

**ASPECTS CLINIQUES, BIOLOGIQUES ET GENETIQUES DE LA POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE A COTONOU (BENIN) : A PROPOS D'UN CAS**



SEHONOU J, OLORY-TOGBÉ J-L<sup>1</sup>, LALEYE A<sup>2</sup>, AZONBAKIN S.<sup>2</sup>,  
BALOGOUN R<sup>1</sup>, DARBOUX R<sup>2</sup>, PADONOU N<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Service de chirurgie viscérale CNHU Cotonou

<sup>2</sup> Laboratoire de Cytogénétique et Biologie Moléculaire, FSS - Cotonou

Tirés à part : [joloryt@hotmail.com](mailto:joloryt@hotmail.com)

**RESUME**

La polypose adénomateuse familiale ( PAF) est une maladie génétique rare caractérisée par la présence d'une centaine de polypes siégeant sur le cadre colique associés à des certaines manifestations extra-coliques. Le risque de dégénérescence maligne des polypes existe dès l'âge de 20 ans. L'affection est très peu étudiée en Afrique. La présente étude a été prospective et transversale et menée sur une période de 9 mois. Un recrutement exhaustif et non aléatoire de tous les sujets de la famille D ayant signalé une rectorragie a été effectué. Dix huit cas ont été colligés, tous issus de la même lignée et reconstitués à partir d'un pedigree prenant en compte 4 générations de 153 sujets. L'âge moyen de ces patients était de 32 ans avec des extrêmes entre 11 et 70 ans. Les symptômes extra digestifs étaient rares. La coloscopie a appuyé l'hypothèse d'une forme atténuée de la polypose (1 à 20) et l'histologie en a confirmé la nature adénomateuse. Au cours de cette étude, deux cas de tumeur maligne (l'une rectale et l'autre colique) ont été découverts. Aucune mutation dans les gènes habituellement incriminés APC et MYH n'a été retrouvée lors du séquençage direct. Les travaux se poursuivent afin d'élucider les particularités cliniques et génétiques de la polypose adénomateuse familiale au Bénin.

**Mots clés** : Polypose adénomateuse familiale, polypes, gènes, Bénin

**ABSTRAT**

Familial adenomatous polyposis is a genetic disease characterized by the formation of hundreds of colorectal adenomatous polyps and an extra-intestinal manifestation. Malignant degeneration begins at age 20. This complaint is poorly studied in Africa. It's a prospective and transverse study lasting nine months. There has been a comprehensive and nonrandom recruitment of all the members of the D. family where cases of rectal bleeding have been reported. 18 cases have been identified and they all come from the same lineage that has been rebuilt over 4 generations of 153 people. The patients age ranges from 11 to 70 years old with a median of 32. Extra digestive symptoms are scarce. The Colonoscopy confirmed an attenuated polyposis (1-20) while the histology corroborated an adenomatous polyposis. We noticed 2 colorectal tumors at colonoscopy. The molecular analysis of APC and MYH genes revealed no mutation but researches are underway. Researches continue to clear up clinical and genetical appearance of familial adenomatous polyposis.

**Keys words**: Familial adenomatous polyposis , polyps, genes, Benin

**INTRODUCTION**

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est une maladie génétique qui se définit par la présence d'une centaine d'adénomes colorectaux chez le patient, une histoire familiale de polypose sur plusieurs générations, l'existence de pathologies extra-coliques associées (adénomes duodénaux, tumeurs desmoïdes) et une mutation qui dans 85% des cas concerne le gène APC (Adenomatous polyposis coli) [1,2]. Le gène APC situé sur le bras court du chromosome 5 (5q21) et constitué de 15 exons est le siège de mutations différentes responsable du développement de la maladie [3]. Des corrélations entre les mutations du gène APC

et les phénotypes de la maladie sont connues [3]. Il existe par ailleurs une population de malades atteints de PAF sans mutation dans le gène APC mais plutôt dans le gène MYH (Mut Y homolog) qui est un gène réparateur de l'ADN situé sur le bras court du chromosome 1. A la différence du gène APC, MYH est à transmission autosomique récessive [4,5]. Des variétés de PAF sans mutation ou avec peu de polypes (nombre inférieur à 100) sont également décrites. C'est à l'adolescence que débute le développement de certaines d'adénomes sur le cadre colique. Les polypes ont un fort potentiel de dégénérescence et le risque de développer un

adénocarcinome colique existe dès l'âge de 20 ans [2].

Dans les pays développés, environ 10% des décès par cancer sont dus aux cancers colorectaux, et environ 30% de tous les cancers colorectaux sont héréditaires [6]. Dans ces pays la PAF est bien étudiée et des registres nationaux existent. En France par exemple, sa prévalence est estimée à 1/10000 et elle représente 1% des cancers colorectaux [1].

Au Bénin, un premier cas clinique évoquant une polypose adénomateuse familiale a été observé en 1994, mais aucune enquête épidémiologique, clinique ou génétique n'a été réalisée dans cette famille malgré deux décès suite à un cancer du rectum survenus plus tard dans la fratrie à un jeune âge [7].

Le but de notre étude est de décrire, en partant d'un cas index, de décrire les aspects cliniques, biologiques et génétiques de la polypose adénomateuse familiale.

#### PATIENTS ET METHODE

Il s'agit d'une étude prospective transversale qui s'est déroulée du 1<sup>er</sup> Janvier 2011 au

30 Septembre 2011. Les patients ont été recrutés dans le village d'Azohouè Aliho dans la commune de Tori Bossito (50 Km de Cotonou). Tous les membres de la famille du cas index ont été interrogés et examinés puis un arbre généalogique a été réalisé.

Dans la famille 80 sujets vivants, ont subi un examen clinique. Parmi ceux-ci, 18 présentant une rectorragie franche et ayant donné leur consentement éclairé ont bénéficié d'examen complémentaires cliniques et paracliniques. Une colonoscopie standard et une fibroscopie oesogastroduodénal suivies d'une biopsie ont été réalisées en vue d'un examen anatomopathologique. De l'ADN génomique total a été extrait à partir d'un prélèvement de sang veineux en utilisant le protocole standard phénol-chloroforme au Laboratoire de Cytogénétique de la Faculté des Sciences de la Santé de Cotonou. Ensuite une analyse moléculaire par séquençage direct à la recherche de mutations dans les gènes APC et MYH a été réalisée au laboratoire de génétique de l'Hôpital Européen Georges Pompidou à Paris.

#### RESULTATS

L'arbre généalogique de la famille étudiée en partant du cas index concerne 153 sujets répartis sur 4 générations (I, II, III, IV). Il n'y avait pas de notion de consanguinité entre les conjoints (voir figure 1).

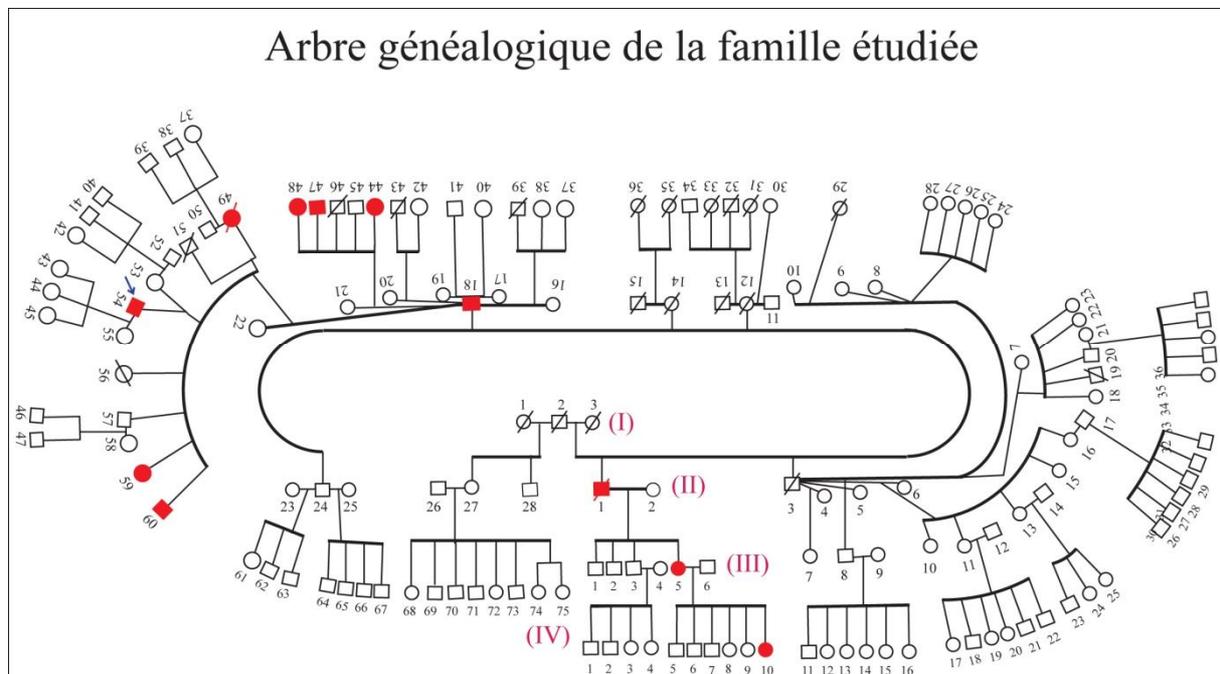


Figure N°1 : Arbre généalogique de la famille

Le sujet numéro 3 de la première génération (I3) décédé de cause inconnue était probable-

ment porteur de l'affection et l'aurait transmis à 2 de ses descendants (II1 et II18) sur 6. Parmi

les autres sujets de sa descendance, un est vivant et apparemment sain, alors que les 3 autres sont décédés de cause inconnue. Le sujet II1, probablement porteur de l'affection et décédé suite à un cancer du rectum à l'âge de 40 ans, aurait transmis l'affection à son descendant III5 qui à son tour l'aurait transmis à son descendant IV10. Le sujet II18 probablement porteur de l'affection, toujours vivant, l'aurait transmise à 7 de ses descendants (III44, III47, III48, III54, III58, III60 et III49) dont fait partie notre cas index III54. Notons par ailleurs que le sujet III49 est décédé suite à un cancer du rectum à l'âge de 34 ans.

Dans cette famille, 18 sujets, soit 17,6% des descendants vivants, étaient malades ; leur âge était compris entre 11 et 70 ans, avec une moyenne de 32 ans.

La rectorragie a été la symptomatologie commune retrouvée chez tous les patients. Elle était récurrente, d'abondance variable, sans horaire précis, capricieuse, précédant ou accompagnant les selles. Des douleurs abdominales vagues lors des selles, la diarrhée et la constipation ont aussi été notés. L'examen physique était normal chez la majorité des patients mais a permis de noter une proci-

ence d'une masse anorectale dure saignant au contact chez un autre.

La coloscopie totale standard réalisée chez tous les patients a été le principal moyen de diagnostic. Elle a permis de noter :

- des polypes sessiles ou pédiculés de taille variable, de nombre allant de 1 à 20 et d'aspect endoscopique bénin chez 7 patients (38,9%) (Figure 2),

- une tumeur anorectale basse d'allure endoscopique maligne d'environ 50 mm de diamètre à base d'implantation large, irrégulière s'étendant du bas rectum vers l'anus associée à plus d'une dizaine de polypes sigmoïdiens infra centimétriques chez une patiente (Figure 3)

- et une tumeur du côlon gauche ulcérobourgeonnante d'allure endoscopique maligne associée à en moyenne 5 polypes dont la taille varie entre 5 et 50 mm, étagés sur le rectum, le sigmoïde et le côlon gauche chez 1 patient (Figure 4).

Des polypes gastriques et duodénaux sessiles de quelques millimètres de diamètre ont été notés chez une femme porteuse d'une vingtaine de polypes étagés sur tout le côlon.

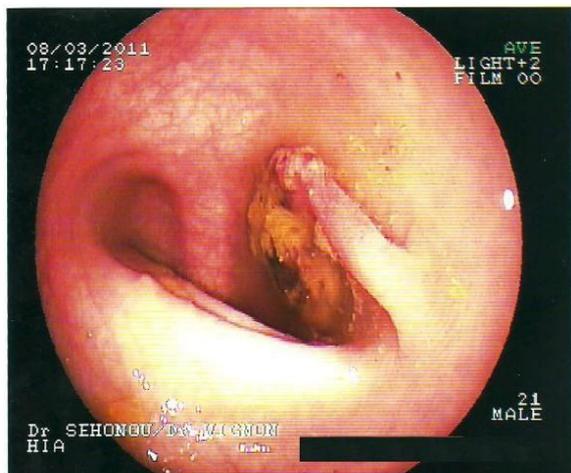


Figure N°2 : Image d'un polype pédiculé observé chez un patient de 21 ans

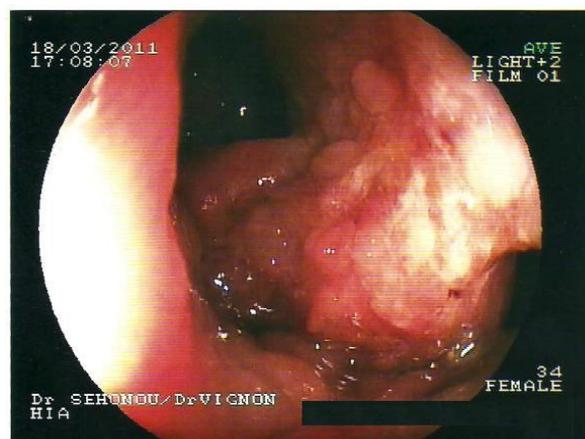


Figure N°3 : Image d'une tumeur anorectale chez une patiente de 34 ans

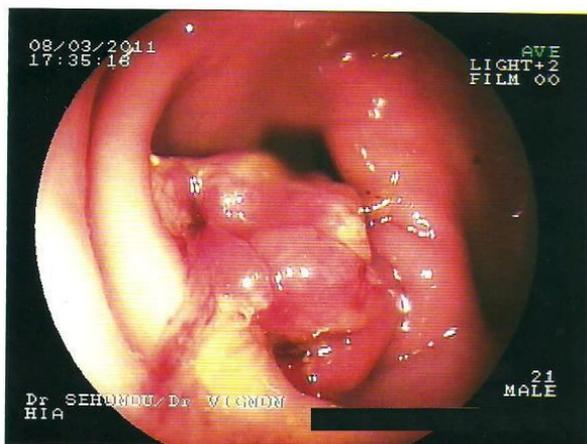


Figure N°4 : Image d'une tumeur du côlon gauche chez un patient de 21 ans

## DISCUSSION

La prévalence de la PAF dans notre population ne peut être estimée puisqu'il s'agit d'un premier cas familial documenté au Bénin. Cette situation est pareille dans la plupart des pays africains, l'affection étant peu étudiée. Sa prévalence précise n'est donc pas disponible et seulement quelques cas sporadiques ont été décrits. En 2009, ALESE et IRABOR avaient rapporté un cas de polypose adénomateuse colique chez une femme âgée vivant au Nigéria [8]. En 2007 en Tunisie, une forme atténuée de la PAF a été décrite chez un homme de 59 ans par BOUGATEF et al [9]. En 2002, en Afrique du Sud, GROBBELAAR et al, avaient rapporté le premier cas de mutation du gène APC identifié chez des populations indigènes noires auparavant diagnostiquées PAF [10].

Dans les pays développés par contre, la maladie est bien connue et des registres nationaux de PAF sont tenus. Sa fréquence en France est estimée à 1/10000 naissances [1,11].

La faible incidence de la PAF dans les pays africains pourrait s'expliquer d'une part par le peu de réalisation de coloscopies avec coloration en raison de son coût élevé et par l'absence de recherche sur les maladies héréditaires rares d'autre part. De plus les autopsies qui auraient permis de déceler des cas en post-mortem et donc de faire une enquête familiale ne sont pas de pratique systématique en Afrique noire. Par ailleurs les cancers colorectaux ont une incidence faible chez le sujet noir africain. Pour la majorité des auteurs [10,12,13], la principale raison serait

Au plan histologique, la nature adénomateuse des polypes au sein de cette famille a été mise en évidence : il s'agissait d'adénomes tubulaires ou tubulo-villeux. Les lésions tumorales d'allure clinique maligne observées chez deux malades étaient des adénocarcinomes au stade C de la classification de DUCKES (1 adénocarcinome assez bien différencié et ulcéré du rectum et 1 adénocarcinome mucineux de type intestinal du côlon gauche).

La numération formule sanguine était normale chez la majorité des patients (83,3%) et une discrète anémie microcytaire a été noté chez 16,67% des patients.

La recherche de mutations les gènes pouvant APC et MYH par séquençage direct sur les ADN des patients n'a noté aucune mutation reconnue délétère à ce jour.

l'alimentation traditionnelle africaine pauvre en graisse et riche en fibres. Cette alimentation riche en fibres, en hydrates de carbone et pauvre en graisse jouerait donc un rôle protecteur dans la survenue de cancers colorectaux. Mais cette faible incidence du cancer colorectal en Afrique noire peut faire penser que la physiopathologie de ce cancer et particulièrement les voies de son développement dans les populations mélanodermes sont peut-être différentes de celles observées dans les populations caucasiennes.

Cependant, une telle hypothèse est partiellement réfutée par VAN'T HOF et al qui ont montré que la prolifération cellulaire de la muqueuse colique chez les caucasiens et les africains (avec ou sans cancer colorectal) ne diffère pas significativement [14].

L'analyse de la distribution au sein de cette famille de la PAF révèle le caractère autosomique dominant de l'affection. Dans chaque génération en effet, un membre au moins de la famille est atteint (preuve de sa dominance) et les hommes sont atteints aussi bien que les femmes, ce qui montre son caractère autosomique. Sa pénétrance est complète mais son expressivité est variable, avec absence de parallélisme de l'évolution de la maladie entre les membres d'une même famille, l'âge de révélation et les signes de la maladie variant d'un individu à l'autre au sein de la famille.

Les deux sujets décédés suite à un cancer du rectum et les deux cas d'adénocarcinome du côlon (1cas) et du rectum (1cas) découverts au

cours de l'étude étaient respectivement âgés de 34, 40, 21 et 34 ans soit un âge moyen de 32,25 ans. L'âge moyen d'apparition de cancer, relativement jeune dans notre étude, diffère de ceux de la littérature [15] où, l'âge moyen des cancers dans la PAF atténuée était plus tardif entre 43 et 50 ans.

Le nombre de polypes découverts chez les 9 patients de notre étude variait entre 1 et 20. La mise en évidence des polypes au cours de la coloscopie surtout dans les formes atténuées de PAF, dépend de plusieurs facteurs dont le temps de retrait, la qualité de la préparation colique et surtout l'utilisation ou non d'une coloration (chromoendoscopie) à l'indigo carmin ou d'un autre colorant [15]. La coloscopie standard utilisée dans notre étude, n'avait pas permis de mettre en évidence les polypes de petite taille ni les adénomes plans donc de faire un comptage rigoureux des polypes. Le nombre de polypes nécessaires pour le diagnostic de polypose n'est pas clairement défini. Ce nombre varierait entre 5 et 100 selon les auteurs [1,16].

Il faut noter la rareté des polypes extra coliques (gastriques ou duodénaux) dans les formes atténuées de la PAF. L'hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine est une lésion décrite dans les formes classiques de la PAF [17] mais aucun des nos patients ne présentait cette lésion au fond d'œil. Ceci serait sans doute en rapport avec la rareté des lé-

sions extra digestives dans les formes atténuées de l'affection.

Le séquençage du génome de nos patients n'a objectivé aucune mutation dans les principaux gènes généralement en cause (APC ou MYH). Plusieurs auteurs [9,18] ont noté un résultat similaire dans des formes atténuées de l'affection.

Cette hétérogénéité génétique caractérisée par la présence d'adénomes coliques parfois rectaux (10 à 100) sans manifestation extra colique et avec un risque très élevé de dégénérescence sans mutations encore identifiées suppose la probable implication d'autres gènes autres que APC et MYH qui auraient une pénétrance moindre et qui seraient responsables de formes atténuées de la PAF [1,19,20,21].

### **CONCLUSION**

La Polypose Adénomateuse Familiale (PAF) n'est pas bien connue dans notre population car il s'agit manifestement d'une forme atténuée de l'affection. Aucune mutation dans les gènes généralement en cause, APC ou MYH n'est mise en évidence dans notre échantillon. Ceci suggère l'existence d'autres anomalies géniques en rapport avec la PAF qu'il mérite de rechercher. Aussi, cette étude mérite d'être poursuivie à l'instar de celles d'autres équipes travaillant sur les aspects génétiques de la PAF, afin de mieux caractériser la maladie dans notre pays.

### **REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES**

- 1- OLSCHWANG S. Les polyposes intestinales : Aspects génétiques. *Gastroenterol Clin Biol* 2001; 25: 26-30
- 2- IWAMA T, MISHIMA Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994 Apr 15;73(8):2065-8
- 3- BODMER WF, BAILEY CJ, BODMER J, BUSSEY HJ, ELLIS A, GORMAN P, LUCIBELLO FC, MURDAY VA, RIDER SH, SCAMBLER P. Localization of the gene for familial adenomatous polyposis on chromosome 5. *Nature* 1987 Aug 13-19;328(6131):614-6
- 4- SIEBER OM, LIPTON L, CRABTREE M, HEINIMANN K, FIDALGO P, PHILLIPS RK, BISGAARD ML, ORNTOFT TF, AALTONEN LA, HODGSON SV, THOMAS HJ, TOMLINSON IP. Multiple colorectal adenomatous, classic adenomatous polyposis and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003 Feb 27;348(9):791-9
- 5- SAMPSON JR, DOLWANI S, JONES S, ECCLES D, ELLIS A, EVANS DG, FRAYLING I, JORDAN S, MAHER ER, MAK T, MAYNARD J, PIGATTO F, SHAW J, CHEADLE JP. Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003 Jul;362(9377):39-41
- 6- JASPERSON K W, TUOHY T M, NEKLASON D W, BURT R W. Hereditary and familial colon cancer. *Gastroenterology* 2010; 138: 2044-58

- 7- ADDRA B, KODJOH N, PADONOU N, BOCO V. Polypose adénomateuse familiale à propos d'un cas découvert dans une famille béninoise. *Le Bénin Médical* 1998; 10: 96-102
- 8- ALESE O B , IRABOR D O. Adenomatous polyposis coli in an elderly female Nigerian. *Ghana Med J* 2009; 43 (3): 139-41
- 9- BOUGATEF K, KRICHENE A, MARRAKCHI R, KOURDA N, BLONDEAU LAHELY Y, MOUSSA A, TROUDI W, JILENI SB, NAJJAR T, SOUBRIER F, AMMAR ELGAAIED AB. Do we know all there is to know about Familial Adenomatous Polyposis? *Gastroenterol Clin Biol* 2007; 31: 1062-6
- 10- GROBBELAAR JJ, WILKEN E, de RAVEL TJL, NICHOLSON DL, KOTZE MJ. Familial adenomatous polyposis in two black South African families. *Clin Genet* 2002; 61: 214-7
- 11- SAURIN J C. Prise en charge clinique de la polypose adénomateuse familiale. *Gastroentérol Clin Biol* 2001; 25: 31-7
- 12- IRABOR D O. Colorectal cancer in West Africans: some considerations on its relatively lower incidence compared with Caucasians. *Pak J Med Sci* 2008; 24: 331-5.
- 13- IRABOR D, ADEDEJI O A. Colorectal cancer in Nigerian: 40 years on, a review. *Eur J Cancer Care* 2009; 18: 110-5
- 14- VAN'T HOF A, GILISSEN K, COHEN RJ, TAYLOR L, HAFFAJEE Z, THORNLEY AL, SEGAL I. Colonic cell proliferation in two different ethnic groups with contrasting incidence of colon cancer: Is there a difference in carcinogenesis? *Gut* 1995; 36: 691–695
- 15- SAURIN J C. La polypose adénomateuse familiale (PAF) atténuée : une entité à connaître. *Gastroentérol Clin Biol* 2008; 32: 158-65
- 16- ARETZ S. The differential diagnosis and surveillance of hereditary gastrointestinal polyposis syndromes. *Dtsch Arztebl Int* 2010; 107 (10): 163-73
- 17- COLLIGNON N, COLLIGNON-BRACH J, GALAND A. Intérêt de l'examen ophtalmologique dans la polypose adénomateuse familiale. *Bull Soc Belge Ophtalmol* 1999; 274: 11-6
- 18- KANTER SMOLER G, FRITZELL K, ROHLIN A. Clinical characterization and the mutation spectrum in Swedish adenomatous polyposis families. *BMC Medicine* 2008; 10 (6): 1015-6
- 19- HALF E, BERCOVICH D, ROZEN P. Familial adenomatous polyposis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2009; 4 (1): 172-86
- 20- BISGAARD M L, RIPA R, KNUDSEN AL, BULOW S. Familial adenomatous polyposis patients without an identified APC germline mutation have severe phenotype. *Gut* 2004; 53: 266-70
- 21- RENKONEN ET, NIEMINEN P, ABDEL-RAHMAN WM, MOISIO AL, JÄRVELÄ I, ARTE S, JÄRVINEN HJ, PELTOMÄKI P. Adenomatous polyposis families that screen APC mutation-negative by conventional methods are genetically heterogeneous. *J Clin Oncol* 2005 Aug ; 23(24): 5651-9