitement initial qu'il doit compléter : radiothérapie et/ou chimiothérapie chez les malades opérés (9, 45) chirurgie d'exérèse (le plus souvent AAP) chez les malades traités par radiothérapie (54, 64).

Ces traitements de « rattrapage » vont permettre de contrôler un certain nombre de malades mais la plupart vont décéder de l'évolution de leur cancer.

Figure 5
Aspect après radiothérapie où le diagnostic de radio-nécrose ou de récidive est difficile



Récidives ganglionnaires inguinales :

En l'absence de radiothérapie incluant systématiquement les creux inguinaux les métastases ganglionnaires inguinales apparaissent chez 10 à 20% des patients (9, 13, 23, 54, 60, 66) alors que le taux est nul lorsque cette irradiation est réalisée (19). Ainsi

dans notre expérience à l'Institut Curie les 2% de métastases ganglionnaires inguinales n'ont été observées que pour les patients qui n'avaient pas bénéficié de cette irradiation en raison de contre-indications locales (27, 64).

Eschwege et coll. (22) qui délivrent moins de 20 grays aux creux inguinaux observent

7% de métastases inguinales.

Ces métastases inquinales peuvent être traitées soit par curage chirurgical, soit par radiothérapie avec une survie à 5 ans supérieure à 40% (23, 36). Papillon *et coll*. (54) ainsi que Greennall *et coll*. (30) distinguent le pronostic des métastases ganglionnaires en fonction de leur date d'apparition : la survie à 3 ans n'est que de l'ordre de 20% lorsque ces métastases sont concomitantes au traitement initial, alors qu'elle est de 65% lorsque ces métastases apparaissent de façon métachrone (30, 54). Notre expérience à l'Institut Curie est plus péjorative puisque après récidive ganglionnaire la médiane de survie n'est que de 15 mois (60).

Métastases viscérales à distance :

Les métastases viscérales, aussi bien au moment du diagnostic, qu'au cours de l'évolution ne touchent qu'environ 10% des patients (22, 64, 66). Les organes touchés sont essentiellement le foie et le poumon, les métastases hépatiques étant les plus fréquentes. Chez les patients traités par association radio-chimiothérapie, il semblerait que l'apparition de métastases viscérales soit plus fréquente. Aussi bien Nigro que Cummings rapportent des taux de 10 à 15% chez les malades traités par association, alors que Cummings n'en observe pas dans le groupe traité par radiothérapie seule (17, 48). Ceci paraît cependant contradictoire comme nous l'avons déjà signalé plus haut, avec l'idée que l'association d'un traitement général (la chimiothérapie) à un traitement loco-régional (la radiothérapie et/ou la chirurgie) devrait diminuer la fréquence des récidives à distance. La faible fréquence des métastases à distance et le nombre de malades peu important de ces séries ne permet cependant pas d'affirmer la réalité de ce fait.

Lorsque les métastases sont isolées, elles peuvent bénéficier d'une exérèse chirurgicale avec une bonne survie. Le nombre trop faible de malades concernés ne permet pas de définir une attitude de principe, la thérapeutique devant être adaptée cas par cas en fonction de l'état général du patient.

Autres cancers de l'anus

Mélanome malin

La présentation clinique des mélanomes malins est tout à fait banale : rectorragies le plus souvent mais aussi prurit, douleur, perception d'une tuméfaction, plus rarement troubles du transit.

Toute lésion pigmentée bleutée noirâtre de la région anale doit être prélevée, cependant dans plus de 25% des cas le caractère mélanique est absent, le diagnostic de mélanome malin n'étant affirmé que sur la biopsie (47). Le mélanome est le plus souvent de type lentigineux et son épaisseur est souvent importante : plus de 7 mm dans la série de Wanebo et coll. (74). L'extension régionale initiale est souvent très importante avec métastases inguinales et à distance mais aussi pelviennes confirmées par les constatations per-opératoires (33). Le traitement logique est chirurgical mais le pronostic est catastrophique : la survie médiane est comprise entre 10 et 20 mois avec une survie à 5 ans qui n'est que de 10%. Il ne paraît pas raisonnable, dans ces conditions de proposer une AAP, l'exérèse locale ou la radiothérapie palliative étant peut être suffisante (74). Le pronostic global reste cependant lié à la taille de la tumeur (4, 52, 74).

Cancer épidermoïde de la marge anale

Le cancer épidermoïde de la marge anale survient au niveau de la jonction anocutanée à la partie basse du canal anal et sur la peau de la marge anale. Sa présentation et son évolution beaucoup plus lente que le cancer épidermoïde du canal anal semble en faire une entité à part. Peu de travaux lui sont cependant spécifiquement consacrés (4, 29, 43). En fait il faut distinguer :

- Les cancers de la partie basse du canal anal qui font partie, par « définition anatomique » des cancers du canal anal et dont le traitement doit être identique. Leur évolution est peut-être plus lente que les cancers plus haut situés dans le canal anal. Ils métastasent plutôt vers les ganglions inguinaux que vers les ganglions pelviens.
- Les cancers de la marge anale qui ne sont pas toujours possible de distinguer d'autres affections cutanées de la marge susceptible de se transformer en cancer. Ce sont des tumeurs d'extension essentiellement locale, superficielle vers le périnée, les fesses, restant confinées à la seule marge anale pendant une longue période. Ils peuvent métastaser vers les ganglions inguinaux et les ganglions iliaques dans 15 à 20% des cas (53). Le pronostic de ces tumeurs est plutôt favorable. Pour les lésions de moins de 3 cm l'exérèse chirurgicale seule paraît suffisante, la survie à 5 ans étant proche de 90% avec cependant près d'un malade sur deux qui va présenter une récidive locale. L'AAP ne paraît pas apporter de bénéfice en terme de survie ou de récidive, de plus, après AAP, la fermeture de la brèche périnéale peut être difficile si la résection cutanée est étendue (29, 53).

Les lésions de plus de 3 cm infiltrantes doivent être traitées par radiothérapie aux doses tumoricides habituelles. Papillon propose également pour les grosses tumeurs d'associer une chimiothérapie (5-FU + MTC; 53). Leur pronostic est nettement plus péjoratif.

Condylome malin, Tumeur de Buschke - Loewenstein, Cancer verruqueux

Les condylomes acuminés sont des lésions anales sexuellement transmissibles très fréquentes dont l'agent responsable est le HPV. La progression des condylomes vers la dysplasie ou le cancer invasif a été démontrée (41, 40). Certains génotypes de HPV (HPV 16 et HPV 18) sont plutôt présents en cas de cancérisation (51). Le taux de cancérisation des condylomes est cependant très faible mais aucun chiffre de fréquence ne peut être avancé car de nombreux patients porteurs de condylomes bénins ne sont pas enregistrés. Sur une série hospitalière de 330 cas suivis et traités, Abcarian et Scharon n'avaient retrouvé que 4 transformations de type cancer épidermoïde (1). La preuve de la cancérisation ne peut être apportée que par l'histologie. Il ne faut donc plus traiter les condylomes sans pouvoir en faire l'examen anatomo-pathologique, surtout en cas de récidive. Les techniques d'électrocoagulation ou de photovolatilisation par laser ne sont donc pas recommandées pour traiter ce type de lésion.

Les tumeurs de Buschke-Loewenstein (condylome géant) et le cancer verruqueux ne sont peut être que des aspects macroscopiques particuliers et spectaculaires du même processus de cancérisation (7, 51). Les génotypes 6 et 11 du HPV sont souvent retrouvés dans ces tumeurs (5, 76; Fig. 6).

Les condylomes malins, comme les condylomes géants ne progressent que lentement. La malignité paraît purement locale, avec risque de récidive important. Ils peuvent s'ulcérer mais ne produisent habituellement pas de métastases. De rares cas de métastases ganglionnaires inguinales, des années après l'exérèse de la lésion principale, ont cependant été rapportés (51). Les condylomes géants peuvent s'étendre de façon impressionnante sur le périnée, les fesses et peuvent infiltrer les tissus périrectaux et la fosse ischio-rectale pouvant « engainer » le rectum (7). La radiothérapie comme la chimiothérapie n'ont que peu d'efficacité sur ces lésions dont le seul traitement logique est une large résection chirurgicale éventuellement itérative.

Le cancer verruqueux qui n'est, pour beaucoup d'auteurs, qu'une variante du condylome géant (7, 61) se comporte comme un cancer épidermoïde bien différencié. Son évolution est lente, longtemps purement locale mais des métastases ganglionnaires pelviennes ou inguinales peuvent s'observer. Son traitement est resté longtemps essentiellement chirurgical. Actuellement et sans qu'il y ait de série publiée (le nombre de cas observés étant trop faible) la tendance est de compléter l'exérèse chirurgicale par une radiothérapie lorsque la tumeur paraît infiltrante.

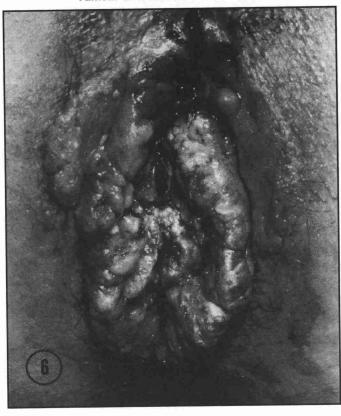


Figure 6
Tumeur de Buschke-Loewenstein

Adénocarcinome du canal anal, cancer colloïde muqueux

Ces cancers se présentent le plus souvent sous forme de fistules très sécrétantes. L'abondance de cette sécrétion peut réaliser des formes kystiques de diagnostic étiologique difficile (3). Ils se développent à partir de l'épithélium des canaux excréteurs, peut-être favorisés par des fistules pré-existantes (77). Jass suggère que ces « carcinomes fistuleux » proviennent d'anomalies congénitales locales (37). Le traitement est chirurgical avec réalisation d'un AAP.

Le pronostic de ce type de cancer est en général très sombre. La courte série de Beahrs

et Wilson (4) fait état de 25% de survie à 5 ans.

Maladie de Bowen

Lésion peu fréquente, cutanée, au niveau de la marge dont seulement une centaine de

cas ont été publiés (69, 70).

Elle se manifeste par un prurit, un suintement, plus rarement des rectorragies. Son aspect peut être superficiel, multifocal : plages érythémateuses, eczématiformes dans plus de la moitié des cas, mais aussi avec des aspects plus exubérants : fissure, tuméfaction, pseudo-papillome (58). Sa découverte peut être fortuite lors de l'analyse d'une pièce de chirurgie proctologique d'apparence banale (31).

Le traitement est chirurgical avec une exérèse locale large. Le caractère invasif est difficile à prévoir cliniquement ce qui rend compte des récidives fréquentes. En cas de récidive une nouvelle exérèse est nécessaire et sera suivie d'une radiothérapie soit par curiethérapie exclusive à l'Iridium si la lésion n'est pas trop proche du sphincter, soit en combinant radiothérapie externe par faisceau périnéal direct avec un complément de curiethérapie si la lésion est juxta-sphinctérienne. La curiethérapie seule, dans ce

cas, risque d'entraîner une nécrose du sphincter responsable d'une incontinence secondaire.

Maladie de Paget

Originellement maladie du sein la maladie de Paget peut se localiser dans la région anale. Cette localisation représente 37% des localisations extra-mammaires (32).

C'est un cancer de la partie intra-épidermique des glandes apocrines. Les cellules pagétiques contiennent une sialomucine PAS positive ce qui permet de les différencier de la maladie de Bowen (78). Elle survient au cours de la sixième décade avec une légère prédominance masculine.

Son aspect est celui d'une lésion érythémateuse eczématiforme parfois ulcérée de coloration gris-blanchâtre surélevée (Fig. 7). Cette lésion a une consistance un peu cartonnée mais sans infiltration en profondeur. Une tumeur sous-jacente locale ou

loco-régionale peut être associée à la maladie de Paget (69).

Dans une série de 38 cas étudiés par Helwig et Graham (32), environ 30% des patients avaient des métastases ganglionnaires notamment inguinales. Tous ces malades sont décédés de leur cancer (32). Lorsque la lésion est superficielle une résection locale permet d'obtenir la guérison. En cas de lésion infiltrante une AAP doit être réalisée, mais le pronostic est alors beaucoup plus réservé sans aucune survie à 5 ans (4).

Lymphomes

Au cours du syndrome d'immuno-déficience acquise (SIDA) des lymphomes de la marge anale ont été décrits (35). Chez les homosexuels l'augmentation de fréquence des lymphomes, notamment digestifs a suivi l'extension de l'épidémie du SIDA (34). Le virus d'Epstein Barr est l'agent oncogène présumé de ces lymphomes. Au cours de l'immunodéficience, ce virus pourrait jouer le rôle « d'oncogène opportuniste » comme d'autres virus encore non identifiés pourraient être à l'origine du sarcome de Kaposi anal (une observation personnelle non publiée).

Figure 7
Maladie de Paget (cliché aimablement communiqué par le Docteur Brule)



Conclusion

La région ano-rectale peut donc être le siège de nombreuses tumeurs de nature très différentes. Le plus souvent le diagnostic clinique de tumeur maligne est facile et ne requiert qu'un examen proctologique simple où l'œil, le doigt et l'expérience suffisent la plupart du temps.

La confirmation du caractère malin et l'identité de la tumeur ne peut être fourni que par l'anatomopathologie. Toute lésion suspecte doit donc être biopsiée et toute lésion enlevée doit faire l'objet d'une analyse histologique, certains cancers au début pouvant

se révéler sous des formes à priori rassurantes ou banales.

Le traitement des cancers de l'anus requiert un traitement d'approche pluridisciplinaire ou doivent se concerter (par ordre alphabétique et non forcément ordre d'entrée en scène!) le chimiothérapeute, le chirurgien, le gastroentéro-proctologue et le radiothérapeute.

Ce n'est que cette concertation tout au cours de l'évolution de la maladie : traitement puis surveillance, qui d'une part donnera au malade la meilleure chance de guérison, et c'est finalement là l'essentiel, mais aussi d'autre part permettra de développer l'expérience commune et de réaliser des essais contrôlés afin d'améliorer encore la prise en charge de ces patients.

Remerciements

Je tiens à remercier pour leur avis critique et constructif mes collègues de l'Institut Curie : les Docteurs Anne de la Rochefordière et Alain Labib (radiothérapeutes), Rémy Salmon (chirurgien) et Xavier Sastre (Anatomo-pathologiste), ainsi que Marie-Christine Falcou qui a assuré la mise en forme du manuscrit.

Références

- ABCARIAN H., SCHARON N., « Long term effectiveness of immunotherapy of anal condylomata acuminatum. », Dis. Côlon Rectum, 1982, 25, 648-651.
- ALLAL A., KURTZ J.M., PIPARD E., MARTI M.C., MIRALBELL R., POPOWSKI Y., EGELI R,
 « Chemotherapy versus radiotherapy alone for anal cancer: a retrospective
 comparison. », Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1993, 27, 59-66.
- 3. ASKIN F.B., MUHLENDORF K., WALZ B.J., « Mucinous carcinoma of anal duct origin presenting clinically as a vaginal cyst. », *Cancer*, 1978, 42, 566-569.
- 4. BEARHS H., WILSON S.M., « Carcinoma of the anus. », Am. Surg., 1976, 184, 422-428
- 5. BECKMANN A.M., DALING J.R., SHERMAN K.J., et al., « Human papilloma virus infection and anal cancer », Int. J. Cancer, 1989, 43, 1042-1049.
- 6. BEDENNE L., JANORAY I., ARVEUX P., et al., « Le cancer épidermoïde du canal anal dans le département de la Côte-d'Or. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1991, 15, 130-136.
- 7. BOGOMOLETZ W.V., POTET F., MOLAS G.T., « Condylomata acuminatum, geant condyloma acuminatum (Buschke-Loewenstein tumor) and verrucous carcinoma of the perianal and anorectal region: a continuous precancerous spectrum? », Histopathology, 1985, 9, 1155-1169.
- BOLIVAR J., HARRIS J., BRANCH W., SHERMAN R., « Melanoma of the anorectal region. », Surg. Gynecol. Obstet., 1982, 154, 337-341.
- BOMAN B.M., MOERTEL C.G., O'BONNELL M.J., SCOTT M., WEILLAND L.H., BEART R.W., GUNDERSON L.L., SPENCER R.J., « Carcinoma of the anal canal. A clinical and pathologic study of 188 cases. », Cancer, 1984, 54, 114-125.
- BRUNET R., SADEK H., VIGNOUX J., et al., « Cisplatin and 5 Fluorouracil for the neo adjuvant treatment of epidermoïd anal canal carcinoma. », Proc. Am. Soc. Clin. Oncol., 1990, 9, 402 (abstr.).
- CANTRIL S.T., GREEN J.P., SCHALL G.L., SHAUPP W.C., « Primary radiation therapy in the treatment of anal carcinoma. », Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., 1983, 9, 1271-1278.
- 12. CHARLOTTE F., POTET F., SALMON R.J., et al., « Le cancer intra-épithélial du canal anal. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1990, 14, 224-229.

- CLARK J., PETRELLI N., HERRERA L., MITTELMAN A., « Epidermoïd carcinoma of the anal canal. », Cancer, 1986, 57, 400-406.
- 14. COOPER P., MILLS S., ALLEN M., « Malignant melanoma of the anus. », Dis. Col. Rectum., 1982, 25, 693-703.
- 15. CUMMINGS B.J., « The place of radiation therapy in the treatment of carcinoma of the anal canal. », Cancer Treat. Rev., 1982, 9, 125-147.
- 16. CUMMINGS B.J., « Carcinoma of the anal canal: radiation or radiation plus chemotherapy. », Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1983, 9, 1417-1418.
- 17. CUMMINGS B.J., « Current management of epidermoid carcinoma of the anal canal. », Gastroenterol. Clin. North. Am., 1987, 16, 125-142.
- CUMMINGS B.J., KEANE T.H., THOMAG G., HARWOOD A., RIDER W., « Results and toxicity of the treatment of anal canal carcinoma by radiation therapy or radiation therapy and chemotherapy. », Cancer, 1984, 54, 2062-2068.
- 19. CUMMINGS.J., THOMAS G.N., KEANE TH.J., HARWOOD A.R., RIDER W.D., « Primary radiation therapy in the treatment of anal canal carcinoma. », Dis. Côlon Rectum, 1982, 25, 778-782.
- 20. DALING J., WEISS N., HISLOP T., et al., « Sexual practices, sexually transmitted diseases and the incidence of anal canal cancer. », N. Engl. J. Med., 1987, 317, 973-977.
- DALING J.R., SHERMAN K.J., « Relationship between human papillomavirus infection and tumours of the anogenital sites other than the cervix. », The epidemiology of human papillomavirus and cervical cancer, IARC Scientific publications, 1992, 119, 223-41.
- 22. ESCHWEGE F., LASSER P., CHAVY A., et al., « Squamous cell carcinoma in anal canal : treatment by external beam irradiation. », Radiotherapy Oncol., 1985, 3, 145-150
- 23. FROST D.B., RICHARD P.C., MONTAGUE D.E., GIACCO G.G., MARTIN R.G., « Epidermoïd cancer of the anorectum. », Cancer, 1984, 53, 1285-93.
- 24. GIOVANNI M., SEITZ J.F., SFEDJ D., HOUVENAEGHEL G., DELPERO J.R., « L'échographie endo-ano-rectale dans le bilan d'extension et la surveillance des cancers épidermoïdes du canal anal traités par radio-chimiothérapie. », Gastroentérol. Clin. Biol., 1992, 16, 994-998.
- 25. GIRODET J., SALMON R.J., LABIB A., « Cancer du canal anal. Association radiochimiothérapie : mode ou necessité? », Ann. Gastroentérol. Hépatol., 1993, 29, 237-240.
- GIRODET J., SALMON R.J., « Les rectites radiques. », Encycl. Méd. Chir., Paris Estomac-Intestin, 1988, 9087 G, 102.
- 27. GIRODET J., ZAFRANI B., LABIB A., ASSELAIN B., SALMON R.J., « Cancer du canal anal. », Acta Gastroentérol Belg., 1986, 49, 185-193.
- 28. GLIMELIUS B., PAHLMAN L., « Radiation therapy of anal epidermoïd carcinoma. », Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1987, 13, 305-312.
- GREENALL M.J., QUAN S.H.Q, STEARNS M.W., URMACHER C., DE COSSE J.J., « Epidermoïd cancer of the anal margin. », Am. J. Surg., 1985, 149, 95-101.
- 30. GRENALL M.J., QUAN S.H.Q., URMACHER C., DE COSSE J.J., « Treatment of epidermoïd cancer of the anal canal. », Surg. Gynecol. Obst.et., 1985, 161, 509-517.
- 31. GRODSKY L., « Unsuspected anal cancer discovered after minor anorectal surgery. », Dis. Côlon Rectum, 1967, 10, 471-478.
- HELWIG E.B., GRAHAM J.H., « Anogenital (extra mammary) Paget's disease. A clinicopathological study. », Cancer, 1963, 16, 387-403.
- 33. HUGUIER M., LUBOINSKI J., « Les mélanomes malins ano-rectaux. », Arch. Mal. App. Dig., 1973, 62, 579-590.
- 34. IOACHIM H.L., COOPER M.C., « Lymphomas of AIDS. », Lancet, 1986, 1, 96-97.
- IOACHIM H.L., WEINSTEIN M.A., ROBBINS R.D., SOHN N., LUGO P.N., « Primary anorectal lymphoma. A new manifestation of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). », Cancer, 1987, 60, 1449-1453.
- 36. JAMES R.D., POINTON R.S., MARTIN S., « Local radiothérapy in the management of squamous carcinoma of the anus. », Br. J. Surg., 1985, 72, 282-285.
- 37. JASS J.R. IN MORSON BC EDITOR., « Alimentary tract. », Systemic pathology Churchill Livingstone, Edinburgh, 1987, pp 409-416.

- 38. JOHN M.J., FLAM M., PAJAK T., et al., « Is Mitomycin C necessary in the chemo-radiation regimen for anal canal carcinoma? interim results of a phase II randomized intergroup study. », Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1993, 27, Supl.1, 191 (Abstr.).
- JOHN M.J., FLAM M., LOVALDO L., MOWRY PH.A., « Feasability of non surgical definitive management of the anal canal carcinoma. », Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1987, 13, 299-303.
- 40. LEE S.H., MC GREGOR D.H., KUZIER M.N., « Malignant transformation of perianal condylomata acuminatum. », Dis. Côlon Rectum, 1981, 24, 462-467.
- 41. LONGO W.E., BALLANTYNE G.H., GERALD W.L., MODLIN I.M., « Squamous cell carcinoma in situ in condyloma acuminatum. », Dis. Côlon Rectum, 1986, 29, 503-506.
- 42. LÖRINCZ A.T., TEMPLE J.F., PATTERSON J.A., JENSON A.B., KURMAR R.J., LANCASTER W., « Correlation of cellular atypia and human papilloma virus deoxyribonucleic acid sequences in exfoliated cells of the uterine cervix. », *Obstet. Gynecol.*, 1986, **68**, 508-512.
- MC CONELL E., « Squamous carcinoma of the anus: a review of 96 cases. », Br. J. Surg., 1970, 57, 89-92.
- 44. MEEKER W.R., SICKLE SANTANEBELLO B.J., PHILPOTT G., et al., « Combined chemotherapy radiation and surgery for epithelial cancer of the anal canal. », Cancer, 1986, 57, 525-529.
- MELBYE M., PALEFSKY J., GONZALES L., et al., « Immne status as a determinant of human papillomavirus detection and its association with anal epithelial abnormalities. », Int. J. Cancer, 1990, 46, 203-206.
- 46. MICHAELSON R.A., MAGILL G.B., QUAN S.H.G., LEAMING R.H., NIKRUI M., STEARNS M.W., « Pre operative chemotherapy and radiation therapy in the management of anal epidermoïd carcinoma. », *Cancer*, 1983, 5, 390-395.
- 47. MORSON B.C., VOLKSTADT H., « Malignant melanoma of the anal canal. », J. Clin. Pathol., 1963, 16, 126-132.
- 48. NIGRO N.D., « An evaluation of combined therapy for squamous cell cancer of the anal canal. », Dis. Côlon Rectum, 1984, 27, 763-766.
- 49. NIGRO N.D., « The force of change in the management of squamous cell cancer of the anal canal. », *Dis. Côlon Rectum*, 1991, **34**, 482-486.
- 50. NIGRO N.D., VAITKEVICIUS V.K., CONSIDINE B., « Combined therapy for cancer of the anal canal: a prelimanry report. », Dis. côlon Rectum, 1974, 17, 354-356.
- 51. NOFFSINGER A., WITTE D., FENOGLIO-PREISER C.M., « The relationship of human papillomaviruses to anorectal neoplasia. », *Cancer*, 1992, **70**, 5, 1276-1287.
- 52. PACK G.T., OROPEZA R., « A comparative study of melanoma and epidermoïd carcinoma of the anal canal. », Dis. Côlon Rectum, 1967, 10, 161-176.
- 53. PAPILLON J., « Rectal and anal cancers. », Springer-Verlag Editor, New-York, 1982, 126-175.
- 54. PAPILLON J., MAYER M., MONTBARBON J.F., GERARD J.P., CHASSARD J.L., BAILLY C., « A new approach of the management of epidermoïd carcinoma of the anal canal. », Cancer, 1983, 51, 1830-1837.
- 55. PAPILLON J., MONTBARBON J.F., « Epidermoïd carcinoma of the anal canal : a serie of 276 cases. », Dis. Côlon Rectum, 1987, 30, 324-333.
- 56. PENN I., « Cancers of the anogenital region in renal transplant recipients. », Cancer, 1986, 58, 611-615.
- 57. PILLERON J.P., ROUSSEAU J., DEBERTRAND P., DURAND JC., MATHIEU G., DESCAMPS P., « 286 cas de cancer du canal anal. Place de la chirurgie et de la cobaltothérapie. », Mem. Acad. Chir., 1970, 96, 143-151.
- 58. PRADEL E., BAVIERA E., JULLIARD F., DELALANDE P., « Maladie de Paget et de Bowen de l'anus. », Rev. Proctol., 1982, 1, 11-12.
- PUTHAWALA A.A., SYED N., GATES T.C., MC NAMARA C., « Definitive treatment of extensive anorectal carcinoma by external and interstitial irradiation. », Cancer, 1982, 50, 1746-1755.
- 60. DE LA ROCHEFORDIÈRE A., PONTVERT D., ASSELAIN B., et al., « Radiothérapie des cancers du canal anal. Expérience de l'Institut Curie dans le traitement des aires ganglionnaires. », Bull. Cancer / Radiother., 1993, 80, 391-398.

- ROSAI J., « Ackerman's surgical pathology. », CV Mosby Company Ed., Washington, 1989, 629-638.
- 62. ROUSSEAU J., MATHIEU G., FENTON J., « Résultats et complications de la radiothérapie des épithéliomas du canal anal. », Gastorentérol. Clin. Biol., 1979, 3, 207-208.
- 63. SALMON R.J., FENTON J., ASSELAIN B., et al., « Treatment of epidermoïd anal cancer. », Am.J. Surg., 1984, 147, 43-48.
- 64. SALMON R.J., ZAFRANI B., LABIB A., et al., « Cancer du canal anal. », Gastroenteéol. Clin. Biol., 1985, 9, 911-917.
- 65. SALMON R.J., ZAFRANI B., LABIB A., ASSELAIN B., GIRODET J., « Prognosis of cloacogenic and squamous cancer of the anal canal. », Dis. Côlon Rectum, 1986, 29, 336-340.
- 66. SCHLIENGER M., KRZISCH C., PENE F., et al., « Epidermoïd carcinoma of the anal canal. Treatment results and prognostic variables in a serie of 242 cases. », Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys., 1989, 17, 1141-1151.
- 67. SILLMAN F.H., SEDLIS A., « Anogenital papilloma virus infection and neoplasia in immunodefiscient women. », Obstet. Gynecol. Clin. North. Am., 1987, 15, 537-558.
- 68. SISCHY B., « The use of radiation therapy combined with chemotherapy in the management of squamous cell carcinoma of the anus and marginally resectable adenocarcinoma of the rectum. », Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1985, 11, 1587-1593.
- 69. SOULLARD J., CONTOU J.F., « Cancers de l'anus. In Colo-proctologie. », Masson Éditeur, Paris, 1984, pp 420-432.
- 70. STRAUSS R.J., FAZIO V.W., « Bowens's disease of the anal canal peri anal area: a report and analysis of twelve cases. », Am. J. Surg., 1978, 137, 231-234.
- SURAWICZ C.M., KIRBY P., CRITCHLOW C., SAYER J., DUNPHY C., KIVIAT N., « Anal dysplasia in homosexual men: role of anoscopy and biopsy. », Gastroenterology, 1993, 105, 658-666.
- 72. SVENSON C., GOLDMAN S., FRIBERG B., « Radiation treatment of epidermoïd cancer of the anus. », Int. J. Radiation Oncol. Biol. Phys., 1993, 27, 67-73.
- 73. Union Internationale Contre le Cancer. Hermanek P., Sobin LM Edts, « TNM Classification of malignant tumor (4th Ed.). », Berlin Springer, 1987, pp 77-81.
- 74. WANEBO H.J., WOODRUFF J.M., FARR G.H., QUAN S.H., « Anorectal melanoma. », Cancer, 1981, 47, 1891-1900.
- 75. WARD M.W.N, ROMANO G., NICHOLS R.J., « The surgical treatment of anorectal malignant lymphoma. », *Brit. J. Surg.*, 1986, **73**, 68-69.
- 76. WELLS M., ROBERTSON S., LEWIS F., DIXON M.F., « Squamous carcinoma arising in a geant peri anal condyloma associated with human papillomavirus types 6 and 11. », *Histopathology*, 1988, **12**, 319-323.
- 77. WINKELMAN J., GROSFELD J., BIGELOW B., « Colloid carcinoma of anal gland origin. », Am. J. Clin. Pathol., 1964, 42, 395-401.
- 78. WOOD W.S., CULLING C.F.A., « Perianal Paget disease. Histochemical differenciation utilizing the borohydride KOH-PAS reaction. », *Arch Pathol.*, 1975, **99**, 442-445.
- 79. ZUR HAUSER H., « Papilomaviruses in anogenital cancer as a model to undersand the role of viruses in human cancers. », Cancer Res., 1989, 9, 4677-4681.

LE CANCER DU RECTUM

BENHAMOU GUY, OPSAHL SILJIA

Moyens simples de dépistage du cancer du rectum, le toucher rectal et la rectoscopie ne sont malheureusement pas suffisamment pratiqués et le diagnostic précoce de cette localisation cancéreuse est encore rare.

Les indications thérapeutiques dépendent des renseignements fournis par le bilan d'extension locale et régionale.

Le schéma thérapeutique est lié à l'opérabilité et l'extirpabilité.

L'éventualité d'un traitement complémentaire dépend en grande part de l'examen histologique.

Le cancer du rectum (K.R) est un adénocarcinome. Il se développe à partir des glandes de Lieberkuhn de la muqueuse rectale, dans l'ampoule rectale entre la charnière recto-sigmoïdienne et le canal anal, de 3 à 15 cm de la marge anale. Il faut séparer « les cancers du haut rectum » intra-péritonéaux et les « cancers du bas-rectum » sous-péritonéaux. Le cul-de-sac de Douglas descend à environ 8 cm de la marge anale.

Le KR se manifeste par une tumeur végétante reposant sur une base large à socle dur avec une ulcération centrale, entourée d'un bourrelet épais plus ou moins circulaire, infiltrant la paroi rectale de proche en proche, de la muqueuse jusqu'au péritoine du cul-de-sac de Douglas pour le haut-rectum, de la muqueuse jusqu'à la graisse périrectale pour le bas-rectum.

L'extension locale se fait en hauteur : les lésions microscopiques ne dépassent pas les lésions macroscopiques de plus de 2 cm. On peut donc, à 2 cm de la tumeur, passer en zone saine. L'extension locale se fait également en largeur, circonférentiellement, pouvant aboutir à une sténose. Elle se fait surtout en épaisseur : le degré d'infiltration permet de classer les KR en 3 stades :

- . stade A : la lésion n'a pas envahi toute la paroi;
- . stade B : toute la paroi est envahie
- . stade C : les ganglions sont envahis.

Le franchissement de la musculaire-muqueuse induit un risque ganglionnaire.

- L'extension ganglionnaire est montante, atteignant successivement les ganglions hémorroïdaux supérieurs, puis mésentériques inférieurs, et enfin aortiques.
- L'extension viscérale se fait pour le haut-rectum, (intra-péritonéal) à la vessie chez l'homme et aux anses grêles, pour le bas-rectum, (sous péritonéal), aux uretères, au sacrum, au vagin, à la vessie et à la prostate.
- L'extension métastatique se fait d'abord au foie. Les métastases hépatiques se font par voie portale. Elles sont irriguées par les branches de l'artère hépatique. Elles peuvent ne se manifester qu'après l'ablation du cancer du rectum, plusieurs mois ou plusieurs années après. On distingue ainsi des métastases hépatiques synchrones et des métastases hépatiques métachrones. Les métastases pulmonaires isolées sont rares; elles sont plutôt secondaires aux métastases hépatiques. Les métastases ovariennes réalisent le syndrome de Krükenberg.

La fréquence du KR est stable depuis 20 ans. Le KR représente en France 5% des cancers, 20% des cancers digestifs, 30% des cancers colo-rectaux, soit 7 500 nouveaux cas et 5 000 décès par an.

+ * *

Avant 50 ans, il y a autant d'hommes que de femmes porteurs de cancers du rectum; après 65 ans, il y a deux fois plus d'hommes que de femmes.

Le KR est rare avant 40 ans. Son incidence double tous les 10 ans atteignant un maximum à 70 ans.

Il est plus fréquent dans les pays à haut niveau économique du fait de l'environnement, comme le montre l'étude des populations migrantes.

Les fibres alimentaires auraient un rôle protecteur en diminuant le temps de contact des selles avec la muqueuse colo-rectale. Les régimes riches en graisses, et en graisses animales seraient favorisants par augmentation de la sécrétion biliaire, et donc des germes anaérobies des selles qui sécrètent des substances carcinogènes. Un régime riche en calcium et en vitamine D serait également protecteur.

Le KR provient, dans 70% des cas, de la dégénérescence d'un adénome. Environ 20% des français de plus de 50 ans sont porteurs d'adénomes colo-rectaux. Ces adénomes dégénèrent au bout de 10 ans en moyenne, dans 10% des cas, d'autant plus qu'ils ont plus d'1 cm de diamètre et qu'ils ont une composante villeuse. Néanmoins, la multiplication des rectoscopies et des mesures de dépistage de masse comparée à la fréquence persistante de la découverte des KR de grande taille, font penser que tous les KR ne naissent pas d'un polyadénome. Une telle fréquence justifie en tous cas les campagnes de dépistage et de prévention (polypectomies endoscopiques).

La polypose colo-rectale, quand elle est familiale, dégénère dans 100% des cas, avant 30 ans. Elle peut s'associer à des tumeurs desmoïdes : syndrome de Gardner. Les tumeurs villeuses dégénèrent plus souvent que les adénomes, dans 30% des cas environ.

Les colites inflammatoires peuvent également dégénérer. La rectocolite hémorragique dégénère dans 10% des cas, surtout quand la colite est totale, qu'elle a débuté avant 25 ans, qu'elle a duré plus de 10 ans. La maladie de Crohn dégénère également mais beaucoup plus rarement : moins de 2% des cas.

Les signes révélateurs du KR sont essentiellement des troubles de la défécation : faux besoins et rectorragies sont les plus caractéristiques. Mais quand ils surviennent, ils témoignent déjà d'une tumeur évoluée. Ce qui caractérise les cancers du rectum, c'est leur longue latence qui contraste avec la facilité de leur diagnostic. Les faux-besoins restent longtemps méconnus ou sont pris pour de la diarrhée. Le malade va sans cesse à la selle pour n'émettre que quelques gaz ou quelques glaires, qui d'ailleurs ne soulagent pas le besoin incessant dû à la présence d'un « corps étranger ». Les rectorragies sont souvent attribuées à des hémorroïdes sans d'autres d'examens; hémorroïdes qui peuvent d'ailleurs coexister et qui sont plus fréquentes que le KR. Ces rectorragies peuvent être microscopiques et la tumeur n'est découverte que devant la constitution d'une anémie microcytaire et sidéropénique, d'où la recherche de sang dans les selles dans certaines compagnes de dépistage (Hémoccult). Les autres circonstances de découverte : altération de l'état général, troubles de la miction, métastase hépatique ou péritonéale sont encore plus tardives.

Le diagnostic de KR est pourtant facile à faire : par le toucher rectal, dans les cancers du bas-rectum, par la rectoscopie dans les cancers du haut-rectum. Dans les deux cas, la tumeur est toujours évidente, ulcérée, reposant sur une base indurée et saignant au moindre contact, infiltrant la paroi rectale. La confirmation histologique est toujours nécessaire.

Le diagnostic différentiel est donc limité. Trois causes d'erreur sont fréquentes :

- dire diarrhée au lieu de faux-besoins;
- dire hémorroïdes devant des rectorragies;
- dire adénome de la prostate devant des troubles de la miction dus à une tumeur de la paroi antérieure du bas-rectum, sans faire systématiquement une rectoscopie.

* * *

Le traitement des KR associe l'exérèse chirurgicale, la radiothérapie et la chimiothérapie.

- Le traitement chirurgical dispose de deux méthodes : la tumorectomie et la proctectomie.

. La tumorectomie peut se faire par voie endo-anale ou par voie périnéale.

L'important est de passer à distance de la tumeur et d'emporter la totalité de la paroi rectale jusqu'à la graisse péri-rectale.

La tumorectomie peut également utiliser l'électrocoagulation ou le laser YAG.

. La proctectomie peut être totale ou partielle.

La protectomie totale, c'est l'ablation du rectum et de l'anus. Elle se termine donc par une colostomie iliaque gauche définitive. Le rectum est enlevé par voie abdominale, l'anus par voie périnéale, d'où le nom d'amputation abdominopérinéale. Il y a possibilité maintenant de proposer une colostomie périnéale pseudo-continente à certaines conditions sociales et psychologiques.

La proctectomie partielle, c'est l'ablation du rectum avec conservation de l'anus. Elle se fait par voie abdominale pure d'où le nom de résection antérieure du rectum. La continuité rétablie, par une anastomose colo-rectale ou colo-anale, peut être facilitée par des pinces à agrafes (1).

- La radiothérapie peut être utilisée seule ou en association avec la chimiothérapie et avec la chirurgie. Avec la chirurgie, elle peut être faite en pré- ou post-opératoire. Les doses et les modalités varient en fonction de ces conditions.
- La chimiothérapie peut être adjuvante associant 5-FU et Lévamisol ou curative, associant 5-FU et Léderfoline.

Les indications thérapeutiques dépendent des renseignements fournis par le bilan d'extension du KR.

- L'extension locale se mesure par le toucher rectal, la rectoscopie et les différentes méthodes d'imagerie.
- Le toucher rectal permet de préciser la taille, le siège, la mobilité de la tumeur et l'existence éventuelle d'adénopathie.

On distingue, selon la taille, les tumeurs de plus ou moins 3 cm; selon le siège, les tumeurs du bas-rectum accessibles au toucher, des tumeurs du haut-rectum, inaccessibles. Il faut également préciser si la tumeur est circonférentielle, antérieure, postérieure ou latérale; si la tumeur est mobile : limitée à la muqueuse rectale ou fixe envahissant la graisse péri-rectale. Les réactions inflammatoires peuvent fausser l'impression tactile. Le toucher rectal peut également percevoir des adénopathies. Mais c'est difficile et imprécis. Le toucher rectal « dynamique », faisant contracter le sphincter anal et pousser le malade, permet au mieux de mesurer la distance séparant le pôle inférieur de la tumeur du sphincter anal.

- La rectoscopie permet de mesurer la hauteur des tumeurs en centimètres, inférieure à 8 cm pour le bas-rectum, supérieure à 8 cm pour le haut-rectum. De grosses variations sont possibles.
- L'échographie endo-rectale permet de mesurer le degré d'infiltration de la tumeur dans les différentes couches de la paroi rectale et de séparer les tumeurs intra-murales des tumeurs extra-murales dépassant la musculeuse; de dépister des adénopathies dans la graisse péri-rectale sous la forme de nodules hypo-échogènes.
- La tomodensitométrie est moins précise que l'échographie endo-rectale pour mesurer l'infiltration de la paroi rectale, mais plus utile pour rechercher une atteinte péri-rectale graisseuse et viscérale. Quant aux adénopathies, toute image nodulaire de plus de 15 mm est fortement suspecte.
- La résonance magnétique a l'avantage de fournir des coupes verticales et donc de mieux voir l'extension aux releveurs de l'anus et aux organes génitaux.

- La lymphoscintigraphie au Technicium 99 et l'immuno-scintigraphie aux anticorps monoclonaux sont possibles mais non utilisées en routine.
- L'extension régionale recherche une atteinte vésico-prostatique par l'échographie et, au moindre doute, par une urographie intraveineuse; des métastases hépatiques, par l'échographie; des métastases pulmonaires, par la radiographie pulmonaire. Le dosage de l'antigène carcino-embryonnaire est le seul utile en matière de KR. Il n'est pas toujours élevé. Il n'a pas de valeur diagnostique. Il permet la surveillance du traitement et le dépistage des récidives.

Le schéma thérapeutique est simple.

L'opérabilité se fonde sur le degré d'atteinte de l'état général. En cas de contreindication cardiaque ou respiratoire, on peut proposer une tumorectomie et/ou la radiothérapie.

L'extirpabilité se mesure sur le degré d'extension locale. Lorsque la tumeur est inextirpable, on peut encore utiliser soit le laser soit la radiothérapie. Quelquefois, la radiothérapie permet d'obtenir une fonte tumorale telle que la tumeur peut dans un second temps devenir extirpable.

Dans les tumeurs extirpables, le choix thérapeutique dépend du siège de la tumeur. Une bonne appréciation est déjà fournie par le bilan pré-opératoire, mais il faut savoir que seul l'examen per-opératoire après dissection du rectum jusqu'au plancher permet de fixer la vraie hauteur de la tumeur.

Dans les cancers du haut-rectum à plus de 8 cm de la marge anale, la résection antérieure du rectum est la technique de choix.

Dans les cancers du bas-rectum, une amputation abdomino-périnéale est souvent seule possible. C'est dans ces cas-là que l'on peut proposer une colostomie périnéale pseudo-continente.

Dans les cancers avec métastases hépatiques synchrones, la cure de ces métastases est habituellement proposée à distance de l'exérèse rectale. Elle n'est possible que dans les métastases peu nombreuses et focalisées à un segment ou à un lobe hépatique (5, 6, 7).

Le traitement complémentaire dépend des renseignements fournis par l'examen histologique. Dans les cancers au stade A, l'exérèse chirurgicale est habituellement suffisante. Dans les cancers ayant dépassé la musculaire-muqueuse, il est préférable d'associer radiothérapie et chimiothérapie.

Les résultats immédiats post-opératoires sont le plus souvent favorables. Le périnée demande néanmoins plusieurs semaines pour cicatriser. Mais l'évolution peut être défavorable par la survenue de deux sortes de complications. En cas d'amputation un retard de cicatrisation du périnée; en cas de résection, la fistulisation de l'anastomose qui souvent n'est qu'un retard de cicatrisation (2).

Les résultats secondaires sont dominés par la colostomie.

L'évolution secondaire dépend de la colostomie et des conséquences de l'énervation vésico-génitale :

La colostomie pose des problèmes chirurgicaux, diététiques, cutanés, psychologiques. L'ensemble de ces problèmes ont donné lieu à la création d'une spécialité surtout para-médicale : la Stomathérapie. Les infirmières, stomathérapeutes savent parfaitement résoudre ces différents problèmes et répondre aux nombreuses questions des stomisés.

L'énervation vésico-génitale entraîne presque constamment chez l'homme une impuissance génitale et une dysurie par énervation vésicale. Cette dysurie est d'autant plus difficile à supporter qu'il existe fréquemment à cet âge une sclérose du col et/ou un adénome de la prostate eux-mêmes dysectasiant. Leur recherche systématique préopératoire et leur cure éventuellement en même temps ou après celle des cancers du rectum est souvent nécessaire (3, 4).

L'évolution ultérieure dépend de la maladie cancéreuse. Deux sortes de récidives sont possibles : hépatique et pelvienne. Elles sont surtout fréquentes dans les deux premières années. Elles dépendent du stade de la maladie. Au Stade A, elles sont inférieures à 10 %; au Stade C, elles sont supérieures à 50 %. Pour les dépister une

surveillance post-opératoire systématique est indispensable : A.C.E., échographie hépatique, coloscopie, scanner pelvien. Les récidives pelviennes sont annoncées par des douleurs périnéales quasi-pathognomoniques. Le scanner recherche la récidive et guide une biopsie. Les récidives hépatiques sont dépistées facilement par l'échographie. Les A.C.E., dans les deux cas, permettent de dépister précocement une récidive. Quant à la coloscopie du côlon restant, elle est indispensable au moins une fois par an pour vérifier l'absence des tumeurs multiples du côlon.

Le traitement prophylactique est maintenant possible :

- Des modifications de la ration alimentaire (fibres, diminution des graisses animales) sont recommandées mais n'ont pas fait encore la preuve de leur efficacité réelle.
- Le dépistage des polypes et des autres lésions pré-cancéreuses est évidemment pour l'instant la mesure la plus active, mais nous avons vu qu'elle est incomplète. Il faut imposer une exploration systématique du côlon et du rectum de tous les individus entrant dans les groupes à risque.

Références

- COHEN J.M., « Les anastomoses colo-rectales basses à la pince E.E.A. dans la chirurgie du cancer du rectum. », Thèse, Paris, Bichat, 1985.
- 2. KIELT R., « L'avenir des anastomoses colo-anales. », Thèse, Paris, Bichat, 1992.
- CUKIER J., BENHAMOU G., LOYGUE J., « Les complications urétro-vésicales des exérèses rectales élargies pour cancer du rectum. », Rapport au 6ème congrès français d'urologie, 1968.
- 4. HUGUET C., « Adénomectomie prostatique et exérèse du rectum pour cancer. Plaidoyer pour une chirurgie en un temps. », Mémoires de l'Académie de Chirurgie, 1966, 28, 5.
- 5. BENHAMOU G., « Faut-il opérer les métastases hépatiques des cancers colo-rectaux ? », Editorial pour les Cahiers de cancérologie, 1990, 2, 3, 127.
- 6. BENHAMOU G., MARMUSE J.P., JOHANET H., LE GOFF J.Y., « Should liver metastasis from colo rectal cancers be treated surgically ? », The Lancet, 1990, 335, 482-483.
- 7. BENHAMOU G., MARMUSE J.P., JOHANET H., LE GOFF J.Y., « Le traitement des métastases hépatiques des cancers colo-rectaux est loin d'être résolu. », Médecine Pratique, 1989, 135, 2.

TRAITEMENTS ADJUVANTS DU CANCER DU RECTUM

SOBHANI Iradi

Le traitement d'un cancer du rectum doit être décidé en concertation avec le chirurgien, le gastroentérologue, le chimiothérapeute et le radiothérapeute.

La radiothérapie pré-opératoire (ou à défaut post-opératoire) réduit le risque de récidive locale. Les protocoles de chimiothérapie méritent d'être évalués; ils ont comme but d'améliorer la survie des patients; seul le 5-FU en association avec lévamisole ou acide folinique semble offrir le meilleur compromis « coût-efficacité-tolérance » aux patients atteints d'une tumeur rectale

Les cancers colo-rectaux constituent la deuxième cause de mortalité par cancer en France. Il est donc important d'améliorer le pronostic de ces cancers. Les progrès de la chirurgie et de la réanimation ont permis d'améliorer les résultats thérapeutiques par diminution de complications per- et post-opératoires immédiates alors que l'on conserve le sphincter. L'évolution à long terme des cancers rectaux est dominée par la récidive locale, loco-régionale et des métastases à distance. La radiothérapie a trouvé sa place dans le traitement de ces cancers. Les résultats de la chimiothérapie restent encore médiocres et on ne peut à l'heure actuelle dégager un consensus ni sur le choix des drogues, ni sur le temps (pré-, per- ou post-chirurgical), ni sur la durée du traitement.

Résultats après la chirurgie seule

Nous ne discuterons pas ici du traitement chirurgical détaillé dans le chapitre précédant. Rappelons que le taux de reprise évolutive après chirurgie, pour les malades survivants à 5 ans, est de 24% sous forme de récidive loco-régionale et de 32% de métastases à distance. Le taux de survie à 5 ans est de l'ordre de 35-40%. Le recours aux traitements adjuvants vise à améliorer ces résultats : la radiothérapie devrait diminuer les récidive locale et la chimiothérapie les métastases à distance. Ces traitements doivent respecter les deux recommandations issues de la conférence des consensus (1) :

- 1) Le traitement du cancer du rectum est pluri-disciplinaire, le chirurgien définira sa stratégie opératoire en accord avec radiothérapeute, chimiothérapeute, gastro-entérologue et médecin traitant susceptibles de suivre le patient.
- 2) Le choix de l'intervention et en particulier la chirurgie conservatrice sont de la responsabilité du chirurgien qui doit concilier l'exigence d'une résection carcinologiquement satisfaisante et le désir du patient de conserver la fonction sphinctérienne. Ce choix est fonction de l'état du patient ainsi que de la nature (les tumeurs indifférenciées méritent une exérèse large) et du degré d'évolution de la tumeur et en particulier l'existence de métastases à distance.

Radiothérapie

Le risque de récidive loco-régionale après exérèse et la difficulté de leur traitement justifie la radiothérapie adjuvante. Son but est d'améliorer le contrôle carcinologique local sans aggraver la morbidité immédiate ou à long terme.

L'administration des doses de 40 à 45 Gy en étalement conventionnel en préopératoire diminue le taux de récidives locales. En post-opératoire, cette diminution est modeste, à la limite de la significativité (2) alors qu'en pré-opératoire le bénéfice de la radiothérapie est meilleur en terme d'efficacité et de tolérance (3, 4). Les recommandations consensuelles (1) dans ce domaine sont les suivantes :

- 1) La radiothérapie ne doit pas modifier la modalité de la chirurgie d'exérèse.
- 2) La radiothérapie est surtout indiquée dans les tumeurs localement avancées (T3-Nx ou T4 résécable).
- 3) Les antécédents d'irradiation pelvienne, le grand âge, les troubles psychiques sont des contre-indications relatives.
- 4) Si une radiothérapie pré-opératoire n'a pas été réalisée en raison d'une sousévaluation tumorale, il faudra réaliser une radiothérapie post-opératoire.

Chimio- et radiothérapie associée

La survie des patients ayant reçu une chimiothérapie associée à la radiothérapie postopératoire suivie d'une chimiothérapie (5-FU + méthyl CCNU) est rapportée comme meilleure que celle d'une chimio- ou radiothérapie seule (5, 6). Les études les plus récentes préconisent une perfusion continue de 5-FU pendant toute la durée de la radiothérapie. En réalité, l'absence d'une évaluation valable de telles associations n'a pas conduit à un consensus.

La chimiothérapie a pour le moment comme objectif d'améliorer la survie par réduction du risque de métastases hépatique et pulmonaire. Seuls l'acide folinique et le lévamisole, en association avec 5-FU ont montré leur efficacité dans les tumeurs stade C. L'utilisation de nitroso-urées n'a pas été retenue dans le cas du rectum (1). Les chimiothérapies intraportales n'ont pas fait encore l'objet d'une évaluation complète. Le bénéfice d'une chimiothérapie palliative (sur la survie) reste faible. Il ne semble pas nécessaire d'adopter une attitude systématique et l'association de 5-FU-Acide folinique emporte notre préférence en raison de sa bonne tolérance. Dans tous les cas l'intérêt d'une chimiothérapie doit être discuté selon chaque patient.

Complications

La radiothérapie même aux doses fractionnées et modérées peut être responsable d'intestin radique dans près de 6 à 10% des cas. L'association de CCNU sont mal tolérée pour une efficacité guère meilleure que celle obtenue avec 5-FU, par exemple.

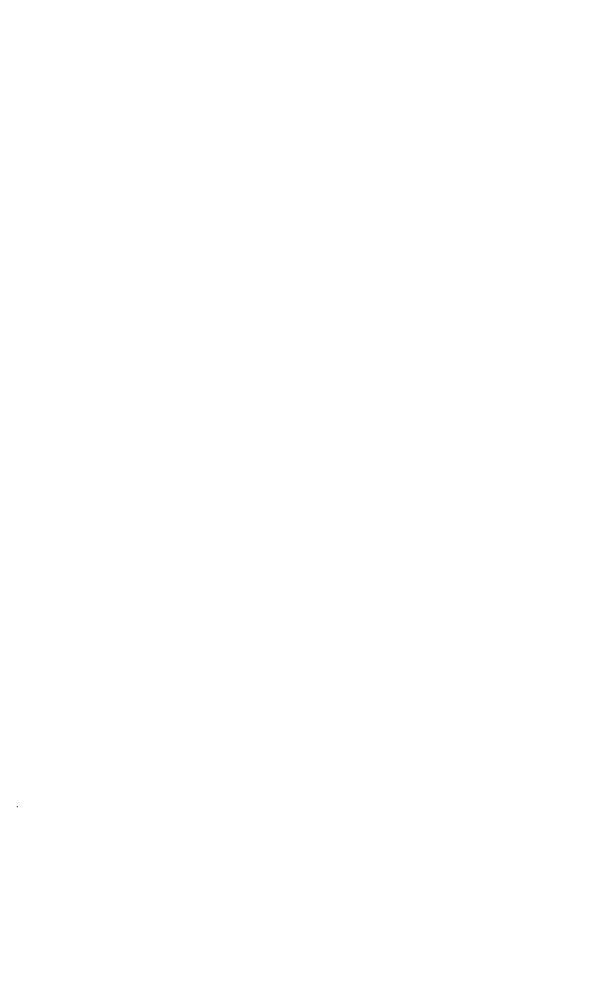
En pratique

Il paraît licite de proposer une radiothérapie pré-opératoire dans les cas de cancer à des patients atteints de cancer du rectum bas ou moyen. Le but de la radiothérapie est de diminuer le risque de récidive locale, même si la chirurgie a été carcinologiquement satisfaisante. Le but de la chimiothérapie est d'améliorer la survie. Ces objectifs sont loin d'être atteints. Des progrès substantiels devront venir améliorer les données actuelles.

Références

- ANDEM, « Le choix des thérapeutiques du cancer du rectum : conférence de consensus. »,
 1-2 Décembre 1994, Paris.
- FISHER B., WOLMARK N., ROCKETTE H., et al., « Post-operative adjuvant chemotherapy or radiotherapy for rectal cancer. », J. Natl. Canc. Inst., 1988, 80, 21-29.
- GÉRARD A., BUYSE M., NORDLINGER B., et al., « Preoperative radiotherapy as adjuvant treatment in rectal cancer. Finals results of a randomized study of the EORTC. », Ann. Surg., 1988, 208, 606-614.
- 4. PHALMAN L., GLIMELIUS B., « Pre- or post-operative radiotherapy in rectal and rectosigmoid carcinoma. », Ann. Surg., 1990, 211, 187-195.

- 5. THOMAS P.R.M., LINBLAD A.S., « Adjuvant post-operative radiotherapy and chemotherapy in rectal carcinoma. », *Radiother. Oncol.*, 1988, 13, 245-252.
- KROOK J.E., MOERTEL C.J., GUNDERSON L.L., et al., « Effective surgical adjuvant therapy for high ris-risk rectal carcinoma. », N. Engl. J. Med., 1991, 324, 709-715.



POLYPOSE ADÉNOMATEUSE FAMILIALE

TIRET Emmanuel, PARC Rolland

L'incidence de la polypose adénomateuse familiale se situe approximativement entre 1 et 4 pour 6 à 10 000 naissances.

La dégénérescence est inéluctable en l'absence de traitement prophylactique.

L'apparition de symptômes est en général corrélée avec la dégénérescence d'un des polypes. Le dépistage de ces polypes peut être fait par une rectosigmoïdoscopie souple, facilement reproductible et ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Le rectum est en effet toujours atteint, et son intégrité doit faire remettre en question le diagnostic.

La prévalence des polypes duodénaux associés est de 60 à 70% atteignant dans certaines séries 100%.

Une première endoscopie haute complète doit être réalisée au moment de la colectomie.

Les tumeurs desmoïdes de la polypose adénomateuse familiale sont un des problèmes les plus difficiles à traiter et un des principaux facteurs de mortalité.

La plupart des tumeurs desmoïdes intra-abdominale surviennent dans les deux ans qui suivent une laparotomie.

Les lésions oculaires de la polypose adénomateuse familiale sont accessibles à l'examen du fond d'œil. Ces lésions sont présentes très tôt, bien avant l'apparition des polypes colo-rectaux. Elles peuvent être considérées comme un marqueur d'appoint, dans les familles informatives. Chez un enfant dont l'examen ophtalmologique et l'analyse génétique ont montré qu'il était porteur du gène, le dépistage des lésions colo-rectales doit être débuté vers 12-13 ans. En l'absence de polype, cet examen doit être répété tous les deux ans jusqu'à l'âge de 40 ou

En l'absence de polype, cet examen doit être répété tous les deux ans jusqu'à l'âge de 40 ou 50 ans.

Le traitement chirurgical des lésions colo-rectales de la polypose adénomateuse familiale est indispensable étant donné la survenue inéluctable d'un ou plusieurs cancers colo-rectaux avant l'âge de 40 ans.

Trois interventions peuvent être réalisées : coloprotectomie totale avec iléostomie terminale, colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou coloproctectomie avec anastomose iléo-anale.

La polypose adénomateuse familiale est la plus fréquente des polyposes intestinales. La dénomination de polypose adénomateuse familiale doit être préférée à celle plus ancienne de polypose rectocolique familiale, d'adénomatose ou de poly-adénomatose rectocolique familiale. Il s'agit en effet d'une polypose, avec une multitude de polypes disséminés sur le côlon et le rectum. Tous ces polypes colo-rectaux sont des adénomes. A côté de ces lésions colo-rectales, il existe également des polypes au niveau de l'estomac, du duodénum, et plus rarement de l'intestin grêle, ce qui doit faire abandonner le terme de polypose rectocolique dans la mesure où la localisation colorectale n'est pas exclusive. Enfin, il s'agit d'une maladie familiale, héréditaire à transmission autosomique dominante, dont le gène, APC, est situé sur le bras long du chromosome 5 en position 5q21.

Les manifestations colo-rectales, constantes sont loin d'être uniques, et il existe des expression phénotypiques variées de cette affection. Celles-ci incluent des proliférations tumorale bénignes ou malignes qui peuvent se développer à partir des trois lignées cellulaires embryonnaires. Certaines associations de manifestations colorectales et extra-colo-rectales ont été regroupées en syndromes, dont le plus connu est le syndrome de Gardner, associant à la polypose colo-rectale des tumeurs des tissus mous et des ostéomes. Il est en fait acquis que les lésions, coliques et extra-coliques, sont l'expression à des degrés divers d'une seule et même anomalie génétique. Il n'y a donc pas lieu de faire la différence entre les patients qui ont des lésions extra-coliques et ceux qui n'en n'ont pas. L'une ou l'autre, voire plusieurs de ces manifestations extra-

coliques, apparaissent de façon constante dans l'évolution, pour peu qu'un traitement prophylactique adapté des lésions colo-rectales donne une espérance de vie prolongée

à ces patients.

L'incidence de la polypose adénomateuse familiale se situe approximativement entre 1 et 4 pour 6 à 10 000 naissances. Ces chiffres émanent des registres des polyposes existant dans un certain nombre de pays. Le registre danois, qui est l'un des plus complets, et qui couvre la totalité du pays donne une incidence de 1 pour 7 000 (3). Bien que la plupart des registres de polypose adénomateuse familiale proviennent des pays européens ou d'Amérique du Nord, il ne semble exister aucune prédisposition raciale ou géographique de l'affection.

Le pronostic de cette affection est d'abord dépendant du traitement des lésions colorectales. Leur dégénérescence est en effet inéluctable en l'absence de traitement prophylactique. Malgré ce traitement, la polypose adénomateuse familiale est encore responsable de 1% des cancers colo-rectaux. Il est donc particulièrement important de pouvoir traiter ces patients avant l'apparition du cancer, à un moment où ils sont asymptomatiques. C'est souligner l'importance de l'enquête familiale et génétique qui doit être menée à partir de chaque nouveau proposant. Cette enquête permet de déterminer les sujets à risques qui peuvent être dépistés en temps utile. Au stade de polypose non dégénérée, l'affection est en effet asymptomatique dans la plupart des cas. L'apparition de symptômes est en général corrélée avec la dégénérescence d'un des polypes. La symptomatologie est d'ailleurs celle d'un cancer colo-rectal habituel, à type de rectorragies, de troubles du transit, ou de douleurs abdominales. Dans toutes les grandes séries de polypose adénomateuse familiale, 60 à 70% des patients symptomatiques avaient un cancer; inversement, dans les régions ou pays possédant un registre, le taux de cancer colo-rectal est inférieur à 5% dans le groupe de patients dépistés à un stade pré-symptomatique.

Histoire de la maladie

Lésions colo-rectales

Les polypes colo-rectaux tapissent dans la quasi-totalité des cas le rectum et le cadre colique de manière diffuse. Il n'est pas rare de noter une prédominance dans la partie gauche du côlon, mais les formes segmentaires qui ont pu être décrites correspondent en fait à des formes en voie de diffusion. Leur densité est variable, allant de quelques centaines de polypes à plusieurs milliers, ne laissant alors aucun espace de muqueuse saine, le côlon et le rectum prenant l'aspect d'un tapis de haute laine. En accord avec Bussey, il faut, pour parler de polypose adénomateuse familiale, un minimum de 100 polypes chez un premier patient d'une famille, sans antécédents familiaux (2). Inversement, il peut arriver que chez un enfant à risque, le nombre des polypes soit inférieur à 100 si la surveillance est débutée très tôt, au moment de l'apparition des polypes. Ceux-ci apparaissent rarement avant l'âge de 10 ans, et de la manière la plus habituelle lors de la 2ème décade. Une apparition plus tardive est possible, notamment dans certaines formes atténuées, où les patients peuvent être épargnés jusqu'à 50 ans.

Le dépistage de ces polypes peut être fait par une rectosigmoïdoscopie souple, facilement reproductible et ne nécessitant pas d'anesthésie générale. Le rectum est en effet toujours atteint, et son intégrité doit faire remettre en question le diagnostic. Les biopsies confirment la nature adénomateuse de ces polypes. Sessiles ou pédiculés, ils se répartissent en adénomes tubuleux (75%), villeux (10%) ou tubulo-villeux (15%). La présence de polypes rend nécessaire la réalisation d'une coloscopie complète pour apprécier leur taille, et leur aspect. En l'absence de traitement, la survenue d'un cancer colo-rectal est inéluctable pour peu que la période d'observation soit assez longue, égale ou supérieure à 25 ans. Le risque de dégénérescence est étroitement corrélé à la durée d'évolution et au nombre d'adénome. Le cancer survient à un âge moyen de 39 ans, et, toujours en l'absence de traitement, le décès à un âge moyen de 42 ans, 20 ans plus tôt que pour un cancer colo-rectal sporadique.

Lésions gastro-duodénales

L'allongement de la survie dû au traitement prophylactique des lésions colo-rectales, et la pratique répétée de fibroscopie gastro-duodénales ont permis de se faire une idée plus précise de la prévalence des lésions gastro-duodénales dans la polypose adénomateuse familiale. Toutes les études récentes insistent sur l'intérêt d'une endoscopie haute qui doit être à la fois à visée axiale et latérale pour explorer successivement l'estomac, le cadre duodénal, et la papille. Il faut faire des biopsies des polypes mais également de la muqueuse d'aspect sain ainsi que des biopsies systématiques de la papille même si celle-ci n'est pas le siège de polypes.

Au niveau de l'estomac, 50 à 70% des patients ont des polypes, en général peu nombreux, d'une taille inférieure à 5 millimètres, le plus souvent fundiques ou sur le corps de l'estomac. Histologiquement, ces polypes correspondent à une dilatation kystique des glandes fundiques, d'où leur dénomination d'hyperplasie glandulo-kystique fundique. Ces polypes ne dégénèrent jamais, contrairement aux adénomes qui peuvent être observés dans 2 à 10% des cas au niveau de l'antre gastrique. La présence d'adénomes gastriques semble être corrélée à un reflux duodéno-gastrique

sévère, faisant évoquer un rôle éventuel carcinogène de la bile (11).

La prévalence des polypes duodénaux est beaucoup plus élevé de 60 à 70% atteignant dans certaines séries 100%. Il semble en effet que, pour peu que l'évolution soit assez longue, et que l'endoscopie ait été réalisée telle que décrite précédemment, presque tous les patients ont ou auront des polypes duodénaux. Ceux-ci posent un problème difficile car ce sont des adénomes qui auraient un potentiel de dégénérescence. Le risque de cancer duodénal est multiplié par un facteur de 50 à 300 par rapport à la population normale. Ces adénomes duodénaux sont généralement multiples, de taille et de forme variable, de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Ils siègent préférentiellement au niveau du deuxième duodénum, et surtout autour de la papille duodénale. La muqueuse péri-ampullaire ou duodénale, d'aspect normal, peut montrer sur les biopsies des remaniements micro-adénomateux. L'évolutivité des lésions duodénales est encore mal connue, dominée par le risque de dégénérescence. Spigelman et coll. (12) ont proposé une classification de cette polypose duodénale, faisant intervenir le nombre, la taille, le degré de dysplasie, et le caractère tubuleux ou villeux de ces adénomes (12). Une première endoscopie complète doit être réalisée au moment de la colectomie. Le rythme ultérieur des endoscopies dépend du stade de Spigelman et coll. (11, 12). Pour un stade I, avec une polypose peu développée, une endoscopie tous les deux ou trois ans paraît suffisante. A l'inverse, pour un stade IV ou des lésions dysplasiques de l'ampoule de Vater, il faut répéter les endoscopies un ou deux fois par an, le maximum du risque étant la présence d'un adénome de la papille en dysplasie sévère. Le cancer péri-ampullaire est beaucoup plus fréquent chez les patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale que dans le reste de la population. Ces cancers surviennent en moyenne 15 ans après le diagnostic de la polypose, à un âge moyen de 44 ans. Ils justifient l'importance d'une surveillance endoscopique à long terme, les lésions duodénales étant avec les tumeurs desmoïdes le principal facteur de mortalité une fois le risque de cancer colo-rectal supprimé.

Polypes de l'intestin grêle

Le jéjunum et l'iléon peuvent être de manière beaucoup plus exceptionnelle le siège d'adénomes. Leur fréquence est probablement sous-estimée du fait de la difficulté d'observation endoscopique de cette partie de l'intestin. Cependant, des adénomes ont été décrits sur l'iléon en amont d'une anastomose iléo-rectale ou d'une iléostomie terminale, voire dans une poche d'iléostomie continente ou un réservoir d'anastomose iléo-anale. Ces adénomes doivent être distingués d'éventuels polype lymphoïdes qui peuvent siéger au niveau de l'iléon terminal.

Tumeurs osseuses et anomalies dentaires

Allant de la simple dentification visible uniquement sur les radiographies à des lésions palpables ou mêmes visibles, ces tumeurs osseuses sont principalement localisées sur les os plats du squelette facial et notamment de la mâchoire. Elles peuvent cependant siéger sur tous les autres os. Ce sont des ostéomes bénins, non spécifiques, mais dont la fréquence et le nombre peuvent faire évoquer le diagnostic de polypose adénomateuse familiale quand celle-ci n'est pas connue. La présence de plus de trois ostéomes dont la surface totale dépasserait 1,5 cm² est considérée comme un critère de spécificité de cette affection. Ces ostéomes peuvent être associés à des anomalies dentaires, qu'il s'agisse de dents surnuméraires, de dents incluses ou de dents manquantes, qui ne sont là encore pas spécifiques de l'affection, mais facilement détectables par un panoramique dentaire.

Lésions cutanées

Les lésions cutanées observées dans la polypose adénomateuse familiale sont essentiellement des kystes épidermoïdes qui peuvent précéder l'apparition des polypes adénomateux du côlon et du rectum. Ils siègent préférentiellement sur la face, le cuir chevelu et les membres, et beaucoup moins souvent sur le dos, siège habituel de ces lésions dans la population globale. On les retrouve chez un peu plus de la moitié des patients de polypose adénomateuse familiale. Leur survenue dans l'enfance doit faire évoquer ce diagnostic.

Tumeurs desmoïdes

Les tumeurs desmoïdes de la polypose adénomateuse familiale sont un des problèmes les plus difficiles à traiter et un des principaux facteurs de mortalité, une fois les lésions colo-rectales traitées. Ce sont des lésions bénignes, fibreuses, se développant à partir des tissus mous musculo-aponévrotiques. Histologiquement, elles sont composées de fibroblastes et de collagène. Elles ne dégénèrent jamais et n'entraînent pas de métastases, mais leur gravité vient de leur propension à envahir progressivement les organes de voisinage lors de leur croissance. Exceptionnelles dans la population générale, elles sont beaucoup plus fréquentes dans la polypose adénomateuse familiale où elles se voient dans 4 à 15% des cas selon les séries. La localisation abdominale est la plus souvent rencontrée. Elles peuvent se développer à partir des éléments musculo-aponévrotiques de la paroi abdominale, mais surtout à l'intérieur de la cavité péritonéale, et plus particulièrement au niveau de la racine du mésentère, où elles peuvent se présenter soit sous forme de tumeurs bien individualisées, soit sous la forme d'une fibromatose mésentérique rétractile. Plusieurs facteurs favorisants, notamment hormonaux et traumatiques ont été incriminés dans leur survenue et leur développement. L'un des facteurs favorisants les plus reconnus est le traumatisme chirurgical, et encore plus s'il est répété du fait de laparotomies itératives (10). La plupart des tumeurs desmoïdes intra-abdominale surviennent dans les deux ans qui suivent une laparotomie. En dehors de ce facteur traumatique, l'influence d'un facteur hormonal a été évoquée. Ces tumeurs desmoïdes semblent en effet se développer plus souvent chez les femmes en période d'activité génitale, et leur croissance semble augmenter avec la grossesse ou l'institution d'une contraception. Certaines de ces tumeurs ont régressé à la ménopause. La présence intra-tumorale de récepteurs œstrogéniques est fréquemment retrouvée, et dans quelques rares cas, un traitement anti-œstrogène a pu se montrer efficace. Asymptomatiques au début de leur évolution, de croissance généralement assez lente, ces tumeurs sont assez souvent diagnostiquées au stade de masse intra-abdominale palpable. Le scanner et plus récemment l'IRM peuvent dans certains cas permettre de faire un diagnostic préclinique. Le pronostic de ces tumeur est étroitement dépendant de leur volume et de leur propension à envahir les organes de voisinage, intestin, voies urinaires, ou gros vaisseaux.

Lésions oculaires

Décrites par Blair et Trempe en 1980 (1), les lésions oculaires de la polypose adénomateuse familiale sont accessibles à l'examen du fond d'œil avec un verre à trois miroirs. Elles se présentent sous la forme de taches arrondies, planes, à bords nets, hypo- ou hyper-pigmentées. Leur nombre varie de quelques unités à plus d'une dizaine. Leur surface est variable, de 0,1 à 0,3 disques standard. Décrites sous le terme d'hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire rétinien, il s'agit histologiquement de lésions hamartomateuses. Elles sont habituellement situées dans le pôle postérieur de l'œil, et asymptomatiques. De telles lésions peuvent être observées dans la population générale, mais en petit nombre. Par contre, la présence de 4 ou plus de ces lésions dans les deux yeux est pathognomonique de la polypose adénomateuse familiale. Ces lésions d'hypertrophie congénitale de l'épithélium rétinien ne sont présentes que dans 70% des familles de patients atteints de polypose adénomateuse familiale. Il ne semble pas exister de ségrégation intra-familiale, ce qui signifie qu'au sein d'une même famille, tous les porteurs du gène auront un fond d'œil identique, positif, ou négatif. Ces lésions sont présentes très tôt, bien avant l'apparition des polypes colo-rectaux. Elles peuvent être considérées comme un marqueur d'appoint, dans les familles informatives.

Autres tumeurs

D'autres tumeurs ont été décrites avec une fréquence plus élevée dans le cadre de la polypose adénomateuse familiale.

Des observations de cancer papillaire de la thyroïde ont été rapportées, presque exclusivement chez la femme. Le risque de survenue d'une telle tumeur est estimé entre 50 et 160 fois plus élevé que dans la population globale.

Des hépatoblastomes ont été décrits chez des enfants porteurs d'une polypose adénomateuse familiale.

Il en est de même de certaines tumeurs du système nerveux central, telles que des médulloblastomes, des gliomes ou des glioblastomes. Ces tumeurs doivent être différenciées du syndrome de Turcot; génétiquement différent de la polypose adénomateuse familiale.

D'autres tumeurs ont été encore plus rarement rapportées, telles que les tumeurs pancréatico-biliaires, ou certaines tumeurs endocrines de la surrénale.

Diagnostic

Le diagnostic d'une polypose adénomateuse familiale peut être fait soit chez un patient symptomatique, soit chez un sujet asymptomatique à risque car membre d'une famille de polypose connue, et chez qui le diagnostic est fait lors de l'enquête familiale.

Patients symptomatiques

La polypose adénomateuse familiale peut être, avant toute dégénérescence, responsable d'une symptomatologie non spécifique, faite d'hémorragies qui peuvent entraîner une anémie chronique, de troubles du transit à type de diarrhée plus ou moins chronique, voire de quelques vagues douleurs abdominales ou de manière anecdotique de l'extériorisation d'un polype à l'anus. Cependant, la présence de symptômes est fortement évocatrice d'un cancer colique ou rectal; la prévalence d'un tel cancer est de 60 à 70% chez les patients symptomatiques contre 5% chez les patients asymptomatiques, dépistés par l'enquête familiale. La symptomatologie est là encore non encore spécifique et serait identique à celle d'un cancer colo-rectal sporadique. L'examen clinique est en règle négatif, à l'exception du toucher rectal qui peut permettre de mettre en évidence des polypes ou éventuellement déjà un cancer. Le diagnostic de la polypose est porté par la coloscopie qui montre la présence de plus de 100 adénomes tapissant le côlon et le rectum et éventuellement celle d'un cancer lorsque celui-ci est déjà présent. Il faut, en plus de la coloscopie, réaliser une

fibroscopie haute à visée axiale et latérale, un examen ophtalmologique et si possible une étude génétique. Si le patient est le premier élément d'une famille, l'enquête familiale est systématique pour tenter de dépister d'autres sujets porteurs du gène à un stade pré-symptomatique. En présence d'un cancer colo-rectal, les examens pré-opératoires sont identiques à ceux réalisés dans le bilan d'un cancer sporadique.

Sujets asymptomatiques

Les sujets asymptomatiques sont habituellement les sujets à risque d'une famille de polypose connue qui acceptent de se soumettre au dépistage systématique. Ceci pose la question de savoir à quel âge débuter ce dépistage. L'examen ophtalmologique et le diagnostic génétique peuvent être réalisés avant l'apparition des polypes. En effet, les lésions ophtalmologiques sont présentes très tôt dans l'enfance. Cependant, il ne semble pas utile de faire ces examens avant l'âge de 8 ans. Les adénomes colo-rectaux n'apparaissent en général qu'après l'âge de 11-12 ans et la dégénérescence est exceptionnelle (1%), avant l'âge de 20 ans. Chez un enfant dont l'examen ophtalmologique et l'analyse génétique ont montré qu'il était porteur du gène, le dépistage des lésions colo-rectales doit être débuté vers 12-13 ans. Il est extrêmement important que celui-ci soit bien vécu par l'enfant, car il est destiné à être réitéré jusqu'à l'intervention. Le premier examen de dépistage peut être une recto-sigmoïdoscopie souple, qui peut explorer les 40 ou 50 cm les plus distaux, sans anesthésie, sans hospitalisation, et avec une préparation intestinale minime. En l'absence de polype, cet examen doit être répété tous les deux ans jusqu'à l'âge de 40 ou 50 ans. Lorsqu'il existe des polypes, il faut compléter cet examen par une coloscopie qui permettra d'étudier plus complètement la totalité du cadre colique et d'avoir une idée précise du nombre d'adénomes, de leur taille, de leur dispersion, de leur aspect, et surtout de la présence éventuelle d'un foyer de dégénérescence. Cette coloscopie doit être répétée tous les ans ou tous les deux ans selon l'intensité de la polypose, et ce jusqu'au traitement chirurgical.

Les acquisitions récentes et notamment l'étude génétique font qu'il est maintenant possible dans une bonne proportion de cas de faire un diagnostic précis de la polypose adénomateuse familiale avant l'apparition du phénotype colique. Il est donc prévisible que ces moyens vont prendre une place de plus en plus importante et que leur intégration dans le diagnostic de routine conduira à une modification progressive de la prise en charge des sujets qui ne sont pas porteurs du gène. Il est encore trop tôt pour affirmer avec certitude qu'il faut stopper toute surveillance chez des sujets dont le risque d'être porteur du gène est infime, comme pourrait le montrer le typage génétique. La recto-sigmoïdoscopie souple garde encore une place chez ces sujets, à un rythme beaucoup plus espacé, jusqu'à ce que l'on dispose d'un test fiable et reproductible, qui ne soit plus du domaine de la recherche, et qui puisse affirmer avec certitude qu'un patient n'est pas porteur du gène.

Traitement

Lésions colo-rectales

Le traitement chirurgical des lésions colo-rectales de la polypose adénomateuse familiale est indispensable étant donné la survenue inéluctable d'un ou plusieurs cancers colo-rectaux avant l'âge de 40 ans. Plusieurs interventions peuvent être proposées pour traiter les lésions colo-rectales, en sachant que l'intervention idéale serait celle qui pourrait permettre d'éradiquer toute la muqueuse colo-rectale glandulaire à risque, tout en conservant l'appareil sphinctérien, et en procurant un bon résultat fonctionnel, au prix d'une morbidité la plus faible. Trois interventions peuvent être réalisées : coloproctectomie totale avec iléostomie terminale, colectomie totale avec anastomose iléo-rectale ou coloproctectomie avec anastomose iléo-anale.

Coloproctectomie totale:

Si la coloproctectomie totale supprime toute la muqueuse à risque, elle n'est plus que très rarement pratiquée du fait des inconvénients de l'iléostomie terminale, mal acceptée par la plupart de ces patients jeunes et asymptomatiques. Elle reste l'opération de choix pour les patients ayant un cancer du bas rectum incompatible avec une conservation de l'appareil sphinctérien. Les inconvénients de l'iléostomie terminale peuvent être minorés par la réalisation, dans certains cas très sélectionnés, d'une iléostomie continente de Kock.

La colectomie avec anastomose iléo-rectale :

Elle a depuis longtemps la préférence de nombreux chirurgiens. Elle permet en effet l'éradication de la plus grande partie de la muqueuse à risque. Cette intervention est facile à réaliser, ne comporte pas de stomie, nécessite une hospitalisation d'une quinzaine de jours. Les complications post-opératoires sont peu fréquentes. Il n'y a pas de complication sexuelle puisque l'innervation autonome des organes génito-urinaires est laissée intacte. Le résultat fonctionnel est fait de 2 à 5 selles par 24 heures, en moyenne 4. L'inconvénient majeur de cette intervention est que le rectum est laissé en place et que les patients doivent se soumettre, la vie durant, à une surveillance très stricte une à deux fois pas an, avec à chaque fois la destruction d'éventuels nouveaux adénomes. Même en dépit de cette surveillance très stricte, le risque de survenue d'un cancer du rectum restant n'est pas nul. Il a été estimé entre 13 et 59% selon les séries après un recul de 25 ans (3). Il est donc impossible de garantir à un patient qu'il est à l'abri d'un cancer du rectum, même s'il se soumet à une surveillance très stricte. Plusieurs séries récentes insistent d'ailleurs sur le fait que les patients qui ont développés un cancer du rectum avaient eu dans les mois précédents une rectoscopie faite par un opérateur entraîné (4, 7). Il faut souligner que ces rectoscopies ne sont pas toujours d'interprétation facile, soit en raison d'un grand nombre d'adénomes, soit en raison de cicatrices de fulguration antérieure. En dépit de ce risque, l'anastomose iléorectale reste encore largement pratiquée dans de nombreux centres, notamment lorsqu'il existe peu de polypes rectaux. Après anastomose iléo-rectale, l'administration de Sulindac, s'est montrée efficace à la fois sur la réduction de taille et du nombre des polypes (5). L'exérèse secondaire du rectum doit être envisagée lorsqu'une efflorescence de polypes rectaux rend leur destruction endoscopique irréalisable, ou lorsque des biopsies montrent la présence répétée de dysplasie sévère. Dans une étude scandinave, intéressant des patients du Danemark, de la Finlande et de la Suède, le risque cumulatif de résection secondaire du rectum pour une autre cause qu'un cancer a été chiffré à 30,9%, 25 ans après l'anastomose iléo-rectale (4). Il est en général possible dans ces cas là de transformer l'anastomose iléo-rectale en anastomose iléoanale. Cependant, cette transformation peut s'avérer techniquement impossible dans environ 10% des cas, notamment en raison de la présence d'une tumeur desmoïde intra-abdominale (8). La seule alternative est alors la réalisation d'une iléostomie terminale.

Coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale :

Elle paraît au moins sur le plan théorique l'intervention la mieux adaptée au traitement des lésions colo-rectales de la polypose adénomateuse familiale. Toute la muqueuse à risque glandulaire est en effet éradiquée, supprimant ainsi le risque ultérieur de survenue d'un cancer colo-rectal. Cette intervention conserve l'appareil sphinctérien et sa fonction, et le transit intestinal se fait donc par les voies naturelles. Elle comprend une colectomie totale, et l'exérèse complète du rectum pelvien. La partie terminale de la muqueuse rectale est excisée par une voie d'abord périnéale (mucosectomie). Un réservoir iléal est ensuite confectionné et descendu jusqu'à l'anus. L'anastomose se fait sur la ligne pectinée. Ce montage est habituellement protégé temporairement par une iléostomie de proche amont qui est supprimée secondairement, 6 à 8 semaines plus tard. Cette intervention est techniquement plus complexe à réaliser que la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale. Sa morbidité est également un peu plus élevée; 25 à 30% des patients selon les séries ont une

complication post-opératoire, ne nécessitant une réintervention que dans 9 à 10% des cas, sans retentissement ultérieur sur le résultat fonctionnel (13). Ce résultat fonctionnel est meilleur que celui de cette intervention faite pour rectocolite hémorragique. Les patients ont en moyenne 4 selles par 24 heures un an après l'intervention. Il s'améliore encore un peu avec le temps. La continence est normale chez plus de 95% des patients. Les résultats fonctionnels de l'anastomose iléo-rectale et de l'anastomose iléo-anale sont donc très voisins et le choix entre ces deux interventions ne doit pas se faire sur ce critère. Les inflammations non spécifique du réservoir (pouchite) sont exceptionnelles dans la polypose adénomateuse familiale. Les complications sexuelles sont également exceptionnelles si la résection du rectum a été menée au contact de la musculeuse rectale, de manière à épargner l'innervation pelvienne à destination génito-urinaire.

Cette intervention est incontestablement le procédé de choix dans les situations suivantes :

- a) rectum tapissé de polypes dont le nombre rend techniquement irréalisable leur exérèse endoscopique;
- b) patients ne pouvant se soumettre à une surveillance régulière du rectum en cas d'anastomose iléo-rectale;
- c) patients ayant un cancer colique résécable à visée curative au moment de la colectomie (le risque de cancer rectal ultérieur étant dans certaines séries plus élevé dans ce cas);
- d) présence d'un cancer résécable à visée curative du haut rectum pour lequel l'anastomose iléo-rectale n'est pas concevable.

Au contraire, la colectomie totale avec anastomose iléo-rectale peut être envisagée lorsqu'il y a peu de polypes sur le rectum, ce qui est souvent le cas de certaines formes atténuées d'apparition tardive, après 35 ans. En dehors des indications formelles de l'anastomose iléo-anale, certains chirurgiens préfèrent continuer à faire des anastomoses iléo-rectales de première intention considérant qu'il sera toujours temps ultérieurement de transformer cette anastomose iléo-rectale en anastomose iléo-anale. Les réserves précédemment évoquées sur le risque de transformation doivent cependant rester présentes à l'esprit. De plus, la multiplication des laparotomies semble favoriser la survenue des tumeurs desmoïdes intra-abdominales. Ceci doit également être pris en compte, car la survenue d'une tumeur desmoïde est un élément de gravité incontestable dans l'évolution de l'affection.

Lésions duodénales

Le traitement des lésions duodénales repose sur les constatations de la fibroscopie à visée axiale et latérale. Les formes peu importantes et peu évolutives ne nécessitent aucun traitement particulier en dehors d'une surveillance endoscopique tous les deux ou trois ans. Le Sulindac s'est révélé moins efficace qu'au niveau du rectum. Il semble cependant réduire la prolifération cellulaire au niveau du duodénum et peut être utile dans des polyposes duodénales débutantes, ou en complément d'une destruction endoscopie ou chirurgicale des polypes (6). En dehors des cas plus nombreux où une simple surveillance est suffisante, les adénomes duodénaux doivent être dans la mesure du possible détruits endoscopiquement. Cependant, leur caractère sessile et leur siège péri-ampullaire rendent cette destruction endoscopique souvent irréalisable ou risquée. Les gros polypes non résécables endoscopiquement, ou ceux qui sont responsables d'une complication (hémorragie, sténose) doivent être réséqués chirurgicalement après ouverture du duodénum. Cette intervention n'est évidemment pas curative, et la récidive de la polypose duodénale est constante dans l'année qui suit l'intervention (9). Cependant, cette intervention a pu permettre de passer un cap aigu. Le problème le plus difficile à résoudre est celui d'un adénome de la papille en dysplasie sévère. Si cette dysplasie sévère est confirmée sur deux endoscopies successives faites à trois mois d'intervalle, il faut alors réaliser une duodênopancréatectomie céphalique préventive. Cette situation est heureusement très rare. La duodéno-pancréatectomie intervient chez un patient qui n'a déjà plus de côlon. Dans les quelques cas rapportés, le résultat fonctionnel des patient ne s'en est pas trouvé aggravé. Enfin, la présence d'un cancer du duodénum ou de la papille impose de la même façon une duodéno-pancréatectomie céphalique.

Tumeurs desmoïdes

Le traitement des tumeurs desmoïdes reste un des problèmes les plus difficiles à résoudre. Leur exérèse chirurgicale est rarement possible. Elle ne concerne en pratique que des tumeurs extra-abdominales ou éventuellement celles de la paroi abdominale. Si cette exérèse est envisagée, elle doit impérativement être complète car les tentatives d'exérèse incomplète se soldent par une exacerbation de la croissance tumorale. La proximité des organes digestifs contre-indique l'utilisation de la radiothérapie à des doses efficaces. La chimiothérapie conventionnelle semble sans effet. Quelques succès sporadiques ont été rapportés après utilisation d'anti-æstrogènes comme le Tamoxifène ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens comme le Sulindac. La constatation d'une tumeur desmoïde intra-abdominale symptomatique doit faire essayer l'une ou l'autre de ses drogues, en sachant qu'un éventuel effet bénéfique ne se fait pas sentir avant 5 à 6 mois.

Conclusion

Les progrès réalisés ces dernières années ont permis des avancées importantes dans la compréhension de la polypose adénomateuse familiale. Le gène APC a pu être localisé puis cloné. Les progrès de la génétique ont permis de mettre au point progressivement un dépistage génétique pré-clinique de l'affection? Le traitement chirurgical et prophylactique des lésions colo-rectales a permis d'allonger la survie de nombreux patients. Il s'est enrichi de l'anastomose iléo-anale qui permet de supprimer toute la muqueuse colo-rectale à risque, et donc la survenue ultérieure d'un cancer du rectum. La connaissance des manifestations extra-coliques a progressé. L'examen ophtalmique fait maintenant partie du bilan. La meilleure connaissance des lésions gastro-duodénales a montré que leur prévalence était élevée, et qu'elle devient avec les tumeurs desmoïdes une des principales causes de mortalité une fois réglé le problème des lésions colo-rectales.

Références

- 1. BLAIR N., TREMPE CL., « Hypertrophy of the retinal pigment epithelium associated with Gardner's syndrome. », Am. J. Ophtalmol., 1980, 90, 661-667.
- BUSSEY H.J.R., « Familial polysis coli family studies, histopathology, differential diagnosis and results of treatment. », John Hopkins University Press, Baltimore, Maryland, 1975, 59-63.
- 3. CAMPBELL W.J., SPENCE R.A.J., PARKS T.G., « Familial adenomatous polyposis. », *Br. J. Surg.*, 1994, **81**, 1722-1723.
- DE COSSE J.J., BULOW S., NEALE K., et al., « Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. », Br. J. Surg., 1992, 79, 1372-1375.
- LABAYLE D., FISCHER D., VIELH P., et al., « Sulindac causes regression of rectal polyps in familial adenomatous polyposis. », Gastroenterology, 1991, 101, 635-639.
- NUGENT K.P., FARMER K.C.R., SPIGELMAN A.D., WILLIAMS C.B., PHILLIPS R.K.S.,
 «Randomized controlled trial of the effect of Sulindac on duodenal and rectal polyposis
 and cell proliferation with familial adenomatous polyposis. », Br. J. Surg., 1993, 80, 16181619.
- NUGENT K.P., PHILLIPS R.K.S., « Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. », Br. J. Surg., 1992, 79, 1204-1206.
- 8. PENNA C., KARTHEUSER A., PARKS R., et al., « Secondary protectomy and ileal pouchanal anastomosis after ileorectal anastomosis for familial adenomatous polyposis. », Br. J. Surg., 1993, 80, 1621-1623.

- 9. PENNA C., PHILLIPS R.K.S., TIRET E., PARKS R., SPIGELMAN A.D., « Surgical polypectomy of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: experience of two european Centres. », *Br. J. Surg.*, 1993, **80**, 1027-1029.
- 10. PENNA C., TIRET E., PARKS R., et al., « Operation and abdonimal desmoid tumors in familial adenomatous polyposis. », Surg. Gynecol. Obstet., 1993, 177, 263-268.
- 11. SPIGELMAN A.D., GRANOWSKA M., PHILLIPS R.J.K., « Duodeno-gastric reflux and gastric adenomas: a scintigraphic sutdy in patients with familial adenomatous polyposis. », J.R. Soc. Med., 1991, 84, 476-478.
- 12. SPIGELMAN A.D., WILLIAMS C.B., TALBOT I.C., DOMINIZIO P., PHILLIPS R.J.K.., « Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. », Lancet, 1989, ii, 783-785.
- 13. TIRET E., PENNA C., « Anastomose iléo-anale dans la polypose adénomateuse familiale : procédé de choix ? », *Ann. Chir.*, 1993, 47, 948-951.