

**UNIVERSITE DE NANTES**

**FACULTE DE MEDECINE**

**Année 2004**

**N°131**

**THESE**

**Pour le**

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

**Qualification en Hépto-gastro-entérologie**

**Par**

**Cédric DUFILHOL**  
**Né le 20 janvier 1976**

**POLYPES HYPERPLASIQUES ATYPIQUES :  
FREQUENCE ET ASSOCIATIONS  
LESIONNELLES.**

**Présentée et soutenue publiquement le 20 octobre 2004**

**Président du jury : Monsieur le Professeur J.P. GALMICHE**

**Directeur de thèse : Monsieur le Docteur B. BUECHER**

A toi mon amour.

A mes deux trésors, vous êtes ce que j'ai de plus précieux.

A mes parents

Merci pour votre soutien de tous les instants,

Merci pour cet enthousiasme, cette générosité et cet amour dans lequel vous nous avez élevés.

A mes deux frères.

A toute ma famille et ma belle-famille.

A notre président de thèse

Monsieur le Professeur J.P. GALMICHE

Vous nous faites un grand honneur, en acceptant de présider ce jury. Nous avons trouvé auprès de vous un enseignement de qualité. Votre savoir et votre rigueur nous ont été d'une aide précieuse. Veuillez trouver ici l'expression de notre profond respect et le témoignage de notre reconnaissance.

A Monsieur le Professeur P.A. LEHUR

Nous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous nous avez témoigné en acceptant de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A Monsieur le Professeur J.F. MOSNIER

Nous sommes très reconnaissant de l'intérêt que vous nous avez témoigné en acceptant de nous conseiller et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de notre sincère gratitude.

A notre directeur de thèse,

Monsieur le Docteur B. BUECHER

Merci d'avoir guidé mes pas dans ce travail. Merci pour ta confiance, ta disponibilité, tes conseils et ta rigueur. Merci pour l'exemple quotidien d'une médecine humaine et exigeante. Merci pour tout ce que j'ai appris à ton contact.

A Frédéric, Matthieu, Marc-Antoine, Sébastien, Floriane, Marc, votre amitié depuis toutes ces années compte beaucoup.

A Afchine, mon co-interne, mon chef, mon maître en endoscopie et surtout mon ami.

A tous mes co-internes durant ces 4 années d'internat, à Julien, Estelle, Yann, Ronan, Caroline, Céline, Emmanuel, Jean, Olivier, Hélène, Isabelle, Olivier, Claire et tous les autres.

A tous les médecins du service de gastro-entérologie, praticiens hospitaliers et chefs de clinique. Merci pour ce compagnonnage efficace et généreux, pour votre disponibilité et votre compétence.

Aux équipes soignantes médicales et paramédicales, aux secrétaires du service d'hépatogastro-entérologie. Merci pour le travail effectué auprès des patients.

Aux Docteurs Chetritt, Kerlo, Hemery, Lemerle, Benard et aux secrétaires de leurs laboratoires respectifs, au service d'anatomopathologie du CHU. Merci pour votre aide et votre participation à ce travail.

Au Dr Jean-Michel NGUYEN et à Mlle Christelle Volteau pour leur aide précieuse dans le monde obscur des statistiques.

A Laurent Fruchard, concepteur de la base de données.

## **ABREVIATIONS**

ADICAP : Association pour le Développement de l'Informatique en  
Cytologie et Anatomie Pathologiques

AF : adénome festonné

APC : Adenomatous Polyposis Coli

CCR : cancer colorectal

CIMP : CpG Island Methylator Phenotype

CR : compte rendu

HNPCC : Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer

MSI : MicroSatellite Instability

MSS : MicroSatellite Stability

PH : polype hyperplasique

PM : polype mixte

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

# SOMMAIRE

<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>8</b>
<b>PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE.....</b>	<b>9</b>
<b>1. GENERALITES.....</b>	<b>9</b>
1.1 Définition des polypes hyperplasiques.....	9
1.1.1 Définition générale et caractéristiques anatomopathologiques.....	9
1.1.2 Reproductibilité du diagnostic histologique.....	10
1.2 Origine et histogenèse des polypes hyperplasiques.....	11
1.3 Présentation endoscopique.....	11
1.3.1 Présentation habituelle et modes de détection.....	11
1.3.2 Présentation atypique .....	14
1.3.2.1 Polypes atypiques par leur taille et leur localisation.....	14
1.3.2.2 Polypes multiples : polyposes hyperplasiques.....	15
1.3.2.3 Polypes hyperplasiques à développement « endophytique »....	18
1.4 Données épidémiologiques.....	18
1.5 Diagnostic différentiel.....	21
1.5.1 Aénomes festonnés.....	21
1.5.2 Polypes composites ou mixtes.....	24
1.5.3 Polypes festonnés.....	26

2. RELATIONS POLYPES HYPERPLASIQUES ET LESIONS NEOPLASIQUES COLORECTALES.....	27
2.1 Facteurs d'exposition et répartition géographique....	28
2.1.1 Epidémiologie descriptive.....	28
2.1.2 Epidémiologie analytique-étude des facteurs promoteurs et protecteurs.....	28
2.2 Données histologiques et immunohistochimiques.....	30
2.3 Anomalies moléculaires et altérations génétiques.....	31
2.3.1 Rappel des anomalies moléculaires somatiques associées à la carcinogenèse colorectale.....	31
2.3.2 Les anomalies moléculaires somatiques associées aux polypes hyperplasiques.....	33
2.4 Associations lésionnelles et observations cliniques....	35
2.4.1. Associations lésionnelles des polypes hyperplasiques« typiques » .....	35
2.4.1.1 Lésions synchrones.....	35
2.4.1.2 Lésions métachrones.....	38
2.4.2 Associations lésionnelles des polypes hyperplasiques « atypiques ».....	40
2.4.3 Observations cliniques et Anatomopathologiques.....	42
<b>DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE .....</b>	<b>45</b>
1. OBJECTIFS DE L'ETUDE.....	45
2. SUJETS ET METHODES.....	45
2-1 Critères de sélection.....	46
2-2 Recueil des données.....	46
2-3 Analyse statistique.....	48

3. RESULTATS.....	49
3.1 Caractéristiques des patients sélectionnés et de leurs polypes hyperplasiques.....	49
3.1.1 Sélection des patients.....	49
3.1.2 Localisation des polypes hyperplasiques.....	50
3.1.3 Taille des polypes hyperplasiques.....	51
3.1.4 Nombre de polypes hyperplasiques par patient.....	53
3.2 Relations entre les données démographiques et les caractéristiques des polypes hyperplasiques.....	56
3.2.1 Données démographiques et localisation.....	56
3.2.2 Données démographiques et nombre.....	57
3.2.3 Données démographiques et taille.....	58
3.3 Corrélations avec les lésions associées.....	59
3.3.1 Description des lésions associées.....	59
3.3.2 Corrélacion entre la localisation des polypes hyperplasiques et la fréquence des lésions associées.....	60
3.3.3 Corrélacion entre le nombre des polypes et la fréquence des lésions associées.....	63
3.3.4 Corrélacion entre la taille des polypes et la fréquence des lésions associées.....	64
3.3.5 Corrélacion entre les données démographiques et la fréquence des lésions associées.....	67
4. DISCUSSION.....	68
<b>CONCLUSION</b> .....	<b>74</b>
<b>ANNEXES</b> .....	<b>75</b>
<b>REFERENCES</b> .....	<b>80</b>

## INTRODUCTION

Classiquement opposés aux adénomes ayant un potentiel de dégénérescence, les polypes hyperplasiques ont très longtemps été considérés comme des lésions sans risque de néoplasie et ne devant pas faire l'objet d'une surveillance. Ils sont classiquement décrits comme des polypes de petite taille siégeant préférentiellement dans le rectum et le côlon sigmoïde. Cependant certains polypes hyperplasiques apparaissent atypiques par leur grande taille et/ou leur localisation proximale et/ou leur caractère multiple réalisant au maximum des aspects de polypose hyperplasique. Des cas rapportés puis certaines études ont permis de suspecter un lien entre ces polypes hyperplasiques atypiques et les lésions néoplasiques sans qu'il soit possible d'affirmer si ces polypes hyperplasiques ont un potentiel dégénératif propre ou s'ils ne sont que des marqueurs d'un risque accru d'association à des lésions néoplasiques. Par ailleurs, certaines entités anatomopathologiques décrites depuis quelques années et très proches du polype hyperplasique tel l'adénome festonné pourraient être des lésions « intermédiaires » dans une voie de carcinogenèse. Enfin les données récentes de la biologie moléculaire tendent à renforcer l'idée d'un lien étroit entre certains polypes hyperplasiques et le cancer colorectal.

La prévalence et les caractéristiques de ces polypes hyperplasiques atypiques ne sont pas bien identifiés et il existe un doute quant à leur association à des lésions néoplasiques colorectales. Enfin, les recommandations pratiques concernant la prise en charge et le suivi de ces polypes hyperplasiques, si elles s'affinent, restent encore floues. Le but de notre travail est donc d'apprécier la fréquence des polypes hyperplasiques au sein d'une large population, d'en étudier les caractéristiques et les associations lésionnelles.

# PREMIERE PARTIE : DONNEES DE LA LITTERATURE

## 1. GENERALITES

### 1.1 *Définition des polypes hyperplasiques*

#### 1.1.1 **Définition générale et caractéristiques anatomopathologiques**

Le terme « polype » désigne toute excroissance à la surface d'une muqueuse, indépendamment de sa nature histologique. Il s'agit donc d'une donnée d'examen endoscopique. L'analyse macroscopique plus précise permet de distinguer, en fonction des caractéristiques de leur base d'implantation sur la muqueuse, des polypes pédiculés (base d'implantation étroite) et des polypes sessiles (base d'implantation large). Ces derniers peuvent occuper une surface de muqueuse relativement importante. On parle alors parfois de nappe polypoïde. Les polypes plans constituent une autre forme macroscopique, d'individualisation plus récente. Ils se présentent sous la forme de discrètes surélévations de la muqueuse dont la hauteur est, par définition inférieure à la largeur (cf annexe I). Un examen endoscopique soigneux est nécessaire pour ne pas les méconnaître et leur identification peut tirer profit de l'utilisation de colorants vitaux (« chromo-endoscopie ») et de l'utilisation d'appareils munis de zoom.

Le terme « hyperplasie » est un terme aspécifique désignant le développement exagéré d'un tissu ou d'un organe (1). Le terme de « polype hyperplasique » doit être préféré au terme de « polype métaplasique » autrefois utilisé ( recommandation OMS).

Les premières définitions et classifications de polypes hyperplasiques apparaissent en 1962 avec Morson (2). C'est l'examen histologique qui permet de faire le diagnostic de la nature hyperplasique d'un polype. Les éléments essentiels du

diagnostic histologique sont les suivants : aspect festonné des glandes, présence de cellules mucosécrétantes matures, absence de dysmaturation, épaissement de la membrane basale et absence de signes de dysplasie. Ils sont repris dans le tableau IV qui souligne par ailleurs les différences avec les adénomes et les adénomes festonnés et permettent de réaliser un diagnostic différentiel.

### **1.1.2 Reproductibilité du diagnostic histologique**

Les données disponibles concernant la reproductibilité du diagnostic histologique de polypes hyperplasiques sont peu nombreuses (3-5).

Rex *et al.* ont évalué la « concordance » inter-observateurs pour la détermination du type histologique de 10 polypes dont deux seulement étaient de nature hyperplasique (4). En pratique, plusieurs niveaux de coupe de ces polypes étaient soumis à l'analyse d'un panel de 20 experts. La concordance pour le diagnostic de polype hyperplasique était égale à 75% (30/40 coupes). Dans les cas de discordance, le diagnostic d'adénome était porté dans 90% des cas. Un pourcentage de concordance de 82% pour le diagnostic de polype hyperplasique a été rapporté dans une autre étude de portée également limitée en raison du faible nombre de polypes inclus (3).

L'étude la plus convaincante émane d'une équipe italienne et a été récemment publiée dans la revue *Journal of Clinical Epidemiology* (6). Dans ce travail, la fiabilité et la reproductibilité du diagnostic histologique pour la détermination de la nature hyperplasique ou adénomateuse de polypes et, dans ce dernier cas pour préciser le type d'architecture (tubuleuse, tubulo-villeuse ou villose), le degré de dysplasie épithéliale et la présence ou non d'un contingent carcinomateux ont été étudiées à partir d'un « échantillon » de 100 polypes sélectionnés au hasard à partir d'un échantillon de 4889 et analysés par 4 anatomopathologistes indépendants issus de 4 centres différents. La classification de l'OMS était utilisée pour l'analyse histologique (7). Le degré de concordance inter-observateur était évalué par la détermination de l'index *kappa* dont la valeur est comprise entre 0 (degré minimal de concordance) et 1 (degré maximal de concordance). Au total, il existait une concordance parfaite entre les observateurs pour la détermination de la nature histologique des polypes dans 48 cas, dont 14 cas de polypes hyperplasiques. La performance de l'analyse

histologique pour distinguer les polypes hyperplasiques des polypes adénomateux était globalement satisfaisante, caractérisée par une valeur de l'index kappa de 0,90 (IC 95% : 0,82 - 0,98). Elle était en revanche faible pour la détermination du type architectural [index kappa = 0,34 (IC 95% : 0,28 - 0,41)] et du degré de dysplasie épithéliale [index kappa = 0,54 (IC 95% : 0,48 - 0,61)] des polypes adénomateux (6).

## 1.2 *Origine et histogenèse des polypes hyperplasiques*

Peu de données sont disponibles dans la littérature sur ce sujet et l'histogenèse des polypes hyperplasiques reste inconnue même si quelques auteurs proposent certaines hypothèses. En effet, il évoqué par certains auteurs l'hypothèse de phénomènes répétés inflammatoires ou ischémiques comme cause possible à l'hyperplasie cellulaire locale et l'hypermaturation caractéristiques des polypes hyperplasiques (8-10). Dans l'étude de Frazin *et al.* en 1984, 70 des 173 polypes hyperplasiques retrouvés chez 146 patients ont été étudiés par immunohistochimie pour apprécier notamment la distribution de la mucine (9). Les caractéristiques immunohistochimiques des polypes hyperplasiques étaient comparées à celles d'une muqueuse colique inflammatoire et d'une muqueuse colique ischémique. La majorité des polypes hyperplasiques examinés présentaient des caractères similaires à la muqueuse inflammatoire et à la muqueuse ischémique. On ne retrouve pas depuis cette étude de travaux s'intéressant à l'origine des polypes hyperplasiques.

## 1.3 *Présentation endoscopique*

### **1.3.1 Présentation habituelle et mode de détection**

La présentation habituelle des polypes hyperplasiques avait été soulignée par Morson en 1962. Ceux-ci se présentent classiquement sous la forme de polypes de petite taille (en règle générale, d'une taille < 5 mm), sessiles et d'aspect translucide (2,7). Cet aspect morphologique bien qu'aspécifique et ayant fait l'objet de peu d'études, est encore aujourd'hui communément admis par les endoscopistes. Ils siègent préférentiellement au niveau du rectum, où ils peuvent être multiples. Ainsi,

dans l'étude de Weston *et al.*, 731 polypes hyperplasiques ont été identifiés au cours de 753 coloscopies réalisées sur une période de 3 ans (sans sélection sur l'indication de la coloscopie), ce qui correspondait à 37,2% de l'ensemble des 1964 polypes identifiés (11). Par comparaison, le pourcentage de polypes adénomateux était de 40,7%. La localisation des polypes hyperplasiques était effectivement rectale et sigmoïdienne préférentielles (35% et 25% des cas respectivement). Les polypes de localisation colique droite ou transverse étaient plus souvent de type « néoplasique », alors qu'ils étaient plus souvent non néoplasiques au niveau du côlon gauche. La répartition des polypes hyperplasiques sur le cadre colique et le rectum était par ailleurs différente selon le sexe, avec une tendance à une plus grande fréquence des localisations coliques proximales chez les femmes. (localisation colique droite, sigmoïdienne et rectale de 1%, 11% et 80% des polypes hyperplasiques identifiés chez les hommes respectivement contre 4%, 16% et 58% chez les femmes).

Bien évidemment, les données de l'exploration endoscopique conventionnelle ne permettent pas, à elles seules, d'affirmer la nature hyperplasique de ces lésions et de les distinguer sans ambiguïté des autres types histologiques, en particulier des polypes adénomateux.

Il a été en revanche démontré récemment que l'analyse fine de la disposition et la morphologie des orifices des glandes (« *pit-patterns* ») par chromo-endoscopie (application d'indigo carmin à la surface de la muqueuse au moyen d'un cathéter *spray*) éventuellement associée à un grossissement optique (*zoom* X5 à X15) permettait de prédire, dans une certaine mesure, le type histologique des polypes. Ainsi, un aspect régulier, en « étoile » des puits serait observé essentiellement au niveau des polypes hyperplasiques et contraste avec un aspect de cryptes allongées, irrégulières et petites (types 3s et 3L de la classification de Kudo *et al.*) qui serait prédictif d'une nature adénomateuse (cf annexe IV = classification des *pit-patterns*) (12). Cependant, dans l'étude de Liu *et al.*, 15 à 20% des polypes considérés comme hyperplasiques sur la base de l'analyse des *pit-patterns* (type 2 dans la classification des « *pit-patterns* ») se révélaient être de nature adénomateuse à l'analyse histologique (13).

**Tableau I :** Performance du *pit-pattern* pour le diagnostic de polype hyperplasique

Auteurs	Technique endoscopique	Nombre de polypes analysés	Performance du <i>pit pattern</i> pour le diagnostic de PH	
			Sensibilité	Spécificité
<b>Tung et al.</b> 2001(15)	Coloscopie haute résolution +Coloration indigo-carmin (0,2%) pancolique	175	93,8%	64,6%
<b>Kiesslich et al.</b> 2001 (14)	Coloscopie haute résolution +Coloration indigo-carmin (0,4%) sur les 30 cm encadrant une lésion macroscopique	283	92%	93%
<b>Liu et al.</b> 2003 (13)	haute résolution et coloration indigo-carmin (0,2%) sur lésions macroscopiques	954	90,8%	72,7%

En pratique à l'heure actuelle, le risque de confusion entre les stades 2 et 3 et la nécessité de technique particulière (endoscope à grossissement optique et chromoendoscopie) fait que la classification des « *pit-patterns* » est encore utilisée avec prudence et n'a pas encore trouvé sa place dans la pratique.

Alors que la proportion de polypes adénomateux méconnus par la coloscopie a été investiguée dans différentes études et évaluée entre 11 et 24%, il n'existe pas de données concernant spécifiquement le pourcentage de polypes hyperplasiques méconnus (16,17). Toutefois, les polypes hyperplasiques étant en majorité de petite taille, on peut penser que les faux négatifs sont au moins aussi fréquents que pour les adénomes. L'utilisation de la chromo-endoscopie (avec ou sans haute résolution) semble permettre de détecter davantage de polypes. En effet, une étude randomisée et contrôlée parue dans la revue *Gut* en 2004 a étudié chez 128 patients ayant une coloscopie avec coloration par indigo-carmin et chez 132 patients ayant une coloscopie standard le nombre de polypes retrouvés notamment ceux de petite taille (< 4 mm) et les lésions planes (18). Les indications de coloscopies étaient disparates. Il y avait dans cette étude davantage ( $p < 0,001$ ) de polypes

hyperplasiques détectés dans le groupe chromo-endoscopie que dans le groupe sans coloration (44 *versus* 14 respectivement). Il y avait également plus d'adénomes de petite taille (< 4 mm) détectés dans le groupe chromo-endoscopie (p=0,03).

Certaines techniques apparues très récemment semblent intéressantes pour la détection des polypes notamment hyperplasiques, en particulier la microscopie confocale (*laser-scanning confocal microscopy* ou LCM) dont l'intérêt pourrait être à terme d'avoir une vision microscopique per-endoscopique. Toutefois, les données sont peu nombreuses et très préliminaires. Dans une étude japonaise, la concordance des diagnostics entre la microscopie confocale et les techniques histologiques classiques était parfaite pour 5 polypes hyperplasiques, 68 adénomes en dysplasie de bas grade, 10 adénomes en dysplasie de haut grade et 10 adénocarcinomes (19). Cependant, toutes les analyses étaient faites *ex-vivo* sur des pièces de résection. Les techniques de « biopsies virtuelles » ou « biopsies optiques » (*narrow-band imaging endoscopy*) ont commencé à être évaluées pour l'œsophage de Barrett mais pas encore pour les polypes colorectaux.

### **1.3.2 Présentation atypique**

#### *1.3.2.1 Polypes hyperplasiques atypiques par leur taille ou leur localisation*

Dans un certain nombre de cas, l'aspect endoscopique peut être différent de la présentation classique rappelée ci-dessus. Ces présentations endoscopiques « atypiques » peuvent être le fait de polypes de grande taille (par exemple supra-centimétrique), et/ou de localisation colique proximale et/ou d'un nombre élevé de polypes hyperplasiques réalisant au maximum un aspect de polypose hyperplasique. L'étude du registre des tumeurs digestives de Côte-d'Or a permis d'établir les caractéristiques de 1222 polypes hyperplasiques réséqués chez 874 patients entre 1976 et 1985 (20). Les polypes hyperplasiques représentaient 17% de tous les polypes. Ils étaient le plus souvent de petite taille puisque seulement 8,6% des polypes hyperplasiques présentaient une taille > 5 mm. Les polypes hyperplasiques ne siégeant pas dans le rectum étaient minoritaires (40,6%). Dans le travail de Vaziri

*et al.* portant sur les données de coloscopies de dépistage réalisées chez 1988 individus, un polype hyperplasique supracentimétrique était identifié chez 39 sujets, soit 1,97% de la population de l'étude ; 16 d'entre eux (41%) étaient localisés en amont de l'angle colique gauche (21).

Khvatyuk *et al.* se sont intéressés à la prévalence des polypes hyperplasiques chez 2547 sujets inclus dans la *National Polyp Study* présentant un ou des polypes adénomateux (22). Sur les 2547 patients, 279 présentaient un polype hyperplasique. Parmi eux 91 patients (3,57% de l'effectif initial) avaient au moins un polype hyperplasique localisé en amont du côlon sigmoïde et 36 patients(1,41%) avaient au moins un polype hyperplasique de taille  $\geq 1$  cm.

#### 1.3.2.2 *Polypes multiples : polyposes hyperplasiques*

La **polypose hyperplasique** correspond à une affection rare, dont les premières descriptions datent de 1980 et qui peut mimer, sur le plan endoscopique, une polypose adénomateuse dans sa forme classique ou atténuée (23). Dès les premières descriptions de polyposes hyperplasiques, plusieurs auteurs ont rapporté des observations de polyposes hyperplasiques chez des patients ayant développé un cancer colorectal suggérant un possible risque accru de lésions néoplasiques (24-26).

En 2002, Koide *et al.* ont tenté de réaliser une description de l'affection à partir de l'analyse de 32 cas correctement documentés rapportés dans la littérature entre 1978 et 1999 (27). Les données de ce travail sont rapportées dans le tableau suivant. On peut souligner : i) la prédominance masculine nette (*sex ratio* : 5,4) ; ii) la fréquence des polypes de grande taille, voire de très grande taille ; iii) la fréquence des adénomes et des adénocarcinomes synchrones. Ce dernier point suggère que la polypose hyperplasique est associée à une augmentation importante du risque de cancer colorectal.

**Tableau II** : Caractéristiques anatomocliniques de 32 polyposes hyperplasiques, d'après par Koide *et al.* (27).

<b>Age moyen</b> [extrêmes] (ans)	<b>52 [24 – 85]</b>
<b>Sexe</b> Hommes/Femmes	<b>27 / 5</b>
<b>Antécédents familiaux</b>	
Polypose	<b>0</b>
Cancer colorectal	<b>5</b>
<b>Localisation</b>	
Colique droite	<b>1</b>
Colique gauche	<b>9</b>
Pancolique	<b>22</b>
<b>Nombre de polypes</b>	
20 < n ≤ 50	<b>5</b>
51 < n ≤ 100	<b>12</b>
> 100	<b>14</b>
<b>Taille du polype le plus volumineux</b> [extrêmes] (mm)	<b>16 [5-45]</b>
<b>Adénomes synchrones</b>	<b>16</b>
<b>Adénocarcinome synchrones</b>	<b>17</b>

Dans un souci de standardisation, l'OMS a établi en 2002 des critères pour le diagnostic de la polypose hyperplasique. Ils sont listés ci-dessous:

- ✓ au moins 5 polypes hyperplasiques localisés en amont du côlon sigmoïde, dont au moins 2 de plus de 1 cm de diamètre **ou**,
- ✓ plusieurs polypes hyperplasiques localisés en amont du côlon sigmoïde (quelque soit leur nombre) chez un malade ayant un antécédent familial au premier degré de polypose hyperplasique **ou**,
- ✓ au moins 30 polypes hyperplasiques (quelque soit leur taille) localisés sur l'ensemble du cadre colique.

Récemment, deux équipes ont colligé des cas de polyposes hyperplasiques répondant à ces critères diagnostiques et décrit leurs principales caractéristiques.

Les résultats de ces travaux ne sont disponibles actuellement que sous la forme d'abstracts. L'étude britannique du St Mark's Hospital porte au total sur 24 cas identifiés rétrospectivement et 12 identifiés chez des sujets inclus dans un essai prospectif évaluant l'intérêt de la recto-sigmoïdoscopie à titre d'examen de dépistage systématique des cancers colorectaux et soumis à une coloscopie en cas d'identification d'au moins 20 polypes hyperplasiques recto-sigmoïdiens (28). L'âge médian au diagnostic était autour de 60 ans et il existait une prédominance masculine. Trente neuf pourcent des sujets avaient un(des) adénocarcinome(s) (+/- adénomes) colorectaux synchrones ; 33 % des adénomes colorectaux synchrones. Plus des deux-tiers des adénocarcinomes étaient de localisation colique proximale. Un cas d'adénocarcinome colique était identifié parmi les 12 sujets de la cohorte prospective, contre 124 parmi les 40662 individus inclus dans cet essai et indemnes de polypose hyperplasique [8% *versus* 0,3% ; p=0,04 ; RR = 29 (IC95% : 4-227)]. La comparaison de ces 2 groupes suggérait par ailleurs que le tabac pouvait correspondre à un facteur de risque de polypose hyperplasique.

La série rétrospective australienne portait sur 12 individus pris en charge entre 1995 et 1999 (29). Sept d'entre eux ont développé un cancer colorectal (2 cancers coliques chez un individu), de localisation colique proximale dans 3 cas et colique distale dans 5 cas. Dans les 12 cas, les polypes hyperplasiques étaient majoritaires, mais 11 patients présentaient également des polypes dysplasiques correspondant soit à des adénomes classiques ou dentelés, soit à des polypes mixtes. Au total, ces deux études sont concordantes avec les résultats de Koide *et al.* rapportés plus haut, et renforcent la notion d'augmentation du risque de cancer colorectal dans ce contexte.

Compte tenu de l'association fréquente des polypes adénomateux aux polypes hyperplasiques, certains auteurs ont employé le terme de « polypose hyperplasique et adénomateuse » (*Hyperplastic-Adenomatous Polyposis Syndrome* = HAPS), qui est actuellement abandonné (30).

La polypose hyperplasique doit être en revanche distinguée de la « polypose mixte » (*Hereditary Mixed Polyposis Syndrome* = HMPS) qui a été décrite initialement dans une grande famille juive Ashkénaze originaire de Lituanie et dans laquelle la polypose est beaucoup plus « polymorphe », constituée de polypes adénomateux « classiques » ou dentelés, de polypes hyperplasiques, de polypes juvéniles d'aspect souvent atypiques et de polypes composites (contingents « juvénile » et

adénomateux ; contingents hyperplasique et adénomateux) (31). La transmission se fait sur un mode autosomique dominant. Le gène responsable de l'affection n'a pas été cloné mais une étude de liaison génétique a permis de le localiser au niveau du bras long du chromosome 15 (15q13-14). D'après les résultats d'une étude parue en 1997 portant sur 74 patients, les sujets atteints de polypose mixte présentaient en moyenne moins de 15 polypes dont l'histologie révélait des polypes hyperplasiques et des polypes mixtes avec contingent adénomateux (35). Sur les 74 individus, 42 ont développé des adénomes ou des cancers colorectaux.

#### 1.3.2.3 *Polypes hyperplasiques à développement « endophytique » (« inverted hyperplastic polyps »)*

Les polypes hyperplasiques à développement « endophytique » correspondent à des lésions probablement rares puisque moins de 100 cas ont été rapportés dans la littérature. Leurs caractéristiques cytologiques et architecturales sont identiques à celles des polypes hyperplasiques classiques mais leur mode de développement atypique rend compte d'un aspect endoscopique particulier, à type de formations nodulaires évocatrices de lésions sous-muqueuses. Certaines observations font état de l'association à cette variété particulière de polypes hyperplasiques d'un contingent adénomateux (33-34).

### 1.4 *Données épidémiologiques*

La prévalence des polypes hyperplasiques dans la population générale est difficile à évaluer, en particulier à partir de l'analyse de séries endoscopiques qui portent sur des populations sélectionnées, constituées d'individus ayant eu une coloscopie pour des raisons variées, mais probablement non représentatives de la population générale. A ce titre, les données issues de séries évaluant la coloscopie à titre d'examen de dépistage systématique, chez les individus à risque moyen, sont probablement les plus pertinentes.

Dans les études sur des **coloscopies de dépistage systématique** réalisées chez des patients à risque moyen de cancer colorectal, la prévalence des polypes hyperplasiques (toutes localisations confondues) est assez variable (35-37) :

**Tableau III** : Prévalence des polypes hyperplasiques chez des patients à risque moyen de cancer colorectal

Etude	Patients inclus	% patients ayant un adénome	% patients ayant un PH
Johnson <i>et al.</i> 1990 (35)	n = 82	24	9
DiSario <i>et al.</i> 1991 (36)	n = 119	41	37
Rex DK <i>et al.</i> 1991 (37)	n = 210	25	34

Deux études parues en 2000 et réalisées sur une large population à risque moyen de cancer colorectal soumise à une coloscopie, se sont intéressées aux lésions distales associées aux adénomes proximaux avancés (adénome de plus d'un cm, à contingent vilieux ou avec dysplasie de haut grade). Ces études apportent des informations intéressantes sur la prévalence des polypes hyperplasiques. Dans l'étude d'Imperiale *et al.* réalisée sur 1994 patients, 10,1% des patients avaient un PH distal et 3,6% des patients un polype hyperplasique proximal (38). Dans celle de Lieberman *et al.* (39) où l'effectif était de 2210 patients, 12,5% des patients présentaient un polype hyperplasique (toutes localisations confondues) et 37,5% un adénome.

Les résultats des coloscopies réalisées dans le cadre des **grandes études d'intervention** testant l'intérêt de différentes stratégies de prévention pharmacologiques ou nutritionnelles chez des sujets ayant un antécédent personnel d'adénome(s) ou de cancer colorectal(aux) peuvent également apporter des informations intéressantes concernant la prévalence des polypes hyperplasiques chez des individus à risque élevé de néoplasie colorectale, cependant les données concernant les polypes hyperplasiques n'apparaissent pas toujours dans ces études. Dans l'étude de Benamouzig *et al.*, sur 238 patients traités par aspirine pendant un an, on retrouvait avant le début du traitement 655 polypes dont 549 adénomes et 85 polypes hyperplasiques (40). Après un an de traitement, 259 polypes étaient mis en évidence dont 153 polypes adénomateux et 87 polypes

hyperplasiques. Sur les 238 patients, 27% avaient uniquement un ou plusieurs polypes hyperplasiques. Dans la méta-analyse de Bensen *et al.* reprenant deux études randomisées testant la supplémentation calcique (41) et la prise de vitamines (42), la prévalence des polypes hyperplasiques chez 1583 patients présentant un adénome récent, était de 17,94% (43).

Des données intéressantes viennent du **registre des tumeurs digestives** de Côte-d'Or déjà cité ci-dessus. En effet, 1222 polypes hyperplasiques ont été réséqués chez 874 patients entre 1976 et 1985 (20). Les polypes hyperplasiques représentaient 17% de tous les polypes et l'incidence rapportée à la population générale était de 21,9/100 000 chez les hommes et de 8,1/100 000 chez les femmes. La majorité des patients présentant un polype hyperplasique était de sexe masculin ( $p < 0,001$ ). Les polypes hyperplasiques étaient observés deux fois plus fréquemment chez les patients vivant en zone urbaine que chez ceux vivant en milieu rural ( $p < 0,001$ ). Les polypes hyperplasiques faisaient moins de 5 mm dans 91,4% des cas et siégeaient au niveau du rectum pour 59,4% d'entre eux. Dans cette étude, un adénome était associé dans 21% des cas.

Différentes **études autopsiques** ont également évalué la prévalence des polypes hyperplasiques colorectaux. La plus grosse série disponible est norvégienne (44). Ce travail norvégien a porté sur 445 autopsies au cours desquelles ont été identifiés 329 adénomes et 174 polypes hyperplasiques. Au moins un polype hyperplasique était identifié chez 27% des hommes et 18% des femmes. Chez les hommes, la prévalence des polypes hyperplasiques était, comme pour les adénomes, liée à l'âge avec un premier « pic » de prévalence entre 50 et 59 ans et une augmentation importante de la prévalence après 70 ans. Par ailleurs, la localisation des polypes hyperplasiques était superposable à celle des adénomes, caractérisée par une légère prédominance des lésions distales avant 60 ans et une légère prédominance des lésions proximales après 80 ans. Chez les femmes au contraire, la prévalence des polypes hyperplasiques et leur distribution sur le cadre colique étaient indépendantes de l'âge.

Ces résultats sont concordants avec ceux d'une série autopsique norvégienne antérieure portant sur 171 hommes et 109 femmes, dans laquelle la prévalence des polypes hyperplasiques était d'environ 20%, sans influence de l'âge et du sexe (45).

Enfin, de façon anecdotique mais toutefois intéressante, une équipe italienne s'est récemment intéressée à la prévalence des polypes hyperplasiques dans un groupe de patients acromégales [patients présentant un risque de cancer colorectal environ deux fois supérieur à la population générale (46-47)] et un groupe de patients présentant un syndrome de l'intestin irritable. Chez 40% des patients, 30 polypes au total (toutes histologies confondues) étaient retrouvés dans le groupe « acromégale » contre 10 polypes (13% des patients) dans le groupe « intestin irritable » ( $p < 0,0001$ ). Sur les 30 polypes des patients acromégales, 27 étaient des polypes hyperplasiques alors que 9 des 10 polypes étaient des polypes hyperplasiques dans le groupe contrôle. Il a également été observé une association significative dans les deux groupes entre la présence de polypes hyperplasiques et l'âge avancé ( $p < 0,0001$ ) (48).

## 1.5 *Diagnostic différentiel*

### 1.5.1 Adénomes festonnés

Le terme d'adénome festonné ou « *serrated adenomas* » a été donné pour la première fois en 1990 par Longacre et Fenoglio-Preiser à des adénomes particuliers par l'aspect irrégulier, « festonné » ou « dentelé » de la lumière des glandes rappelant l'architecture des polypes hyperplasiques (49). L'individualisation de cette entité anatomopathologique résulte de la réévaluation systématique de 18 000 polypes avec une attention particulière aux critères suivants : architecture ; composition cellulaire (pourcentage de cellules caliciformes normales, immatures et hypermatures) ; prolifération cellulaire (intensité et siège des mitoses) ; signes de dysplasie (« pseudostratification » nucléaire, forme des noyaux, rapport nucléocytoplasmique) et épaisseur de la membrane basale sous-épithéliale.

Les principales caractéristiques morphologiques des adénomes festonnés sont rapportées dans le tableau suivant, et comparées à celles des polypes hyperplasiques et des adénomes « conventionnels ». Leur connaissance est essentielle pour établir un diagnostic différentiel entre ces différentes lésions, qui reste parfois difficile. Ainsi, toujours dans le travail de Longacre *et al.*, les diagnostics

de polype hyperplasique et d'adénome conventionnel étaient portés initialement dans 27% et 50% des cas d'adénomes festonnés respectivement.

**Tableau IV** : caractéristiques histologiques des polypes hyperplasiques, des adénomes festonnés et des adénomes « conventionnels »

<b>Critères morphologiques</b>	<b>Polype hyperplasique</b>	<b>Adénome festonné</b>	<b>Adénome conventionnel</b>
Festonnement	1/3superf. +/- 1/3moy	>2/3 hteur glandes >20% glandes	0 ou minime
Complexité architecturale	0	+	+
Dilatation	0	+	+/-
Horizontalisation	0	+	0
Disposition en« touffes » de l'épithélium de surface	0	+	0
Eosinophilie cellulaire	0	++	0 à +
-Cellules mucosécrétantes.matures	+	+	0 à +/-
-« métaplasie gastrique »	+	+	0
-cellules mucosécrétantes immatures	0	+	++ à +++
Dysmaturation	0	+	+
<u>Noyaux</u>			
-pseudostratification	0	+	+ à +++
-forme	ronds	pénicillés	irréguliers
-rapport nucléocytoplasmique	NI	↗	↗↗
-nucléole	0	↗	0 ou +/-
-siège mitoses	basal	↗ 1/3 moy-1/3 sup	↗↗ 1/3 moy-1/3 sup
<u>Basale sous épithéliale</u>	épaissie	Nle	Nle

**NB** :dysmaturation = absence de modification de la proportion en cellules caliciformes normales , hypermatures et immatures tout au long de la crypte.

D'authentiques adénomes festonnés peuvent comporter quelques glandes d'aspect adénomateux conventionnel ou quelques glandes hyperplasiques typiques. **C'est l'association, dans un même territoire, du festonnement de la lumière des tubes glandulaires et de la dysplasie, qui permet d'établir le diagnostic et distinguer l'adénome festonné des autres types histologiques.**

Ceci a été bien souligné dans le travail de Bariol *et al.* puisque la sensibilité et la spécificité de cet aspect pour le diagnostic d'adénome festonné était de 100% et de 97% respectivement (50). Ces auteurs s'étaient en effet intéressés aux critères diagnostics d'adénome festonné à partir de l'étude de 380 polypes colligés chez 147 sujets et dont 9 correspondaient à des adénomes festonnés. Les lames de 8 adénomes dentelés étaient relus par 2 anatomopathologistes afin d'étudier la concordance des critères diagnostiques.

Dans ce travail, 3,5% des 635 polypes correspondaient à des adénomes festonnés, 1,5% à des polypes mixtes, 28% à des polypes hyperplasiques et 67% à des adénomes conventionnels, soit une prévalence de 1% pour les adénomes festonnés, 6% pour les polypes hyperplasiques et 11% pour les adénomes conventionnels.

Cette fréquence est supérieure à celle d'autres séries (0,6% dans la série de Longacre) mais dépend du recueil des lésions ; ainsi elle n'est plus que de 2,4% dans la série citée, si on exclut les adénomes découverts sur pièce opératoire.

Des études endoscopiques récentes ont par ailleurs permis de préciser les points suivants :

- ✓ Les adénomes festonnés se répartissent à peu près également entre formes polypoïdes et planes (51). Leur surface, vue à fort grossissement, peut revêtir soit un aspect cérébriforme typique de l'architecture adénomateuse tubuleuse ou tubulovilleuse, soit une architecture de surface de type étoilé, comme celle des polypes hyperplasiques. Leur taille moyenne varie de 5 à 10 mm (49,52).

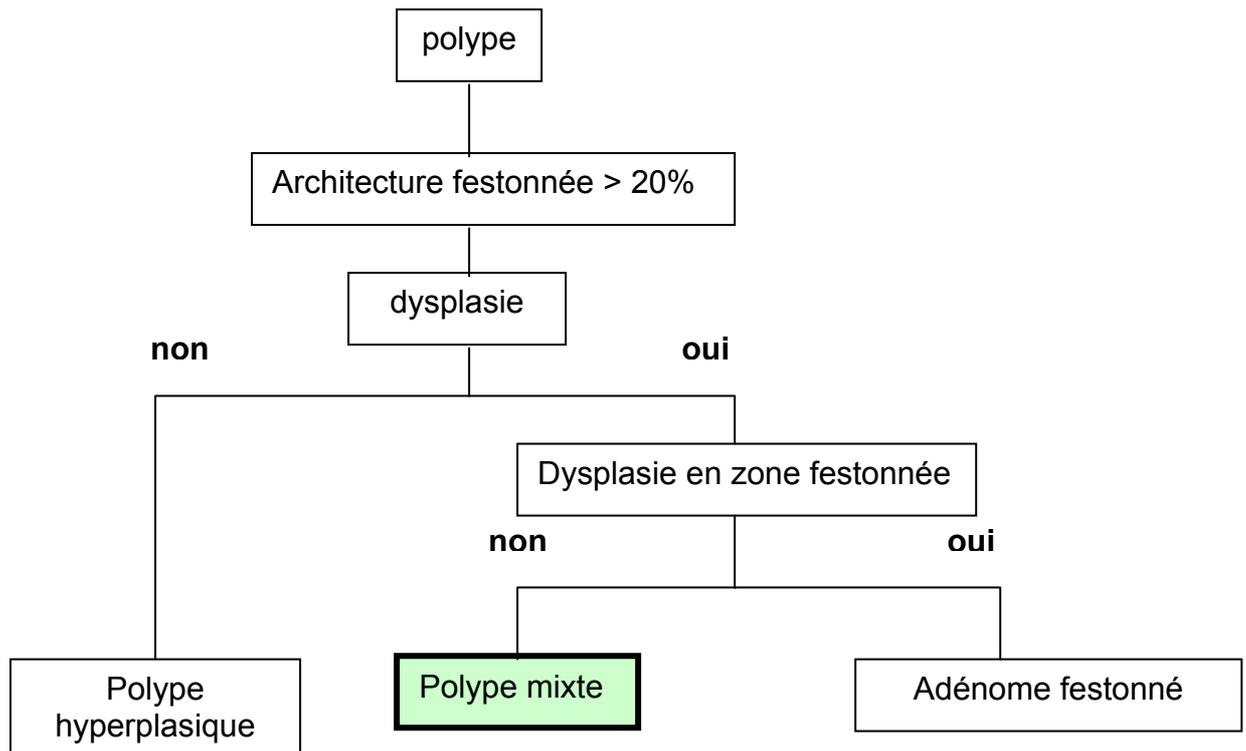
- ✓ Leur répartition est bipolaire : ils siègent dans le colon proximal (35%), plus fréquemment que les adénomes classiques (23%) et que les polypes hyperplasiques (8%), et au niveau du rectum et du sigmoïde dans 54 à 67% selon les séries (49,53).

- ✓ Il existe globalement une prédominance masculine avec néanmoins une possible interaction entre le sexe et la localisation puisque les adénomes festonnés proximaux seraient plus fréquents chez les femmes.

Dans l'étude de Longacre et Fenoglio-Preiser ayant permis de définir cette nouvelle entité anatomopathologique, il apparaissait que **37% des adénomes festonnés présentaient une dysplasie de haut grade et 10% un adénocarcinome intramuqueux** (49). Cette fréquence est moindre dans d'autres séries, voisine de 15% (53-54). Une étude rétrospective portant sur la relecture de 466 cancers colorectaux relève un aspect d'adénome festonné à la périphérie de 27 cancers soit 6% des cas (55). Ces adénocarcinomes sont particuliers par leur siège : caecum dans 52% des cas et rectum dans 33% des cas (contre respectivement 7% et 50% pour les cancers ne comportant pas de reliquat festonné), et par leur aspect histologique, avec festonnement des glandes et cellules se projetant en touffes dans la lumière, mucosécrétion marquée dans  $\frac{3}{4}$  des cas (contre  $\frac{1}{3}$  pour les autres cancers), enfin par leur prédominance féminine. Ces cancers sur adénomes festonnés sont de phénotype MSI-H (avec instabilité de microsatellites élevée) trois fois plus souvent que les autres cancers colorectaux. On peut donc dire que ce type de cancer développé sur adénome est un type particulier de cancer représentant 5,8% de tous les cancers colorectaux dans cette étude.

### **1.5.2 Polypes composites ou mixtes**

Les premiers cas de polypes mixtes furent rapportés chez des patients porteurs de polyposse juvénile. Certains polypes juvéniles considérés comme dénués de potentiel de dégénérescence propre avaient en leur sein un contingent adénomateux (56). Quelques années plus tard, cet aspect composite a été décrit pour quelques polypes hyperplasiques (57). Mais c'est Longacre et Fenoglio-preiser qui, en distinguant l'adénome festonné, ont permis de mieux définir les polypes mixtes (49). Il s'agit typiquement de glandes hyperplasiques et de glandes adénomateuses distinctes coexistant dans un même polype. Les glandes adénomateuses peuvent être situés au centre ou se situer en surface du polype hyperplasique. L'aspect est donc différent de l'adénome festonné présentant des glandes adénomateuses caractéristiques par leur aspect festonné rappelant les glandes du polype hyperplasique. Bariol *et al.* ont proposé « l'arbre diagnostique » ci-dessous pour différencier le polype mixte de l'adénome festonné (50).



Depuis ces premières descriptions, des cas de polypes composites complexes ont été décrits : adénome festonné/adénome, polype hyperplasique/adénome festonné.

Le polype mixte est une entité rare. En effet, dans l'étude de Khan *et al.*, les résultats de 5132 coloscopies (indications disparates) réalisées entre 1976 et 1999 ont été analysés rétrospectivement. Sur l'ensemble des patients, 582 présentaient des polypes (1050 polypes au total) et 12,3% des polypes étaient hyperplasique ; seulement 0,5% (soit 4 polypes) étaient mixtes (adénomateux et hyperplasique) (58). Dans un autre travail sur un effectif de 636 patients présentant des polypes en rectosigmoïdoscopie, 17% étaient des polypes hyperplasiques et 4% des polypes mixtes. La coloscopie réalisée par ailleurs dans un deuxième temps chez ces 636 patients permettait de montrer que la présence d'un polype mixte distal n'était pas prédictive de lésions néoplasiques proximales à la différence de celle des adénomes ( $p=0,001$ ) (59).

Il semble que les polypes mixtes présentent davantage d'instabilité des microsatellites (phénotype MSI) que les autres catégories de polypes. En effet, dans une étude japonaise comparant l'ADN extrait de 23 adénomes tubuleux, 21 polypes hyperplasiques, 17 adénomes festonnés et 12 polypes mixtes, une instabilité des

microsatellites était retrouvée respectivement dans 13%, 29%, 53% et dans **83% des polypes mixtes ( $p < 0,001$ )** (60). Il n'y a cependant pas d'autres études disponibles pour confirmer ces résultats.

En raison probablement de leur faible prévalence, on ne retrouve pas dans la littérature de données concernant la répartition, la taille, les différences selon l'âge et les sexes ni sur le pronostic de ces lésions. Les polypes mixtes sont jusqu'ici considérés comme des polypes ayant le même profil évolutif que les polypes adénomateux et les recommandations de dépistage et de surveillance des adénomes leur sont donc appliqués.

### 1.5.3 Polypes festonnés

En 2003, Torlakovic *et al.* ont introduit la notion de polype festonné. Ils ont réalisé l'analyse morphologique de 280 polypes présentant des glandes festonnées du côlon et du rectum correspondant à des polypes hyperplasiques et à des adénomes festonnés, portant sur 24 variables (61). L'étude statistique par *clustering* des données morphologiques et anatomo-cliniques a permis de séparer ces polypes en quatre groupes : 2 groupes principaux selon que l'activité de prolifération est normale ou non, chaque groupe étant subdivisé en deux sous-groupes selon le siège du côlon proximal ou distal. Une analyse des variables discriminantes montre que les anomalies architecturales sont fortement liées à la prolifération. Ainsi de la confrontation des données concernant la morphologie, le siège et la prolifération peuvent être individualisés 3 types de polypes festonnés du côlon et du rectum :

- les polypes hyperplasiques ayant une prolifération normale, un siège plutôt distal et une taille en règle inférieure à 5 mm.

- les adénomes festonnés (festonnement et dysplasie) ayant une prolifération anormale, un siège proximal ou distal.

- les polypes festonnés sessiles associant des anomalies de la prolifération et de l'architecture avec notamment une dilatation de la base des cryptes. Ils sont riches en mucus, de taille souvent égale ou supérieure à 10 mm et de siège essentiellement proximal. Ils ne présentent pas de dysplasie.

Parallèlement, une perte d'expression des protéines hMLH1 et hMSH2 en immunohistochimie est notée dans 85% des polypes festonnés avec prolifération anormale et seulement dans 15% des autres.

Concernant la relation polype festonné-cancer colorectal de phénotype MSI, des arguments ont été apportés par une étude reposant sur une analyse morphologique comparant 106 polypes festonnés ayant précédé de 7 ans environ la survenue au même siège de 91 cancers MSI+ et 106 polypes festonnés du rectum et du sigmoïde chez des patients n'ayant pas présenté de cancer au cours d'une surveillance de 15 ans en moyenne (62). Les 4 critères morphologiques distinctifs de polypes festonnés ayant précédé le cancer étaient les anomalies de la prolifération (extension du compartiment de prolifération vers la surface), le festonnement de la base des cryptes, leur dilatation et la prédominance de cryptes dysmatures. Ces polypes étaient plus volumineux que ceux du groupe contrôle (5,9 mm *versus* 4,3 mm) et surviennent trois fois plus souvent chez les femmes que chez les hommes (62% *versus* 22%). Il est à remarquer que les polypes précédant le cancer ne présentaient aucun signe de dysplasie adénomateuse justifiant leur dénomination d'« Hyperplasique-like ».

## **2. RELATIONS POLYPES HYPERPLASIQUES ET LÉSIONS COLORECTALES**

Contrairement à une idée communément répandue, différentes données suggèrent que certains polypes hyperplasiques pourraient être associés à une augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales. Ces données sont issues de différents registres (épidémiologie descriptive et analytique; histologie; anomalies moléculaires et altérations génétiques; associations lésionnelles et observations cliniques). Elles vont être développées dans ce chapitre.

## 2.1 *Epidémiologie*

### 2.1.1 **Epidémiologie descriptive**

Différentes études concordantes ont rapporté une plus grande prévalence des polypes hyperplasiques dans les régions à plus forte prévalence de lésions néoplasiques colorectales. A titre d'exemple, la prévalence des polypes hyperplasiques et celle des lésions néoplasiques colorectales ont été évaluées en parallèle dans deux populations suédoises d'environ 1000 individus soumis à une coloscopie issues de la partie centrale du pays (région 1) et d'une province septentrionale (région 2) (63). Dans la région 1, 11,8% des individus avaient au moins une lésion néoplasique colorectale et 3,8% avaient au moins un polype hyperplasique. Les valeurs correspondantes étaient de 29% et 17,3% respectivement pour les individus issus de la région 2. De façon intéressante, la proportion de polypes hyperplasiques localisés en amont du côlon sigmoïde était significativement plus élevée dans la région 2, c'est-à-dire, dans la région de plus grande prévalence (73,6% *versus* 59,5%).

Une étude autopsique japonaise de 1976 fait toutefois nuancer les résultats précédents. En effet, la nature des polypes retrouvés lors d'autopsies chez des patients ayant vécu respectivement dans deux villes japonaises (Miyagi et Akita) a été comparée. Au total, 165 autopsies étaient pratiquées. Alors qu'il était retrouvé davantage d'adénomes à Akita (30%) qu'à Miyagi (18,3%), il n'y avait aucune différence concernant les polypes hyperplasiques (64).

### 2.1.2 **Epidémiologie analytique-étude des facteurs promoteurs et protecteurs**

De nombreuses études épidémiologiques ont permis de caractériser les facteurs de risque et les facteurs protecteurs des adénomes colorectaux. Pour certains d'entre eux, les données des études cas-témoins et de cohorte ont été plus récemment corroborées par les résultats d'études d'intervention. Ainsi, il est dorénavant établi qu'un apport calorique élevé, un excès de poids, une vie sédentaire constituent notamment des facteurs de risque (65). A l'inverse, la consommation régulière

d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, exerce un effet protecteur de même qu'une alimentation riche en légumes (66).

Les données concernant les facteurs de risque des polypes hyperplasiques sont moins nombreuses. Certaines équipes se sont néanmoins attachées à les identifier et à réaliser une analyse comparative avec les facteurs de risque des adénomes colorectaux.

Ainsi, l'étude cas-témoin de Morimoto *et al.* portait sur une population de 219 individus ayant au moins un polype hyperplasique ; une population de 437 individus porteurs d'au moins un adénome ; une population de 138 individus porteurs des deux types de lésions (ces 138 patients représentaient un groupe à part); et une population « témoin » constituée de 708 individus avec coloscopie normale (67). Le sexe masculin, le tabagisme et la consommation d'alcool étaient associés à une augmentation significative du risque relatif de polypes hyperplasiques et de polypes adénomateux ; la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, une hormonothérapie substitutive de la ménopause et la prise de calcium à une diminution significative de ces risques. Le vieillissement n'apparaissait pas comme un facteur de risque de survenue de polypes hyperplasiques ( $p=0,21$ ) alors que l'on retrouvait une forte association avec les adénomes ( $p<0,0001$ ). Chez les individus dont la consommation de tabac était évaluée à plus de 25 paquets.année, l'augmentation du risque relatif de polypes hyperplasiques était significativement plus importante [OR= 4,1 (IC 95% = 2,2-7,6)] que celle du risque relatif de polypes adénomateux [OR=1,3 (IC 95% =0,8-2,3)].

Dans une autre étude, un régime alimentaire pauvre en fibres et/ou en calcium, la consommation d'alcool et le tabagisme constituaient des facteurs de risque communs aux polypes hyperplasiques et adénomateux. La prise régulière d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens non salicylés exerçait, là encore, un effet protecteur vis-à-vis des deux types de lésions (68).

L'identification du tabagisme comme facteur de risque des polypes hyperplasiques dans ces deux études est à rapprocher des données mentionnées ci-dessus vis-à-vis des polyposes hyperplasiques.

L'équipe de Rouillier *et al.* s'est récemment intéressée aux facteurs de risque nutritionnels des adénomes et des polypes hyperplasiques. Sur la population étudiée, 103 patients présentaient un ou plusieurs polypes hyperplasiques, 103 un adénome de moins de 10 mm, 208 un adénome avancé, 171 un cancer colorectal et

le groupe contrôle comportait 426 patients. Un régime hypocalorique était associé à un plus faible risque d'adénomes et de cancer colorectal [OR=1,9 (IC95% 1,2-3 )], à la différence des régimes hypercaloriques et riches en viande qui étaient des facteurs favorisants. Dans cette étude, **aucun régime alimentaire n'était favorisant ou protecteur vis à vis de la survenue de polype hyperplasique** (69).

## 2.2 Histologie et immunohistochimie

Les études immunohistochimiques, peu nombreuses, ont néanmoins permis d'identifier certaines caractéristiques phénotypiques communes entre les polypes hyperplasiques et les lésions néoplasiques colorectales. Plus précisément, Jass *et al.* ont rapporté grâce à l'analyse comparée de 21 polypes hyperplasiques, de 9 adénomes et de 41 adénocarcinomes une augmentation de l'expression de l'antigène carcinoembryonnaire et des altérations de la glycosylation des glycoprotéines et des glycolipides caractérisées principalement par une réduction de la sécrétion de sialomucines O-acétylées au niveau des polypes hyperplasiques. Ces caractéristiques sont également retrouvées dans les cancers colorectaux mais pas dans les adénomes tubuleux en dysplasie de bas grade (70). Ces résultats concordent avec l'étude histologique et immunohistochimique de 43 polypes hyperplasiques (rectaux et coliques) faite par Bedossa *et al.* Etaient évaluées la sécrétion de mucines et l'expression de l'antigène carcino-embryonnaire. Cette dernière était augmentée dans tous les cas et très augmentée dans 63% des cas. La sécrétion de sulfomucines était plus élevée dans 75% des cas par rapport à la muqueuse rectale et colique normale. Il était observé de plus, comme dans l'étude de Jass *et al.* , une diminution de la sécrétion des sialomucines dans 91% des cas. L'augmentation de l'antigène carcino-embryonnaire était également observée dans les cancers colorectaux (71).

Des anomalies de l'expression de molécules d'adhésion cellulaire ont par ailleurs été constatées dans les polypes hyperplasiques. En effet, une équipe anglaise a étudié l'expression des molécules associées à la E-cadhérine ( $\alpha$ -,  $\beta$ - et  $\gamma$ -caténine ainsi que la protéine p120) dans 20 fragments de polypes hyperplasiques, 20 fragments d'adénome, 20 fragments de « polypes inflammatoires » et 10 fragments de muqueuse normale. Tous les polypes hyperplasiques ainsi que 40% des « polypes

inflammatoires » présentait à la surface des cellules une diminution de l'expression des molécules d'E-cadhérine. Il existait par ailleurs dans 30% des fragments d'adénomes une dysrégulation des cadhérines avec perte totale de l'adhésion cellulaire. Aucune de ces anomalies n'était retrouvée dans la muqueuse normale. Les auteurs suggèrent donc que les modifications d'expression des cadherines représentent un phénomène cellulaire précoce dans la survenue de la dysplasie (72). Ces résultats concordent avec une étude parue dans *Gut* en 2002 qui retrouvait de plus par rapport à l'étude précédente une expression aberrante de P-cadhérine dans des polypes hyperplasiques et dans des adénomes (73).

## 2.3 Anomalies moléculaires et altérations génétiques

### 2.3.1 Rappels des anomalies moléculaires somatiques associées à la carcinogenèse colorectale

Les dernières années ont été marquées par une amélioration considérable dans la connaissance des anomalies moléculaires gouvernant et associées à la carcinogenèse colorectale. S'il est actuellement admis que celle-ci résulte d'une succession d'événements génétiques aboutissant en la coopération entre l'activation d'oncogènes et l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeurs, ce processus n'est pas univoque et deux voies alternatives principales ont été décrites.

La voie majoritaire est associée à une instabilité génétique au niveau chromosomique. Elle est observée dans la grande majorité des cancers colorectaux sporadiques et, de façon caricaturale, au cours de la polypose adénomateuse familiale. L'élément initiateur correspond à l'inactivation du gène APC (acronyme pour *Adenomatous Polyposis Coli*) dont la protéine est impliquée dans la régulation de la concentration cytoplasmique de la  $\beta$ -caténine. Dans les conditions physiologiques, cette concentration est maintenue à un faible niveau grâce à l'action d'un complexe moléculaire associant la protéine APC, la GSK3 $\beta$  (acronyme pour *Glycogene Synthase Kinase 3 $\beta$* ) et la conductine (également appelée axine), responsable de la phosphorylation de la  $\beta$ -caténine, étape préalable indispensable à sa dégradation par la voie du protéasome. La perte de la fonction de la protéine APC est associée à un défaut de dégradation de la  $\beta$ -caténine cytoplasmique et à sa

migration nucléaire responsable de l'activation transcriptionnelle de différents gènes cibles (cycline D1 et c-myc notamment) par le complexe  $\beta$ -caténine/Tcf. Une mutation activatrice de l'oncogène K-ras et une inactivation du gène suppresseur de tumeur p53 correspondent à des événements génétiques plus tardifs, observés respectivement dans 50% et 70% environ des cas, dans cette voie de carcinogenèse. Enfin, l'accumulation de pertes de matériel chromosomique (on parle généralement de pertes d'hétérozygoties) est responsable *in fine* d'un phénomène d'endoreduplication ou endomitose rendant compte du caractère hyperploïde de ces tumeurs.

L'instabilité génétique à l'échelle des nucléotides répond d'un autre mécanisme de carcinogenèse caractérisé par une inactivation d'un des gènes impliqués dans les processus de réparation des mésappariements de l'ADN, appelés gènes MMR (acronyme pour *MisMatch Repair*). Elle rend compte de 15% des cancers colorectaux sporadiques environ. Une hyperméthylation du promoteur du gène hMLH1 est très généralement en cause dans ce contexte. Elle est, par ailleurs, observée de façon caricaturale dans le cadre du syndrome HNPCC (acronyme pour *Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) dont le *substratum* moléculaire correspond à une mutation germinale délétère dans un des gènes de ce système (hMLH1, hMSH2 le plus souvent ; hMSH6 plus rarement). Quelque soit le mécanisme en cause, la perte de fonction d'un gène du système MMR n'est pas oncogénique par elle-même, mais elle est responsable d'une perte de la fidélité de la réplication de l'ADN qui prédispose à la survenue de mutations, en particulier dans des gènes dont la séquence codante présente des répétitions particulières de nucléotides qui favorisent les erreurs de réplication. A ce titre, une mutation du gène du récepteur de type II du TGF- $\beta$  (acronyme pour *Transforming Growth Factor  $\beta$* ), est observée dans plus de 90% de ces tumeurs, associée à une perte de l'activité antiproliférative du TGF- $\beta$ , qui s'exerce normalement selon un mécanisme paracrine. Les gènes de la  $\beta$ -caténine, de la caspase 5, de l'axine, du récepteur de IGF II (acronyme pour *Insuline-like growth Factor type II*), le gène Bax, le gène MSH6 comportent également des séquences répétitives et sont fréquemment mutés dans ces tumeurs.

### 2.3.2 Les anomalies moléculaires somatiques associées aux polypes hyperplasiques.

De nombreuses équipes ont tenté d'identifier des anomalies génétiques associées aux polypes hyperplasiques. En raison de la relation supposée entre certains polypes hyperplasiques et les lésions néoplasiques colorectales, la majorité des travaux se sont focalisés sur les anomalies génétiques décrites au cours de la carcinogenèse colorectale : pertes et gains de matériel chromosomique ; contenu cellulaire en ADN ; altérations des gènes impliqués dans la voie wnt/ $\beta$ -caténine/APC et dans la voie du TGF- $\beta$  ; mutation des petites protéines Ras et Raf ; méthylation de l'ADN et instabilité des microsatellites ... L'interprétation des résultats est délicate en raison du nombre généralement limité de polypes hyperplasiques inclus dans ces travaux et du nombre restreint des anomalies génétiques testées. Brièvement, les principales anomalies identifiées sont les suivantes :

- Augmentation de la prolifération cellulaire au niveau de l'épithélium glandulaire caractérisée par une augmentation de l'index de prolifération (évalué par immunomarquage au moyen d'un anticorps de type MIB1 ou Ki67) et/ou une extension du compartiment de prolifération (74-75).
- Anomalie de l'expression des protéines de régulation du cycle cellulaire, en particulier des protéines inhibitrices des kinases dépendantes des cyclines (CKI acronyme pour *Cyclin dependent Kinase Inhibitors*) p21 et p27, impliquées dans la régulation de la transition G1/S. La diminution de l'expression de ces protéines observée par certains auteurs dans la partie supérieure de l'épithélium cryptique pourrait rendre compte de l'extension du compartiment de prolifération (75).
- Mutations activatrices des oncogènes K-Ras et  $\beta$ Raf, responsables d'une activation constitutionnelle de la voie de signalisation Ras/Raf/MAP kinases. Des mutations de K-Ras ont en effet été identifiées dans un pourcentage variable (0 à 49%) de polypes hyperplasiques « typiques » ou « atypiques », notamment dans le contexte des polyposes hyperplasiques. (74-78). Dans le travail de Chan *et al.*, des mutations du gène  $\beta$ -raf ont également été identifiées dans 36% des polypes hyperplasiques testés (76). De telles mutations ont également été observées au niveau d'adénomes festonnés (76-77).

➤ Instabilité des microsatellites et anomalie d'expression des protéines de réparation des mésappariements de l'ADN (MLH-1, MSI-2, et MSH-6). Si une instabilité vraie des microsatellites (phénotype MSI-high) a été rarement observée au niveau des polypes hyperplasiques, certains auteurs ont rapporté un phénotype « MSI-low » dans un pourcentage variable de cas (2 à 29%). Un tel phénotype est caractérisé par l'apparition au niveau de l'ADN extrait des polypes hyperplasiques d'allèles variants, non présents au niveau de l'ADN germlinal, dans une faible proportion de loci microsatellites. Sa signification est incertaine. Hawkins *et al.* ont observé une perte d'expression de la protéine MLH-1 dans 26 des 35 polypes hyperplasiques synchrones de cancers colorectaux sporadiques de phénotype MSI, alors que cette protéine était normalement exprimée dans les polypes hyperplasiques synchrones de cancers colorectaux ne présentant pas d'instabilité des microsatellites (phénotype MSS, acronyme pour *MicroSatellite Stability*). De façon intéressante, une perte d'expression de MLH-1 était également observée dans 7 adénomes festonnés synchrones des cancers colorectaux avec instabilité des microsatellites (79). Ces données contrastent avec celles de Rijcken *et al.* dont le travail portait sur des 90 polypes hyperplasiques identifiés lors de coloscopie de dépistage réalisées chez des individus porteurs d'un syndrome HNPCC (80). L'expression des protéines MLH1, MSH2 et MSH6 était normale dans tous les cas.

➤ Anomalie de la méthylation des îlots CpG de l'ADN interférant avec l'expression de certains gènes. A partir de l'étude de la méthylation des îlots CpG de l'ADN au niveau de 5 loci (p27 ; hMLH-1, MINT1, MINT2 et MINT3), Chan *et al.* ont défini un phénotype CIMP (*CpG island methylator phenotype*) (-) (0 locus méthylé) ; CIMP-low (1 locus méthylé) et CIMP-high ( $\geq 2$  loci méthylés). Alors que les 16 polypes hyperplasiques « typiques » testés étaient de phénotype CIMP(-), un phénotype CIMP-high était observé dans 43% (44/102) des polypes hyperplasiques « atypiques » testés (polypose hyperplasique et/ou polypes hyperplasiques multiples et/ou polypes hyperplasiques de taille > 1 cm). Dans ce groupe, il n'y avait pas de mutation de K-Ras, ni de pertes d'hétérozygotie sur le bras court du chromosome 1. Un phénotype CIMP-high était identifié dans 6 des 19, soit 32% des adénomes et 4 des 9 (soit 44%) des adénocarcinomes testés en parallèle (81).

➤ Pertes d'hétérozygoties. Elles semblent globalement peu fréquentes et, en tout état de cause, beaucoup plus rares que dans les cancers colorectaux. En particulier, il n'a pas été identifié de pertes récurrentes au niveau des segments

chromosomiques 5q (porteur de locus du gène APC), 17p (porteur du locus du gène TP53), et 18q (porteur de locus du gène DCC). A ce titre, il est intéressant de noter qu'aucun des polypes hyperplasiques testés ne présentait de surexpression de la protéine p53 en immunohistochimie dans le travail de Rashid *et al.* (74) ce qui suggère que la mutation de p53 n'est pas impliquée dans la genèse de ces lésions. Ces mêmes auteurs ont observé une perte d'hétérozygotie au niveau du bras court du chromosome 1 (segment 1p) dans 21% des polypes hyperplasiques survenant dans un contexte de polypose hyperplasique. Cette observation n'a pas été confirmée par d'autres études (78,81).

➤ Anomalie de l'expression des protéines impliquées dans le contrôle de l'apoptose (Bcl-2 et Bax) (82).

**Au total**, de nombreuses anomalies génétiques associées aux polypes hyperplasiques ont été identifiées. Certaines d'entre elles sont également décrites dans les cancers colorectaux et dans des lésions dysplasiques, telles que les adénomes dentelés, ce qui suggère, conjointement à certaines observations cliniques, que certains polypes hyperplasiques pourraient effectivement avoir un potentiel de dégénérescence. De nombreuses incertitudes persistent néanmoins compte-tenu des limitations méthodologiques mentionnées ci-dessus. L'application à un nombre élevé de polypes hyperplasiques parfaitement bien caractérisés sur le plan phénotypique des techniques dites « à haut rendement » (puces à ADN ou puces à tissu), autorisant une analyse génétique extensive, permettra sans aucun doute à l'avenir de préciser les anomalies génétiques associées à ces lésions et d'avancer dans la compréhension de leur genèse et de leur potentiel évolutif.

## 2.4 Associations lésionnelles et observations cliniques

### 2.4.1 Associations lésionnelles des polypes hyperplasiques « typiques »

#### 2.4.1.1 Lésions synchrones

De nombreuses études ont tenté d'évaluer la prévalence des lésions néoplasiques coliques proximales (localisées en amont du recto-sigmoïde ou de l'angle colique

gauche) synchrones des polypes hyperplasiques distaux. Une attention particulière a été accordée aux lésions néoplasiques dites « avancées », (c'est-à-dire multiples et/ou de taille > 1 cm et/ou d'architecture partiellement ou exclusivement villeuse et/ou avec lésions de dysplasie de haut grade ou transformation carcinomateuse), les plus « significatives » sur le plan clinique. Il s'agit, plus précisément, de définir la valeur prédictive des polypes hyperplasiques distaux et des lésions distales d'une façon générale vis-à-vis du risque de lésions proximales. Cette question est en effet fondamentale à l'heure de l'évaluation de la rectosigmoïdoscopie (seule ou associée à la recherche d'un saignement occulte dans les selles) à titre de dépistage de masse des lésions néoplasiques colorectales pour définir, en fonction des données de cet examen, ceux des patients qui devront bénéficier d'une coloscopie totale.

Deux méta-analyses des études disponibles sur le sujet ont été publiées en 2003 (83-84).

Dans le travail de Dave *et al.*, 10 études étaient relatives à des examens endoscopiques de dépistage chez des individus asymptomatiques (rectosigmoïdoscopie suivie d'une coloscopie totale en cas de polypes distaux - 6 études - ou coloscopie totale systématique - 4 études) (83). Une lésion néoplasique proximale était identifiée chez 25% (IC95% : 21 - 29) des individus porteurs de polypes hyperplasiques distaux ; 36% (IC95% : 32 - 39) des individus porteurs d'adénome(s) distal(aux) et 16% (IC95% : 13 - 20) des individus sans polype distal. L'analyse poolée de 4 études comportant une coloscopie totale systématique ne retrouvait pas d'augmentation significative du risque de lésion néoplasique proximale chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques distaux par rapport aux individus sans polype [RR = 1,3; (IC95% : 0,9-1,8)]. Six études incluses dans la méta-analyse de Lewis *et al.* ont évalué, chez des sujets asymptomatiques soumis à une coloscopie de dépistage, la valeur prédictive des polypes hyperplasiques distaux vis-à-vis du risque de lésions néoplasiques (4 études) ou de lésions néoplasiques « avancées » (2 études) proximales (84). L'analyse poolée de ces études concluait à l'absence d'augmentation significative du risque de lésion néoplasique proximale [RR = 1,44 ; (IC95% : 0,79-2,62)] ni du risque de lésion néoplasique « avancée » proximale [RR = 1,44 ; (IC95% : 0,79-2,62)] chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques distaux. Il faut souligner néanmoins un certain degré d'hétérogénéité dans les résultats des études incluses dans cette méta-analyse. En particulier, dans la série de 1994 coloscopies de dépistage rapportée par Imperiale *et al.*, la

prévalence des lésions néoplasiques proximales « avancées » était de 1,5% chez les sujets indemnes de polype distal, alors qu'elle était de 4,0%, 7,1%, et 11,5 % respectivement chez les sujets porteurs de polypes hyperplasiques distaux, d'adénomes distaux et d'adénomes « avancés » distaux (38). Dans ce travail, le risque relatif de lésion néoplasique « avancée » proximale était significativement augmenté chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques par rapport aux sujets indemnes de polypes distaux après ajustement pour l'âge et le sexe [RR=2,6 ; (IC95% : 1,1-5,9) ; p< 0,05].

Les résultats d'études publiées plus récemment tendent à confirmer la conclusion des 2 méta-analyses :

➤ absence de valeur prédictive indépendante des polypes hyperplasiques distaux pour la présence d'adénomes proximaux dans l'étude multicentrique italienne SMAC (*Multicentric Study on Colorectal Adenomas*) [RR = 1,1 (IC95% : 0,8 - 1,5) ; p=0,64]. (3088 coloscopies « diagnostiques » ou de dépistage réalisées entre 1985 et 1992 dans 4 unités d'endoscopie chez des individus d'âge compris entre 18 et 69 ans) (85).

➤ prévalence des lésions néoplasiques proximales « avancées » identiques chez les individus porteurs de polype(s) hyperplasique(s) distal(aux) et chez les sujets porteurs d'un ou de plusieurs adénome(s) tubuleux distal(aux) de petite taille, inférieure à celle des individus porteurs d'adénomes distaux de taille  $\geq 10$  mm et/ou d'architecture vilieuse et/ou en dysplasie de haut grade dans l'étude américaine du PLCO (*Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial*). (3-5% versus 12-12%). (8802 sujets ayant eu une coloscopie totale en raison de l'identification de polypes à la rectosigmoïdoscopie de dépistage) (86).

➤ Absence de polypes hyperplasiques distaux chez les 56 sujets porteurs d'une lésion néoplasique « avancée » proximale dans une vaste étude espagnole (2210 coloscopies de dépistage consécutives réalisée chez des individus à risque moyen de cancer colorectal) (87).

➤ Absence de différence significative pour la fréquence des lésions néoplasiques proximales (p=0,09), ni pour la fréquence des lésions néoplasiques avancées proximales (p=0,96), entre un groupe de 198 sujets porteurs de polypes distaux de nature exclusivement hyperplasique et un groupe de 1638 sujets indemnes de polypes distaux dans l'étude de Lin *et al.* (2033 coloscopies réalisées pour des indications variées) (88).

#### 2.4.1.2 Lésions métachrones

Trois études rétrospectives, une étude prospective et une méta-analyse ont été identifiées sur ce thème .

Une première étude a été réalisée chez des patients porteurs de polypes hyperplasiques (n=56), d'adénomes (n=90) et indemnes de polypes (n=90) et ne présentant pas d'autres facteurs de risque personnel ou familial de cancer colorectal. Le risque d'adénomes métachrones chez les patients porteurs de polype(s) hyperplasique(s) était 2,4 fois supérieur au risque d'adénomes incidents chez les individus indemnes de polypes après un suivi moyen de 58 mois et un nombre comparable de contrôles endoscopiques (89). Une seconde étude a comparé les données des coloscopies de dépistage de 42 patients ayant un(des) polype(s) hyperplasique(s) identifié(s) à l'occasion d'une première coloscopie et de 362 « témoins », sans lésion identifiée lors de la coloscopie de sélection. L'analyse a été réalisée au terme d'un suivi médian de 4,3 ans. Elle permettait de conclure à une augmentation significative du risque d'adénomes métachrones chez les individus du premier groupe [RR = 2 ; IC 95% : (1,2-3,4)] (90). Il est à noter qu'il n'existait pas, dans ces deux études, d'analyse de sous-groupes définis par les caractéristiques précises des polypes hyperplasiques.

Le travail de Liljegren *et al.* a tenté de préciser rétrospectivement l'incidence des polypes hyperplasiques et des polypes adénomateux identifiés lors des coloscopies de dépistage réalisées chez des individus à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal. En effet, 108 sujets inclus dans cette étude étaient issus d'une famille avec un authentique syndrome HNPCC ; 127 avaient au moins 3 apparentés atteints d'un cancer colorectal diagnostiqués à plus de 50 ans et 64 avaient deux apparentés au premier degré atteints. En analyse multivariée, l'existence de polypes hyperplasique(s) lors de la première coloscopie de dépistage, un âge plus avancé au début du dépistage et la durée du suivi correspondaient à des facteurs prédictifs indépendants de survenue de polype(s) hyperplasique(s) métachrones. De même, l'existence de polypes adénomateux(s) lors de la première coloscopie de dépistage, un âge plus avancé au début du dépistage et la durée du suivi correspondaient à des

facteurs prédictifs indépendants de survenue de polype(s) adénomateux métachrones. **Il n’existait en revanche pas de différence pour la fréquence des polypes adénomateux incidents en fonction de l’existence ou non de polype(s) hyperplasique(s) à la première coloscopie de dépistage (91).**

Une étude prospective conduite chez 158 individus à risque moyen de cancer colorectal, dont 27 présentaient initialement un(des) polype(s) hyperplasique(s), n’a pas retrouvé d’association entre la présence initiale de polype(s) hyperplasique(s) et la survenue ultérieure d’adénomes lors du contrôle coloscopique réalisé après un délai médian de 66 mois (92).

Enfin, un travail de 1999 publié dans la revue *Lancet* (43) s’est intéressé au risque de survenue d’adénome et de polype hyperplasique à 3 ans chez les patients présentant initialement un ou plusieurs polypes hyperplasiques à travers l’analyse « poolée » de deux études. Ces deux essais multicentriques randomisés (41-42) testaient comme agent de prévention dans la récurrence des adénomes, respectivement la prise d’agents anti-oxydants (beta-carotène, vitamine C et vitamine E) et la prise de calcium. Un adénome devait avoir été découvert chez tous les patients dans les trois mois précédant l’inclusion puis une coloscopie de surveillance était pratiquée à 1 an puis 3 ans. Les résultats apparaissent dans le tableau suivant :

**Tableau V** : résultats de l’étude de la méta-analyse de Bensen *et al.*

<b>Statut lors de la coloscopie à 1 an</b>	<b>N</b>	<b>PH à 3 ans</b>	<b>Odds ratio (IC % 95)</b>	<b>Adénomes à 3 ans</b>	<b>Odds ratio</b>
Pas de polypes	929	137	1	262	1
<b>PH seuls</b>	<b>158</b>	<b>73</b>	<b>3,67</b> (2,54-5,31)	52	1,06(0,73-1,53)
<b>Adénomes seuls</b>	<b>360</b>	45	0,81(0,56-1,17)	<b>171</b>	<b>2,08</b> (1,60-2,70)
<u>Nombre de PH</u>					
1	198		3,67(2,62-5,14)		1,21(0,87-1,68)
≥ 2	96		6,91(4,38-10,88)		1,44(0,92-2,27)

Cette étude montre donc que la présence d'un polype hyperplasique augmente le risque de développer un ou plusieurs polypes hyperplasiques 2 ans plus tard ( $p < 0,001$ ). De même la présence d'un adénome à la première coloscopie augmente le risque de survenue d'adénome à 2 ans ( $p < 0,001$ ). En revanche, le fait d'avoir un polype hyperplasique n'augmente pas le risque de survenue d'adénome à 2 ans de même qu'avoir un adénome n'augmente pas le risque de survenue de polype hyperplasique. Les patients présentant des polypes multiples ont par ailleurs plus de risque de survenue de polypes du même type. Toutefois ces deux études étaient réalisées chez des patients à risque d'adénomes et les résultats ne peuvent être transposés à la population à risque moyen de cancer colorectal.

**En définitive**, il n'est pas possible de conclure de façon définitive à l'existence d'une augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales synchrones ou métachrones chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques en général. En tout état de cause, si une telle augmentation existe, elle est de faible amplitude ce qui rend compte des conclusions parfois contradictoires des études actuellement disponibles.

#### **2.4.2 Associations lésionnelles des polypes hyperplasiques « atypiques »**

Les données disponibles concernant spécifiquement les associations lésionnelles des polypes hyperplasiques « atypiques » (hors polyposes hyperplasiques) sont rares. Plusieurs études ont néanmoins tenté d'investiguer ce point. Ainsi, le travail de Vaziri *et al.* s'est concentré sur la « signification » des polypes hyperplasiques de grande taille ( $> 1$  cm) à partir des données de coloscopies de dépistage consécutives réalisées chez 1988 individus. Un polype hyperplasique supracentimétrique était identifié chez 39 sujets, soit 1,97% de population de l'étude ; 16 d'entre eux (41%) étaient localisés en amont de l'angle colique gauche. La prévalence des lésions néoplasiques coliques proximales « avancées » (c'est-à-dire de taille  $> 1$  cm et/ou d'architecture exclusivement ou partiellement villose et/ou avec lésions de dysplasie de haut grade ou adénocarcinomateuses et/ou de nombre  $\geq 3$ ) était significativement plus élevée chez les sujets avec polype hyperplasique

supracentimétrique proximal que chez les sujets sans polype hyperplasique [RR = 6,3 ; (IC95% : 1,73-22,7) ; p=0,019] ; en revanche, il n'y avait pas de différence pour la fréquence des lésions néoplasiques « avancées » proximales entre les patients porteurs de gros polypes hyperplasiques distaux ou les patients porteurs de petits polypes hyperplasiques et les patients sans polype hyperplasique (21).

Khvatyuk *et al.* ont comparé la prévalence des adénomes colorectaux « avancés » (taille > 1 cm et/ou nombre  $\geq$  3 et/ou en dysplasie de haut grade et/ou d'architecture villeuse ou tubulo-villeuse) chez les 2547 sujets inclus dans la *National Polyp Study* en fonction de l'existence ou non de polypes hyperplasiques et des caractéristiques de ceux-ci (22). Il s'agit donc d'une population d'individus avec polype(s) adénomateux. Au moins un polype hyperplasique était associé au(x) polypes adénomateux chez 279 individus de cette cohorte, soit 11% de l'effectif total. Parmi ceux-ci, 35 (13%) avaient des polypes hyperplasiques multiples ( $\geq$  3) (groupe1) ; 91 (33%) avaient au moins un polype hyperplasique localisé en amont du côlon sigmoïde (groupe 2); 36 (13%) avaient au moins un polype hyperplasique de taille  $\geq$  1 (groupe 3). La prévalence des adénomes avancés synchrones (indépendamment de leur localisation sur cadre colique ou au niveau du rectum) n'était pas significativement augmentée chez les individus des groupes 1 et 2, de même que chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques ne répondant pas aux caractéristiques précédentes. En revanche, la prévalence des adénomes avancés et celle des adénomes de taille > 1 cm étaient significativement plus élevées chez les individus porteurs de polypes hyperplasiques de taille  $\geq$  1 cm par rapport aux individus avec polypes hyperplasiques infracentimétriques [64% *versus* 46% (p=0,046) et 56% *versus* 29% (p=0,002) respectivement]. La prévalence des polypes adénomateux multiples ( $\geq$  3), et/ou en dysplasie de haut grade et/ou d'architecture villeuse ou tubulo-villeuse n'était pas augmentée significativement chez les individus de ce groupe. La conclusion des auteurs était que les polypes hyperplasiques de taille > 1 cm devaient faire l'objet d'une attention particulière et être considérés comme « à haut risque » ou comme marqueurs d'un risque particulier lésions néoplasiques avancées.

Dans l'étude multicentrique italienne SMAC mentionnée ci-dessus, alors que le nombre des polypes hyperplasiques, leur taille et leur localisation étaient associés à une augmentation du risque d'adénome proximal synchrone en analyse univariée,

aucun de ces paramètres ne conservait de valeur prédictive indépendante en analyse multivariée (85).

Concernant plus spécifiquement les polypes hyperplasiques proximaux, une étude parue en 2002 s'est intéressée à 51 polypes hyperplasiques du côlon proximal de plus de 5 mm [8,4 mm en moyenne ; (min-max =5-20 mm)]. Les polypes hyperplasiques étaient prélevés chez 37 patients avec des sections multiples (tous les mm). Il était retrouvé des lésions de type adénome dans 4% des cas (93).

**En définitive**, ces données suggèrent que les polypes hyperplasiques correspondent à des lésions hétérogènes, et qu'il convient d'individualiser, au sein de cet ensemble, un sous-groupe de lésions « atypiques », vraisemblablement associées à une augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales. Il s'agit notamment des polypes hyperplasiques de grande taille, supracentimétriques, particulièrement lorsqu'ils sont de localisation colique proximale.

Le cas particulier des polyposes hyperplasiques a été envisagé précédemment et la fréquence des lésions néoplasiques colorectales (adénomes et adénocarcinome) dans ce contexte a été soulignée.

### **2.4.3 Observations cliniques et anatomopathologiques**

Les raisons de l'augmentation du risque de lésions néoplasiques colorectales chez les sujets porteurs de polypes hyperplasiques « atypiques » sont mal connues. Cette situation pourrait être le simple reflet de l'exposition à des facteurs de risque communs, notamment environnementaux, les lésions hyperplasiques n'étant, dans une telle situation, qu'un « marqueur » de risque accru. Certaines observations cliniques et anatomopathologiques suggèrent néanmoins la possibilité d'un potentiel de dégénérescence propre des lésions hyperplasiques atypiques. Ainsi, la fréquence des foyers dysplasiques au sein des polypes hyperplasiques de grande taille avait été rapportée par Frazin *et al.* dès 1984 (9). Très récemment, Kudo *et al.* ont rapporté, dans un numéro de la revue *Endoscopy*, un cas d'adénocarcinome colique invasif (stade pT2) développé au sein d'un polype hyperplasique plan de 3,5 cm de grand axe, localisé au niveau du côlon droit, chez un homme de 68 ans (94). L'adénocarcinome était entièrement circonscrit par des lésions hyperplasiques, sans

interposition de remaniements adénomateux. Au total, 10 observations de cancers coliques développés au sein de polypes hyperplasiques ont été rapportées dans la littérature. Les caractéristiques démographiques et les données anatomocliniques relatives à ces observations sont rapportées dans le tableau suivant adapté de la publication de Kudo *et al.* Il est important de noter que ces polypes hyperplasiques « dégénérés » étaient localisés en amont du côlon sigmoïde dans tous les cas et que 9 d'entre eux avaient une taille supérieure à 10 mm. Enfin, les lésions d'adénome dentelé étaient identifiées dans 4 cas évoquant la possibilité d'une séquence polype hyperplasique/adénome dentelé/adénocarcinome ; dans les 6 autres cas, aucune structure adénomateuse n'était identifiable, ce qui évoque soit une transformation « *de novo* » du polype hyperplasique, soit une dégénérescence d'une lésion adénomateuse associée, secondairement détruite par la prolifération tumorale maligne.

**Tableau VI :** Caractéristiques démographiques et données anatomocliniques de 10 polypes hyperplasiques « dégénérés », d'après Kudo *et al.* (94).

<b>Age moyen</b> [extrêmes] (ans)	<b>67,8 [45,0 – 81,0]</b>
<b>Sexe</b> Hommes/Femmes	<b>7 / 3</b>
<b>Localisation de la lésion</b>	
Côlon droit	<b>7</b>
Côlon transverse	<b>2</b>
Côlon gauche	<b>1</b>
<b>Aspect macroscopique de la lésion*</b>	
Pédiculée	<b>1</b>
Séssile	<b>4</b>
Déprimée	<b>4</b>
<b>Degré d'infiltration pariétale*</b>	
Lésion intramuqueuse	<b>3</b>
Envahissement de la sous-muqueuse	<b>4</b>
Envahissement de la musculature	<b>2</b>
<b>Coexistence de lésions adéomateuses</b>	
Oui	<b>6</b>
Non	<b>4</b>

\* information manquante dans 1 cas.

La fréquence des cancers coliques survenant dans le cadre des polyposes hyperplasiques a été soulignée dans la première partie de ce chapitre (27,28). Ces derniers peuvent résulter de la transformation adénocarcinomeuse de polypes adénomateux (« classiques » ou dentelés) associés aux polypes hyperplasiques. Koide *et al.* ont néanmoins rapporté une observation voisine de celle de Kudo *et al.*, décrite plus haut en dehors du contexte de polypose hyperplasique. En effet, chez une femme de 66 ans porteuse d'une polypose hyperplasique ont été identifiés successivement, un polype hyperplasique de 10 mm de diamètre du côlon droit associé à un petit foyer d'adénocarcinome intramuqueux, puis un adénocarcinome invasif de stade pT2 développé au sein d'un polype hyperplasique de 28 mm de grand axe et de localisation colique droite, sans lésion adénomateuse associée.

L'existence d'une séquence polype hyperplasique / adénome / adénocarcinome est également suggérée par plusieurs observations de tumeurs malignes coliques survenant chez des malades porteurs d'un syndrome de Cronkhite-Canada [syndrome rare associant une polypose gastrointestinale à des anomalies cutanéomuqueuses (95)] et associant à l'adénocarcinome une composante adénomateuse et une composante hyperplasique, ainsi que par l'existence, à proximité de ces tumeurs, de fréquents polypes mixtes ou composites, adénomateux et hyperplasiques (96).

## DEUXIEME PARTIE : NOTRE ETUDE

### 1. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Les objectifs de cette étude sont :

- d'étudier la prévalence des polypes hyperplasiques atypiques
- de décrire leurs caractéristiques ainsi que celles de la population sélectionnée
- de rechercher des corrélations entre les paramètres « taille », « localisation » et « nombre »
- d'étudier l'association éventuelle de ces polypes hyperplasiques atypiques à des lésions néoplasiques colorectales synchrones.

### 2. PATIENTS ET METHODES

Notre travail a consisté dans un premier temps à identifier l'ensemble des compte rendus d'examen anatomopathologique faisant mention de polype(s) hyperplasique(s) colorectaux dans le département de Loire-Atlantique pour l'année 2001. Nous avons secondairement sélectionné, au sein de ces compte rendus, ceux d'entre eux dont le(s) polype(s) hyperplasique(s) pouvaient être considérés comme « atypiques » sur la base des critères de sélection mentionnés ci-dessous.

## 2.1 Critères de sélection

Les deux critères de sélection des polypes hyperplasiques atypiques étaient les suivants :

- Polypes hyperplasiques de localisation colique, quelque soit leur taille et leur nombre  
**et/ou**
- Polypes hyperplasiques de localisation rectale et de grande taille ( > 0,4 mm -évaluation histologique- ou > 0,8mm -évaluation endoscopique), quelque soit leur nombre

Nous avons donc exclu, grâce à ces deux critères de sélection, les polypes hyperplasiques rectaux de petite taille, uniques ou multiples, qui correspondent à la présentation endoscopique habituelle de ces lésions et sont considérés comme des polypes hyperplasiques « typiques », à priori dénués de potentiel de dégénérescence et non associés à une augmentation du risque de lésion(s) néoplasique(s) colorectale(s) (cf introduction).

Ont également été exclus les compte rendus ne précisant pas la localisation des polypes hyperplasiques identifiés, ainsi que ceux correspondant à des individus non domiciliés en Loire-Atlantique.

## 2.2 Recueil des données

Dans un souci d'exhaustivité, notre travail a porté sur l'ensemble des laboratoires d'anatomopathologie publiques et privés du département de Loire-Atlantique. Nous avons désigné les laboratoires de la manière suivante :

- Laboratoire CHU Nantes
- Laboratoire privé nantais N°1

- Laboratoire privé nantais N°2
- Laboratoire privé nantais N°3
- Laboratoire CH Saint-Nazaire

Le code ADICAP (« Association pour le Développement de l'Informatique en Cytologie et Anatomie Pathologiques ») est un code unanimement utilisé dans les différents laboratoires d'anatomie pathologique et permettant de classer toutes les pièces histologiques analysées. Le code ADICAP correspondant à l'item « polype hyperplasique » a été utilisé dans chaque laboratoire afin d'accéder à l'ensemble des compte rendus mentionnant un ou plusieurs polypes hyperplasiques colorectaux en 2001 (*sélection n°1*).

Pour l'ensemble des compte rendus identifiés, les caractéristiques du(des) polype(s) hyperplasique(s) ont été étudiées afin de ne retenir finalement que les polypes hyperplasiques « atypiques », c'est-à-dire répondant aux critères de sélection définis ci-dessus (*sélection n°2*). Les données suivantes ont ensuite été « extraites » des compte rendus sélectionnés :

- données démographiques : Sexe, Date de naissance.
- caractéristiques de la (des) lésion(s) « index » : taille ( < 5 mm ; 5 à 9 mm ; ≥ 10 mm) ; localisation sur le cadre colique (caecum ; côlon droit ; côlon transverse ; côlon gauche ; côlon sigmoïde) ou au niveau du rectum ; nombre.
- lésions colorectales associées : adénocarcinomes (avec précision, le cas échéant, de la localisation et des caractéristiques histologiques), adénomes « classiques », adénomes festonnés et polypes mixtes (avec précision, le cas échéant, du nombre, de la localisation, de la taille et des caractéristiques histologiques - degré de dysplasie épithéliale et des caractéristiques histologiques - de ces polypes).

La saisie des données s'est réalisée sur une base de données créée à partir du logiciel « *File maker pro* ». Il s'agit d'un système de données « relationnel » permettant le traitement des données de façon semi-automatisée et la réalisation de requêtes complexes sur mesure.

### 2.3 Analyse statistique

Un « regroupement » des segments coliques a été réalisé pour les analyses impliquant le paramètre « localisation ». A ce titre, le terme « côlon proximal » désigne le segment colique localisé en amont de l'angle splénique, c'est-à-dire l'ensemble côlon transverse – côlon droit et caecum ; le terme « côlon distal » désigne le segment colique compris entre le rectum et l'angle splénique, c'est-à-dire l'ensemble côlon sigmoïde et côlon gauche. Par « localisation distale », on entend toute localisation en aval de l'angle splénique, c'est-à-dire l'ensemble côlon distal et rectum.

L'analyse statistique ne pouvait pas être réalisée sur des groupes de patients présentant « au moins » telle ou telle caractéristique (par exemple : comparer les associations lésionnelles des patients ayant au moins un polype proximal *versus* ceux ayant au moins un polype distal), les patients se « chevauchent ». Des groupes de patients présentant « exclusivement » une ou plusieurs caractéristiques ont dû être constitués afin que les groupes ne se « chevauchent » pas et qu'un test statistique soit possible.

La comparaison des associations lésionnelles en fonction des caractéristiques des polypes hyperplasiques atypiques (lésions « index ») a été réalisée au moyen de tests du chi-2 ou de tests de Fisher en fonction de la taille des effectifs. Dans cette analyse, le terme de « lésions néoplasiques colorectales » désigne l'ensemble des adénomes « classiques » et des adénocarcinomes ; le terme « toute lésion » correspond à l'ensemble « lésions néoplasiques » - adénomes festonnés et polypes mixtes.

En ce qui concerne l'évaluation et la comparaison des données démographiques (âge et sexe), les méthodes suivantes ont été utilisées :

*pour l'âge* : les moyennes et les écarts-type ont été calculés dans chacun des groupes soumis à comparaison. Lorsque la comparaison des moyennes entre les groupes était possible (c'est à dire lorsque les groupes ne se « chevauchaient » pas), un test de Student a été utilisé.

*pour le sexe* : les effectifs et pourcentages de chaque groupe ont été calculés. Lorsque la comparaison des pourcentages entre les groupes était possible (c'est à dire lorsque les groupes ne se « chevauchaient » pas), un test de Chi-2 ou un test de Fisher (si les effectifs étaient faibles) ont été utilisés.

### 3. Résultats

#### 3.1 Caractéristiques des patients sélectionnés et de leurs polypes hyperplasiques

##### 3.1.1 Sélection des patients

Tous les laboratoires d'anatomopathologie du département de Loire-Atlantique ont accepté de participer à l'étude à l'exception d'un laboratoire privé nazairien, ne comportant qu'un seul praticien et ayant un faible volume d'activité. Au total, **2557 compte rendus** mentionnant l'existence d'au moins un polype hyperplasique et correspondant à des individus domiciliés dans le département ont été identifiés. L'étude systématique des caractéristiques des polypes hyperplasiques rapportées sur ces compte rendus, nous a finalement conduits à en exclure 557, soit 21,7%. Il s'agissait de compte rendus correspondant à des polypes hyperplasiques ne validant pas les critères de sélection définis précédemment ou ne faisant pas mention de leur localisation. Le détail du nombre de compte rendus exclus et sélectionnés dans les différents centres est rapporté dans le tableau I.

**Tableau I :** Compte rendus exclus et sélectionnés pour chaque centre

Centre	Nombre de Compte-rendus			
	Identifiés	Exclus pour non éligibilité	Exclus pour information insuffisante	Sélectionnés
CHU Nantes	91	32	2	57
Labo Nantes N°1	286	72	7	207
Labo Nantes N°2	112	37	0	75
Labo Nantes N°3	2025	343	50	1632
CH St-Nazaire	43	11	0	32
<b>Total</b>	<b>2557</b>	<b>495</b>	<b>59</b>	<b>2003</b>

On observe que le pourcentage de compte rendus exclus varie de 19,4% à 37,4% en fonction des centres. Au total, 19,4% des compte rendus ont été exclus pour inéligibilité des polypes hyperplasiques décrits ; 2,3% par défaut d'information concernant la localisation colique ou rectale du (des) polype(s) hyperplasique(s).

Les 2003 compte rendus finalement sélectionnés représentent notre « matériel d'étude ». La majorité d'entre eux (1632, soit 81,5%) sont issus d'un seul laboratoire privé (intitulé laboratoire N°3), qui comporte plus de 10 médecins anatomopathologistes et correspond à l'un des plus gros centres privés de France.

Les 2003 individus correspondant, se répartissent en 910 femmes (soit 45% de l'effectif) et 1093 hommes (soit 55% de l'effectif). L'âge moyen est de 56,9 ans (+/- 12 ans) et il varie entre 17 et 100 ans. Certains individus présentant plusieurs polypes hyperplasiques, le nombre total de polypes hyperplasiques identifiés dans les 2003 compte rendus sélectionnés est de **3136**.

### 3.1.2 Localisation des polypes hyperplasiques des patients sélectionnés

La distribution des 3136 polypes hyperplasiques sur le cadre colique et au niveau du rectum est indiquée dans le tableau II :

**Tableau II** : Répartition des polypes hyperplasiques

Localisation	Nombre de polypes hyperplasiques	Pourcentage des 3136 polypes
<b>Rectum*</b>	<b>279</b>	<b>8,9</b>
Côlon sigmoïde	1537	49
Côlon gauche	405	12,9
<b>Côlon distal</b>	<b>1942</b>	<b>61,9</b>
Côlon transverse	265	8,4
Côlon droit	439	14
Caecum	211	6,8
<b>Côlon proximal</b>	<b>915</b>	<b>29,2</b>

\*tous ces polypes rectaux ont, par définition, une taille >4 mm

Trente-sept pourcent des patients sélectionnés présentent au moins un polype hyperplasique du côlon proximal et 67% au moins un polype dans le côlon distal :

**Tableau III** : Effectif des patients selon la localisation de leur(s) polype(s)

	<b>Effectif</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>PH Côlon proximal</b>		
Aucun	1262	(63)
Au moins 1	<b>741</b>	<b>(37)</b>
<b>PH côlon distal</b>		
Aucun	651	(33)
Au moins 1	<b>1352</b>	<b>(67)</b>

*NB* : Si l'on intègre à cette analyse les 495 individus porteurs de polypes rectaux inéligibles, 29,7% (741/2498) des individus présentent au moins un polype hyperplasique proximal.

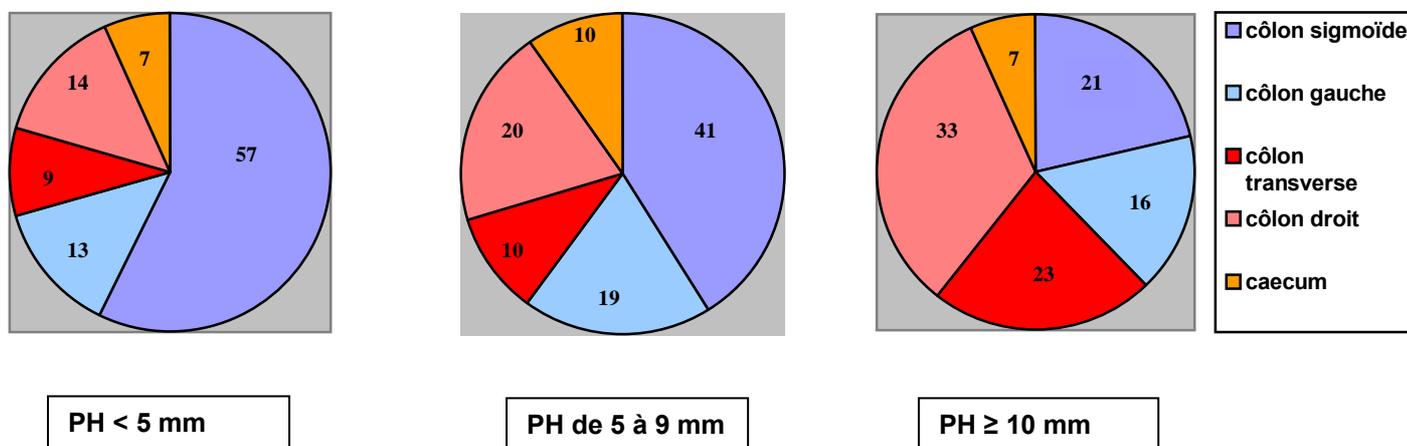
### 3.1.3 Taille des polypes hyperplasiques

**Tableau IV** : Nombre de polypes hyperplasiques en fonction de leur taille

Taille des polypes hyperplasiques coliques	Nombre de polypes hyperplasiques	Pourcentage des 2857 polypes
< 5 mm	2388	83,6
5-9 mm	383	13,4
≥ 10 mm	61	2,1
Valeur manquante	25	0,9
<b>Total</b>	<b>2857</b>	<b>100</b>

Ce tableau concerne exclusivement les polypes de localisation colique et ne prend donc pas en compte les 279 polypes hyperplasiques rectaux sélectionnés (taille > 4 mm). Parmi ces derniers, 6 sont de taille ≥ 10 mm (soit 2,15% des polypes rectaux sélectionnés et 9,8% de tous les polypes de taille ≥ 10 mm).

La figure 1 indique la répartition des polypes hyperplasiques sur le cadre colique en fonction de leur taille (les pourcentages figurent dans les aires correspondantes) :



**Figure 1** : Répartition des polypes hyperplasiques selon leur taille

Les aires rouges et orangées correspondent au côlon proximal ; les aires bleues au côlon distal. On observe que la majorité des polypes hyperplasiques de petite taille (< 5 mm) sont localisés au niveau du côlon distal (70%) et que la répartition se modifie à la faveur du côlon proximal pour les polypes hyperplasiques de grande taille. Ainsi, 63% des polypes hyperplasiques de taille  $\geq 10$  mm sont de localisation colique proximale.

Si l'on s'intéresse au nombre de patients présentant au moins un polype hyperplasique de taille soit < 5 mm, soit comprise entre 5 et 9 mm, soit  $\geq 10$  mm, on obtient le tableau V.

**Tableau V** : Nombre de patients selon la taille de leur(s) polype(s) hyperplasique(s)

	Effectif (n)	Pourcentage des 2003 patients (%)
Au moins 1 PH $\geq 10$ mm	43	(2)
Au moins 1 PH compris entre 5 et 9 mm	415	(21)
Au moins 1 PH de 5 mm et plus	449	(22)
Au moins 1 PH < 5 mm	1667	(83)

*NB* :Si l'on intègre à cette analyse, les 495 individus porteurs de polypes rectaux inéligibles (soit un total de 2498 patients), les patients ayant au moins 1 polype de taille  $\geq 10$  mm représentent 1,72% (43/2498) de l'effectif ; ceux ayant au moins 1 polype hyperplasique de taille comprise entre 5 et 9 mm, 16,6% de cet effectif (415/2498).

### 3.1.4 Nombre de polypes hyperplasiques par patient

Les données de l'analyse du nombre de polype(s) hyperplasique(s) identifié(s) par patient au sein de notre population de 2003 individus sont représentées dans le tableau VI :

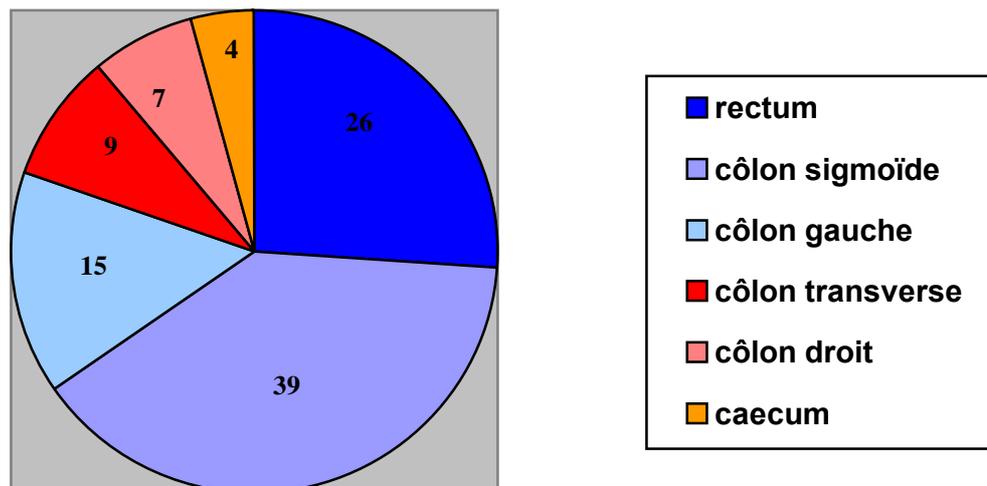
**Tableau VI** : Nombre de polypes hyperplasiques par patient

Nombre de PH par patient	Effectif (n)	Pourcentage des 2003 patients (%)
1	1372	(68)
$\geq 2$	631	(32)
1 à 4	1959	(98)
5 à 9	37	(2)
10 à 49	6	(0,3)
$\geq 50$	1	(0,1)
$\geq 5$	44	(2,2)

*NB* : Si l'on intègre à cette analyse, les 495 individus porteurs de polypes rectaux inéligibles (soit un total de 2498) patients), les patients présentant un nombre de polypes hyperplasiques  $\geq 5$  représentent 1,76% de l'effectif (44/2598).

#### *Relation « multiplicité » et localisation :*

Chez les patients présentant  $\geq 5$  polypes hyperplasiques, on comptabilise au total 389 polypes hyperplasiques qui se répartissent de la façon suivante sur le cadre colique et le rectum (les pourcentages figurent dans les aires correspondantes) (figure 2) :



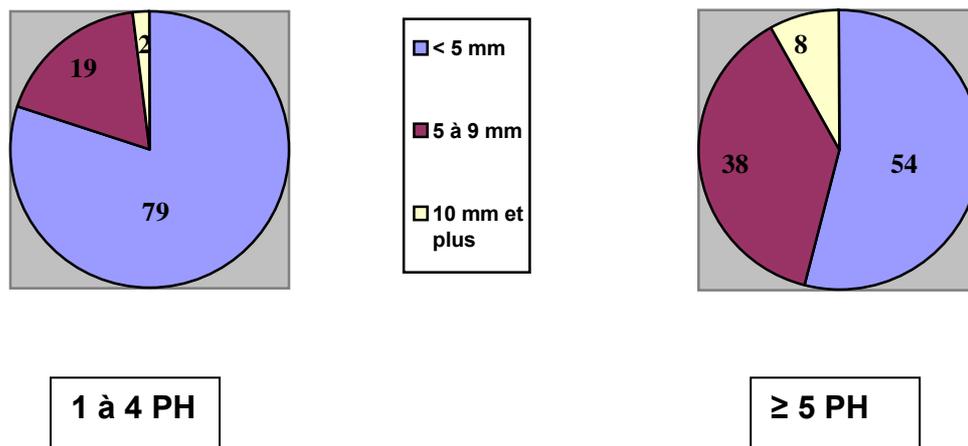
**Figure 2** : Répartition des polypes hyperplasiques en cas de nombre de polypes  $\geq 5$

Il apparaît donc que la majorité des polypes hyperplasiques de ces patients (80,4%) siège dans le côlon distal et le rectum.

Par ailleurs, on note que 3% seulement des 741 patients présentant au moins un polype hyperplasique du côlon proximal ont un nombre de polypes  $\geq 5$  alors que 62% d'entre eux n'ont qu'un seul polype. Ceci renforce les données ci-dessus qui tendent à montrer que les polypes hyperplasiques multiples siègent préférentiellement dans le côlon distal.

#### *Relation « multiplicité » et taille des PH :*

La comparaison des tailles des 2065 polypes hyperplasiques des patients présentant de 1 à 4 polypes et des 60 polypes des patients présentant 5 polypes et plus apparaît ci-dessous (figure 3) :



**Figure 3** : Taille des polypes en fonction du nombre de polypes par patient

Ces données suggèrent qu'il existe une possible relation entre le caractère multiple des polypes hyperplasiques et une grande taille. Ces résultats sont toutefois à nuancer car 2% seulement des patients ayant un polype hyperplasique de plus de 5 mm présentent plus de 10 polypes et 94% des patients présentant au moins un polype hyperplasique de taille comprise entre 5 à 9 mm ont entre 1 et 4 polypes. Malheureusement, compte-tenu du « chevauchement » des groupes de patients, il n'est pas possible de valider cette donnée par un test statistique.

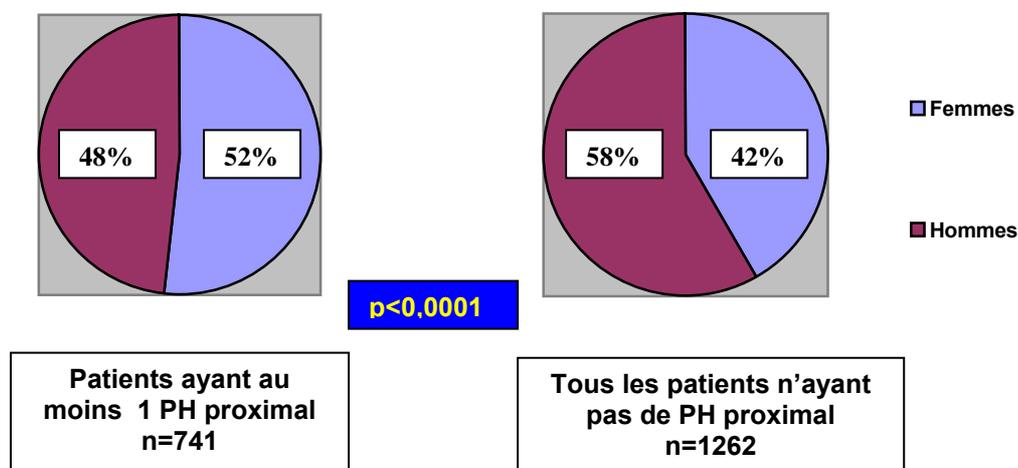
A l'issue de ce premier chapitre descriptif, il apparaît que :

- Les polypes hyperplasiques proximaux ne sont pas rares. Ils représentent 29% des polypes hyperplasiques identifiés dans notre étude.
- Les polypes hyperplasiques de grande taille sont rares et sont localisés préférentiellement au niveau du côlon proximal.
- Les polypes hyperplasiques multiples sont rares et siègent préférentiellement dans le côlon distal.
- Il semble exister un lien entre la taille et la multiplicité des polypes hyperplasiques.

## 3.2 Relations entre les données démographiques et les caractéristiques des polypes hyperplasiques

### 3.2.1 Données démographiques et localisation des polypes hyperplasiques

La répartition par sexe des individus sélectionnés en fonction de l'existence ou non d'au moins un polype hyperplasique proximal est représentée dans la figure 4 :



**Figure 4 :** Pourcentage d'hommes et de femmes chez les patients avec et sans polype hyperplasique proximal.

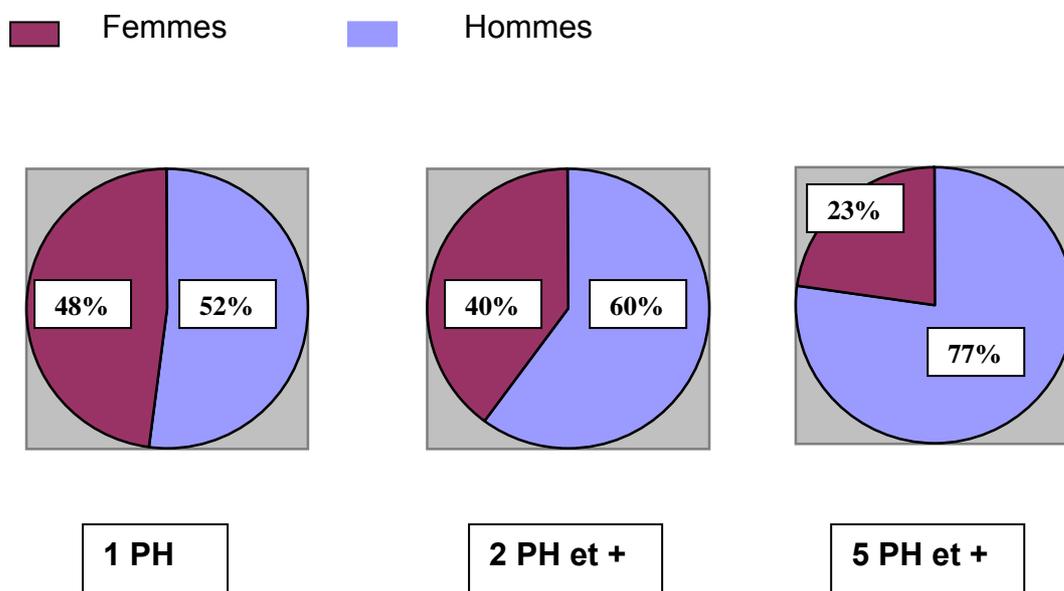
Le pourcentage de femmes dans notre population ayant au moins un polype hyperplasique proximal est significativement plus élevé que le pourcentage d'hommes (42% *versus* 33% respectivement ;  $p < 0,0001$ ). L'âge moyen des individus ayant au moins 1 polype hyperplasique du côlon proximal n'est pas significativement différent de celui des individus sans polype hyperplasique proximal (57,5 ans *versus* 56,5 ans respectivement ;  $p = 0,054$ ).

La comparaison des individus ayant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) proximal(aux) ( $n = 545$ ) aux individus ayant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) distal(aux) ( $n = 1156$ ) permet de constater que l'âge moyen est plus élevé chez ceux ayant uniquement des polypes proximaux que chez ceux ayant uniquement des polypes distaux (57,8 ans *versus* 56,3

respectivement ;  $p=0,015$ ). Confortant le résultat précédent, il apparaît également que les femmes ont davantage de polypes hyperplasiques proximaux que les hommes (38% *versus* 27% respectivement ;  $p<0,0001$ ).

### 3.2.2 Données démographiques et nombre de polypes hyperplasiques

L'étude comparative de l'âge et du sexe des individus porteurs d'un seul polype hyperplasique ( $n= 1372$ ) ou de polypes multiples ( $n \geq 2 : 631$  cas ;  $n \geq 5 : 44$  cas) indique que le nombre de polypes par patient est significativement différent selon le sexe (figure 5) :



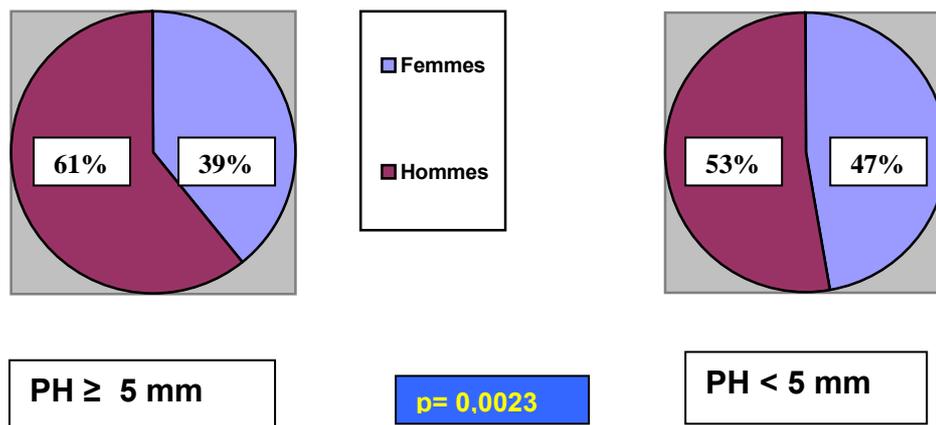
**Figure 5** : Pourcentage d'hommes et de femmes en fonction du nombre de polypes

En effet, les hommes ont plus de polypes hyperplasiques multiples que les femmes (35 % ont 2 polypes ou plus contre 28 % chez les femmes ;  $p=0,0008$  et 3,1 % ont 5 polypes ou plus chez les hommes contre 1,1 % chez les femmes ;  $p=0,0022$ ). En ce qui concerne l'âge, il n'existe pas de différence significative en fonction du nombre de polypes hyperplasiques.

### 3.2.3 Données démographiques et taille des polypes hyperplasiques

On ne retrouve pas de différence pour l'âge ni le sexe entre les patients présentant au moins un polype hyperplasique de taille  $\geq 10$  mm et les autres. En revanche, chez ceux ayant un polype du côlon proximal de taille  $\geq 10$  mm ( $n= 24$ ), l'âge moyen est significativement plus élevé que chez les autres (61,8 ans *versus* 56,8 ans respectivement ;  $p=0,0437$ ).

La comparaison de sexe chez les patients ayant au moins un polype hyperplasique de taille  $\geq 5$  mm ( $n=452$ ) et chez les autres ( $n= 1551$ ) donne les résultats suivants (figure 6) :



**Figure 6** : Pourcentage d'hommes et de femmes selon la taille des polypes

Le pourcentage des hommes de notre population ayant au moins un polype hyperplasique de taille  $\geq 5$  mm est significativement plus élevé que le pourcentage de femmes porteuses d'au moins une lésion de ce type (25% *versus* 12% respectivement ;  $p=0,002$ ). L'âge moyen des individus ayant au moins 1 polype hyperplasique de taille  $\geq 5$  mm n'est pas significativement différent de celui des individus sans polype hyperplasique de ce type (57,1 ans *versus* 56,8 ans respectivement ;  $p=0,56$ )

A l'issue de cette analyse des données démographiques, il apparaît que :

- Les patients présentant des polypes hyperplasiques du côlon proximal sont majoritairement des femmes ( $p < 0,0001$ ).
- Les patients présentant des polypes multiples ( $n \geq 5$ ) sont majoritairement des hommes ( $p = 0,0022$ ).
- Les patients présentant des polypes de taille  $\geq 5$  mm sont majoritairement des hommes ( $p = 0,0023$ ).
- Les patients présentant un polype de taille  $\geq 10$  mm du côlon proximal sont majoritairement des hommes et sont plus âgés ( $p = 0,0437$ ).

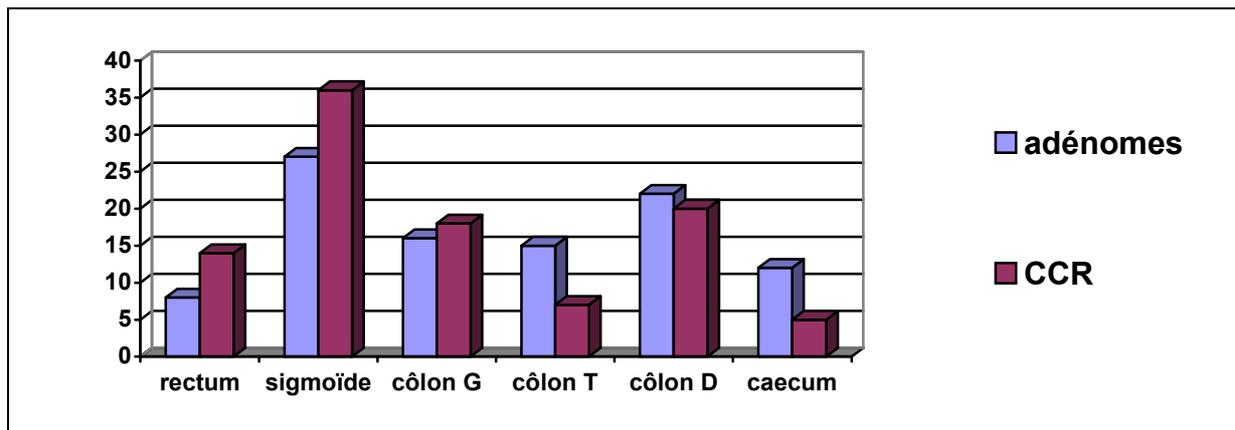
### 3.3 *Corrélation avec les lésions associées*

#### 3.3.1 **Description des lésions associées**

Un ou plusieurs polypes adénomateux a(ont) été retrouvé(s) chez 596 patients (29,8%) et un adénocarcinome chez 45 patients (2,2%). Sept patients (0,35%) avaient un adénome festonné et 12 patients (0,6%) un polype mixte. Chez 24 sujets (1,2%) ont été retrouvés à la fois un adénocarcinome et un ou plusieurs polypes adénomateux. En revanche, aucun patient ne présentait d'association adénocarcinome-adénome festonné ni adénocarcinome-polype mixte.

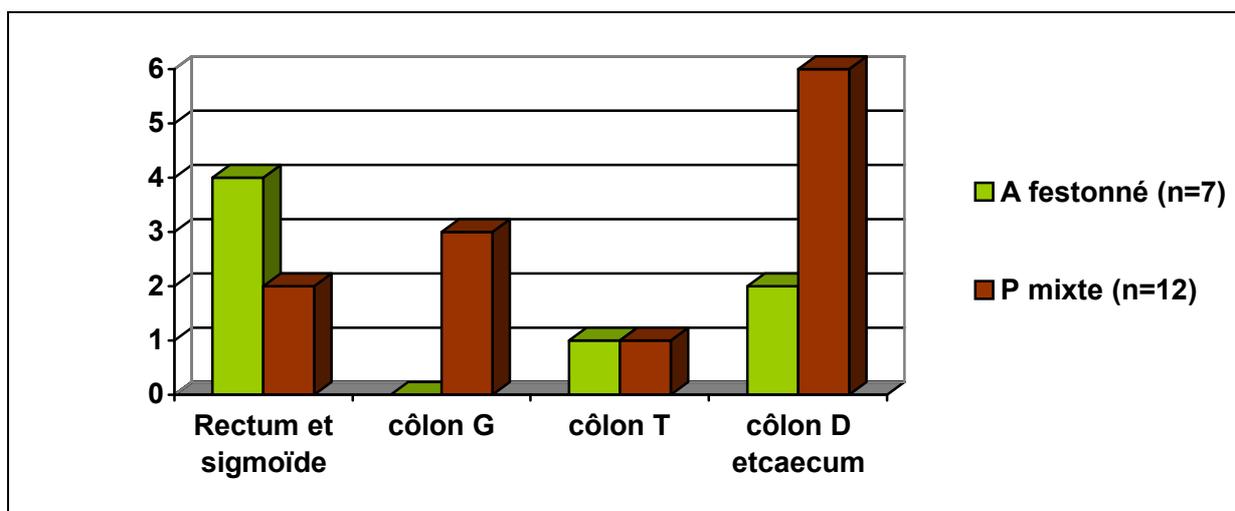
Les adénomes en dysplasie de haut grade étaient peu nombreux et ne représentaient que 4% de l'ensemble des adénomes identifiés, les adénomes d'architecture exclusivement ou partiellement villose représentaient 15,7% des adénomes identifiés.

Les histogrammes figurant ci-dessous indiquent la distribution des adénomes et adénocarcinomes sur le cadre colique et au niveau du rectum :



**Figure 7 :** Distribution des lésions néoplasiques (adénomes et adénocarcinomes) synchrones sur le cadre colique et le rectum (résultats exprimés en pourcentage)

Sept adénomes festonnés (AF) et 12 polypes mixtes (PM) associés à des polypes hyperplasiques ont été identifiés. Ces polypes se répartissent de la façon suivante sur le cadre colique et le rectum :



**Figure 8 :** Distribution des adénomes festonnés et des polypes mixtes sur le cadre colique et le rectum.

### 3.3.2 Corrélation entre la localisation des polypes hyperplasiques et la fréquence des lésions associées

Afin d'éviter le « chevauchement » des patients et de permettre la réalisation d'une étude statistique, nous avons comparé la fréquence des lésions associées chez les patients ayant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s)

proximal(aux) (n=545) et chez ceux ayant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) distal(aux) (n=1156). Les données de cette analyse sont rapportées dans le tableau VII :

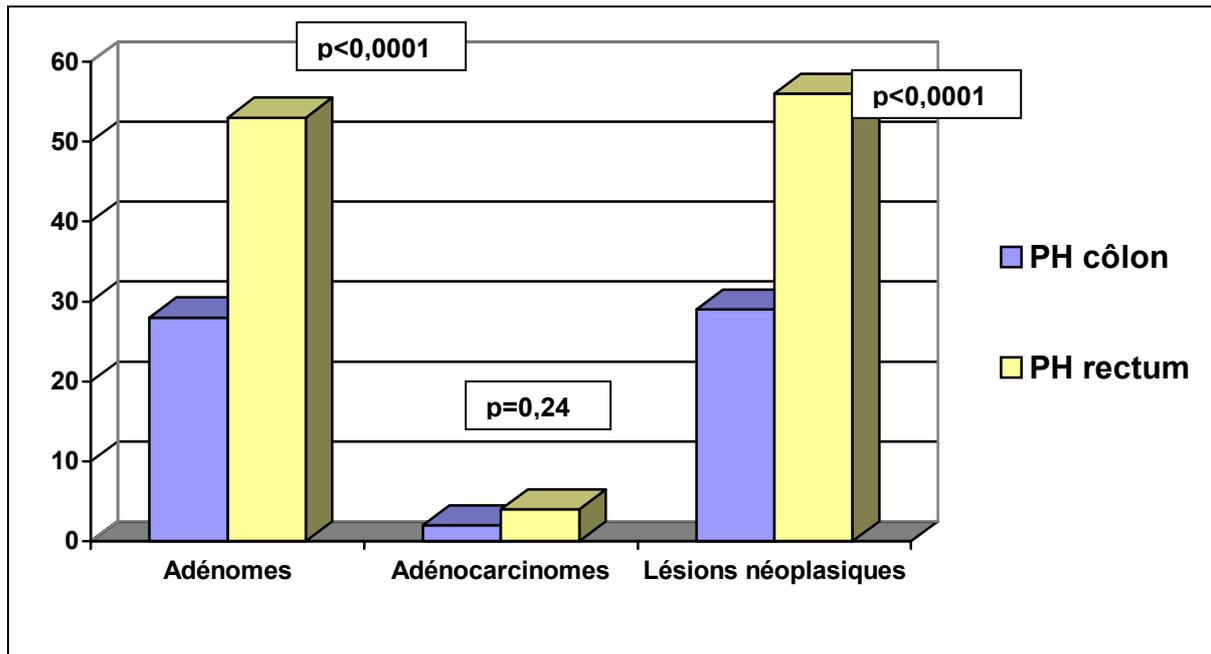
**Tableau VII** : Lésions associées en fonction de la localisation des polypes hyperplasiques

Lésion associée	PH côlon distal (n=1156)		PH côlon prox (n= 545)		p
	Effectif	%	Effectif	%	
Adénome	318	28	165	30	p=0,24
Adénocarcinome	22	2	11	2	p=0,87
Adénome festonné	3	0,3	2	0,4	p=0,70
Polype mixte	4	0,4	7	1,3	<b>p=0,0048</b>

Ainsi, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes de patients pour la fréquence des adénomes, des adénocarcinomes, ni des adénomes festonnés associés.

Seuls les polypes mixtes ont été plus fréquemment identifiés dans le groupe de patient ayant au moins un polype hyperplasique du côlon proximal, à l'exclusion de tout polype hyperplasique distal. L'interprétation de cette donnée est cependant délicate compte tenu de la limite de significativité du test statistique (p=0,0048) et du faible nombre de polypes mixtes identifiés.

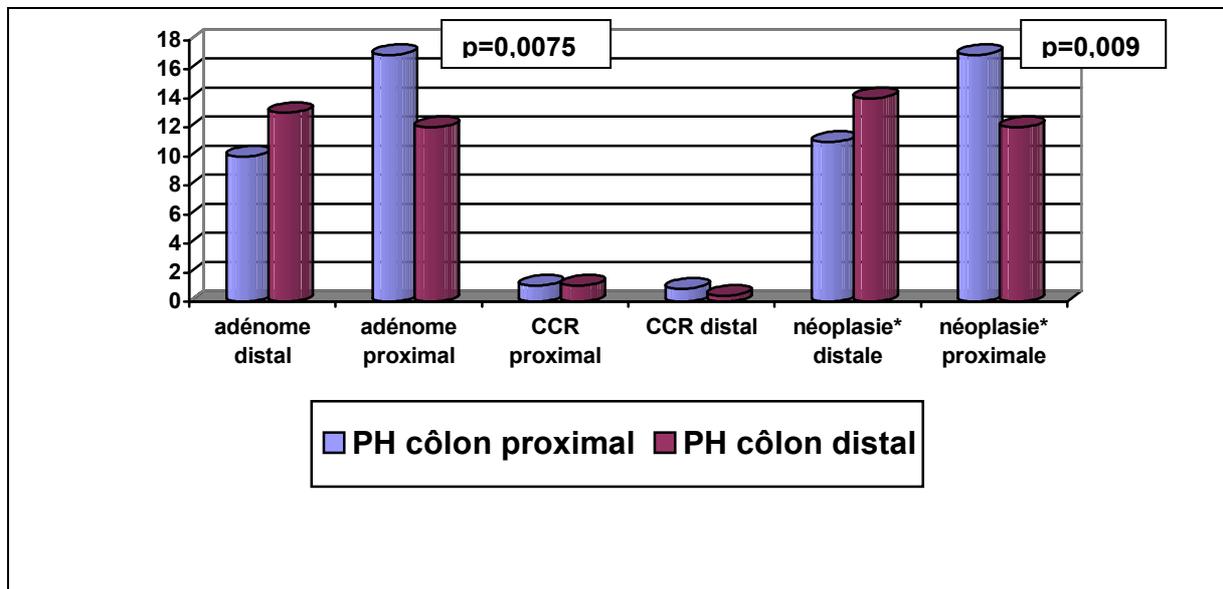
Les données de l'analyse comparative de la fréquence des lésions associées aux polypes hyperplasiques coliques et aux polypes rectaux (taille > 4 mm) sont représentées dans la figure suivante :



**Figure 9** : Pourcentage de lésions néoplasiques associées chez les patients présentant exclusivement un polype hyperplasique rectal de taille > 4 mm (n=104) et chez ceux présentant un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) de localisation colique exclusivement (n=1815).

Il apparaît que les polypes hyperplasiques rectaux considérés dans notre étude comme de grande taille (> 4 mm) sont plus fréquemment associés à un adénome et à une lésion néoplasique colorectale (adénome ou adénocarcinome) que les polypes hyperplasiques siégeant sur le reste du côlon ( $p < 0,0001$ ). Cette différence n'est pas significative pour l'association aux adénocarcinomes considérés isolément ( $p = 0,24$ ), aux adénomes festonnés ( $p = 0,46$ ) et aux polypes mixtes ( $p = 0,41$ ). Il n'existe en revanche pas de différence pour la fréquence des lésions associées (adénomes, adénocarcinomes, adénomes festonnés) entre les sujets porteurs de polype(s) hyperplasique(s) du rectum et/ou du côlon sigmoïde et les sujets porteurs de polype(s) hyperplasique(s) localisé(s) en amont de ce segment. Seule la fréquence des polypes mixtes synchrones semble moindre chez les sujets du premier groupe ( $p = 0,045$ ). L'analyse des patients présentant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) « recto-sigmoïdiens » (1018 patients) montre toutefois que 30% d'entre eux présentent un adénome synchrone et que 20,15% ont un adénome situé en amont du côlon sigmoïde.

L'étude de la répartition des lésions néoplasiques en fonction de la localisation des polypes hyperplasiques est représentée par le graphique ci-dessous :

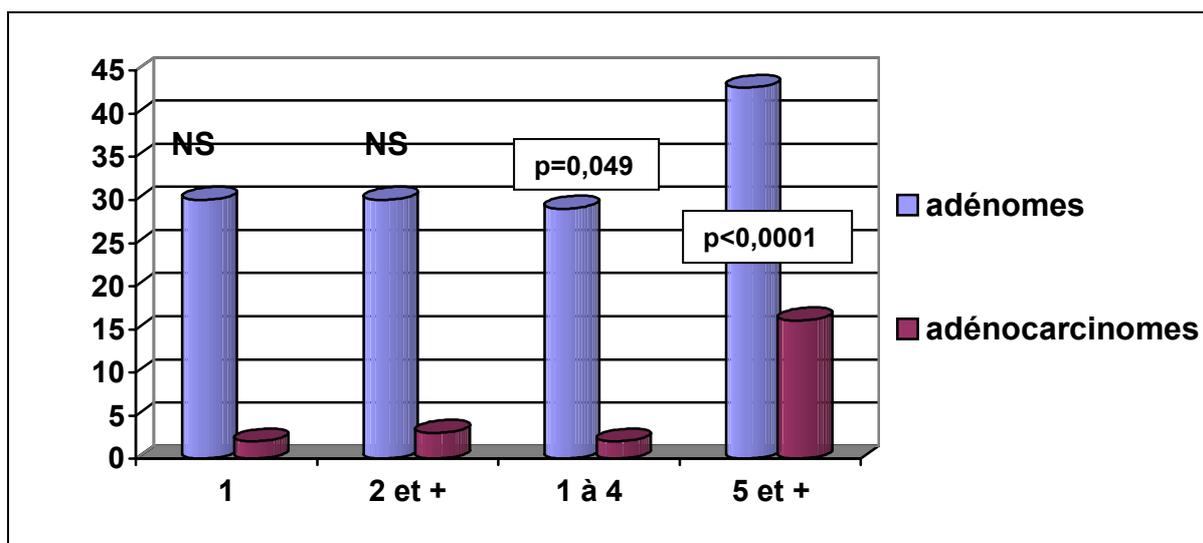


**Figure 10** : Localisation des adénomes et des adénocarcinomes chez les patients ayant soit uniquement un ou des polype(s) hyperplasique(s) colique(s) proximal(aux) (n=545) soit uniquement un ou des polype(s) hyperplasique(s) colique(s) distal(aux) (n=1156). \*néoplasie : adénome et/ou adénocarcinome

La fréquence des adénomes, des adénocarcinomes et des lésions néoplasiques du côlon distal ainsi que la fréquence des adénocarcinomes du côlon proximal ne sont pas significativement différentes dans les deux groupes. Par contre, **la fréquence des adénomes et des lésions néoplasiques proximales est significativement plus élevée chez les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques du côlon proximal** que chez les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques du côlon distal.

### 3.3.3 *Corrélation entre le nombre des polypes hyperplasiques et la fréquence des lésions associées*

Les pourcentages de patients présentant un ou plusieurs adénomes associés ou un adénocarcinome associé en fonction du nombre de polypes hyperplasiques par patient apparaissent sur le graphique ci-dessous :

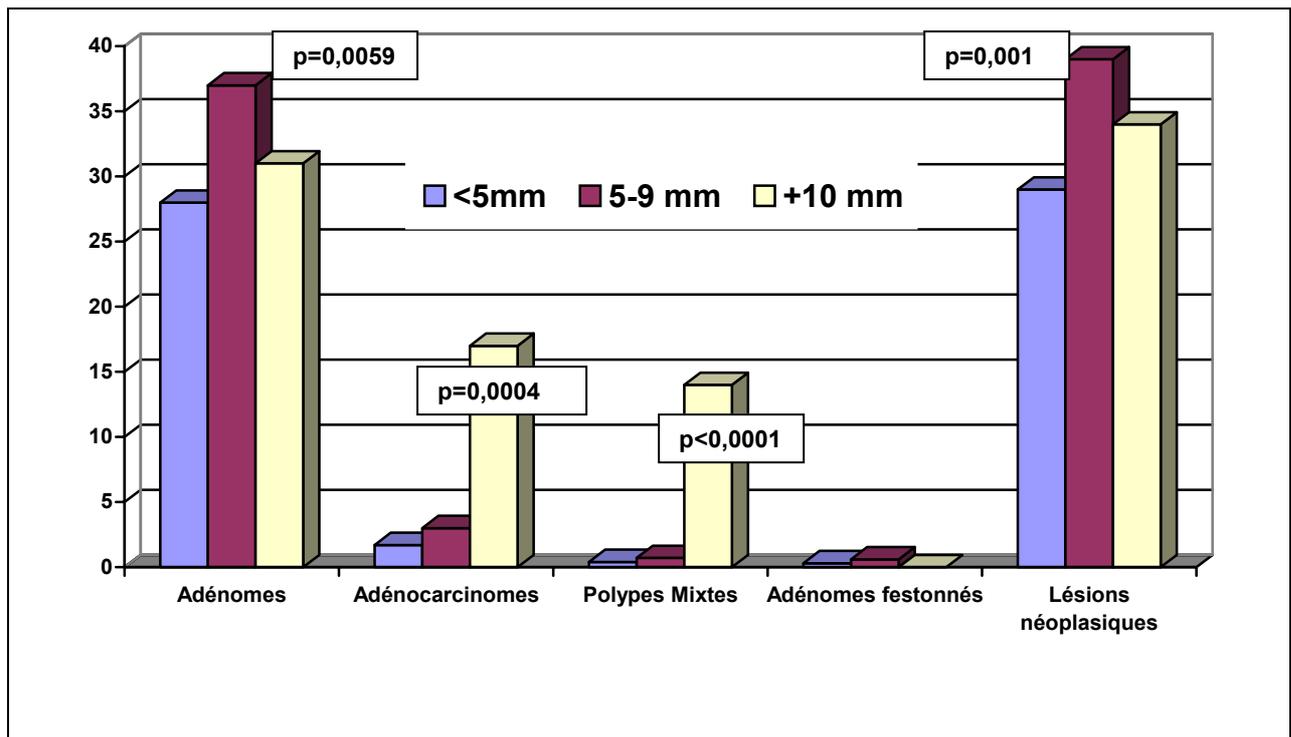


**Figure 11** : Pourcentage de patients ayant un adénome ou un adénocarcinome associés en fonction du nombre de polypes hyperplasiques.

Il n'y a pas de différence entre les groupes de patients ayant 1 polype hyperplasique et ceux présentant plus d'un polype hyperplasique quelque soit la lésion. Par contre, la fréquence des adénomes ( $p=0,049$ ), des adénocarcinomes ( $p<0,0001$ ) et des lésions néoplasiques (adénomes et/ou adénocarcinomes) ( $p=0,0139$ ) est plus élevée dans le groupe «  $\geq 5$  polypes » que dans le groupe « 1 à 4 polypes ». Il n'y a pas de différence significative concernant la fréquence des adénomes festonnés et des polypes mixtes associés entre les différents groupes de patients.

### 3.3.4 Corrélation entre la taille des polypes hyperplasiques coliques et la fréquence des lésions associées

Afin que les groupes de patients ne se « chevauchent » pas, trois groupes de patients ont été distingués : patients présentant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) de taille  $< 5$  mm ( $n=1551$ ) , patients présentant exclusivement un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) de taille comprise entre 5 et 9 mm ( $n=302$ ) et patients présentant un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) de taille  $\geq 10$  mm ( $n=29$ ).



**Figure 12** : Pourcentage des différentes lésions dans les 3 groupes de patients (polype(s) hyperplasique(s) colique(s) de taille < 5 mm, comprise entre 5 et 9 mm et  $\geq$  10 mm exclusivement).

La fréquence des adénomes et des lésions néoplasiques (adénome et/ou adénocarcinome) associés est plus élevée pour les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques coliques de taille comprise entre 5 et 9 mm que pour les deux autres groupes ( $p=0,0059$  et  $p=0,001$ ).

La fréquence des adénocarcinomes et celle des polypes mixtes est plus élevée chez les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques coliques de taille  $\geq$  10 mm que chez les patients des deux autres groupes ( $p=0,0004$  et  $p<0,0001$  respectivement).

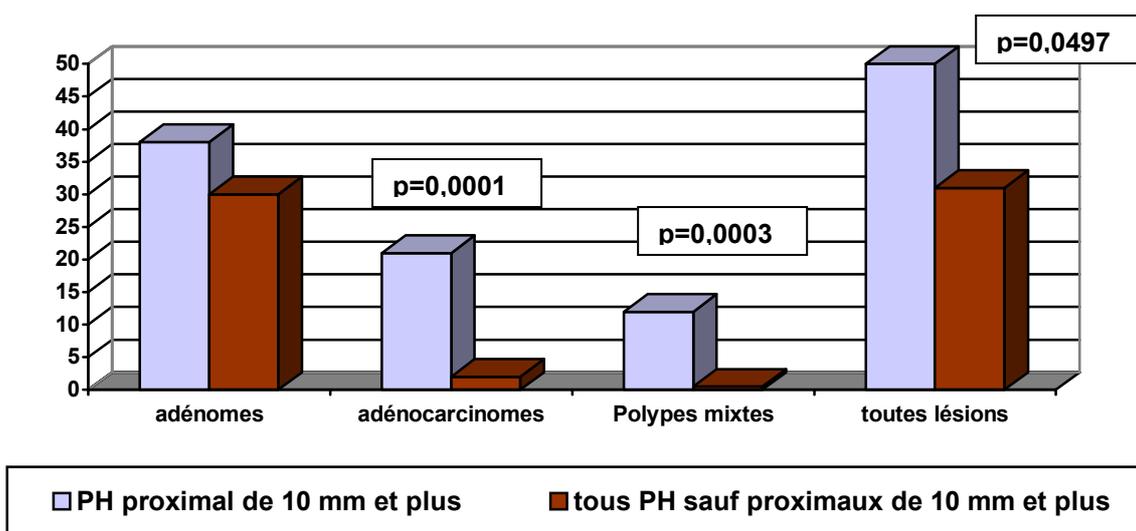
La comparaison des patients n'ayant que des polypes hyperplasiques coliques de taille < 5 mm ( $n=1551$ ) aux patients n'ayant que des polypes hyperplasiques coliques de taille  $\geq$  5 mm ( $n=336$ ) donne les résultats suivants :

**Tableau VIII** : Associations lésionnelles chez les patients ayant un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) colique(s) de taille < 5 mm exclusivement et chez les patients ayant un ou plusieurs polype(s) hyperplasique(s) colique(s) de taille ≥ 5 mm exclusivement.

Lésion associée	PH de taille <5mm n=1551	PH de taille ≥ 5mm n=336	p
Adénome	433	122	<b>p=0,0022</b>
cancer	26	14	<b>p=0,041</b>
Lésions néoplasiques	446	130	<b>p=0,0003</b>
Polypes mixtes	6	6	<b>p=0,0108</b>
Adénomes festonnés	4	2	p=0,29

La fréquence de toutes les lésions colorectales à l'exception des adénomes festonnés, est significativement plus élevée chez les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques de taille ≥ 5 mm que chez les patients n'ayant que des polypes hyperplasiques de taille < 5 mm.

La comparaison de la fréquence des lésions colorectales synchrones chez les patients ayant au moins un polype hyperplasique proximal de taille ≥ 10 mm (n=24) et chez les autres patients (n=1979) conduit aux résultats suivants :



**Figure 13** : pourcentage de lésions associées chez les patients présentant au moins un polype hyperplasique proximal de taille ≥ 10 mm et chez tous les autres patients.

La fréquence des adénocarcinomes, des polypes mixtes et de toutes les lésions (adénome et/ou adénocarcinome et/ou polype mixte et/ou adénome festonné) est significativement plus élevée chez les patients ayant au moins un polype hyperplasique proximal de taille  $\geq 10$  mm. Il n'existe pas de différence significative pour les adénomes et pour les adénomes festonnés

### 3.3.5 Corrélations entre les données démographiques et la fréquence des lésions associées

L'âge moyen est plus élevé chez les patients ayant un adénome associé que chez les patients sans adénome (59,3 ans *versus* 55,8 ans ;  $p < 0,0001$ ). Il est également plus élevé chez les patients ayant un adénocarcinome (67,2 ans *versus* 56,6 ans ;  $p < 0,0001$ ) ou une lésion néoplasique associée que chez les autres (59,6 ans *versus* 55,6 ans ;  $p < 0,0001$ ).

La fréquence des adénomes associés est significativement plus élevée chez les hommes que chez les femmes (34 % *versus* 24 % respectivement;  $p < 0,0001$ ). De même, la fréquence de lésions néoplasiques est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (35 % *versus* 25 %;  $p < 0,0001$ ). Les données concernant les corrélations entre les données démographiques et la fréquence des lésions colorectales associées aux polypes hyperplasiques sont résumées ci-dessous :

**Tableau IX** : Corrélations entre les données démographiques (âge et sexe) et la fréquence des lésions associées aux polypes hyperplasiques

	AGE (moyenne +/- écart-type)	SEXE		p
		F	M	
<b>Adénocarcinome associé</b> (n=45)	67,2 ± 10,7	20 <b>44%</b>	25 <b>56%</b>	<b>p=0,89</b>
<b>Adénome associé</b> (n=596)	59,3 ± 11,4	222 <b>37%</b>	374 <b>63%</b>	<b>p&lt;0,0001</b>
<b>Lésion néoplasique associée</b> (n=617*)	59,6 ± 11,4	232 <b>38%</b>	385 <b>62%</b>	<b>p&lt;0,0001</b>

\*Parmi les patients ayant soit un adénome soit un adénocarcinome, 24 ont à la fois un adénome et un adénocarcinome

## 4. Discussion

A l'issue de notre étude, nous pouvons retenir les résultats principaux suivants : i) les polypes hyperplasiques proximaux sont fréquents ; ils surviennent majoritairement chez les femmes et ne sont pas davantage associés aux lésions néoplasiques sauf en cas de polype  $\geq 10$  mm ; ii) les polypes hyperplasiques multiples ( $\geq 5$  polypes coliques) sont rares ; ils siègent le plus souvent dans le côlon distal et la fréquence des lésions néoplasiques associées est plus élevée ; iii) les polypes hyperplasiques de grande taille sont rares ; ils surviennent le plus souvent chez les hommes, siègent préférentiellement dans le côlon proximal et sont plus souvent associés à des lésions néoplasiques ; iiiii) les polypes hyperplasiques rectaux de taille  $> 4$  mm sont plus souvent associés à des lésions néoplasiques que les polypes coliques.

Un des objectifs de notre travail était d'apprécier la prévalence des polypes hyperplasiques atypiques dans la population de Loire-Atlantique soumis à une coloscopie au cours de l'année 2001. Afin de les identifier, nous nous sommes intéressés aux compte rendus d'examen anatomopathologique faisant mention de polype(s) hyperplasique(s) colorectal(aux) en général. Bien évidemment, le nombre de compte rendus sélectionnés sur la base du code ADICAP correspondant (Sélection n°1) ne reflète pas la prévalence des polypes hyperplasiques « en général » dans la cohorte des individus ayant eu une coloscopie dans le département pendant l'année 2001, mais uniquement ceux ayant fait l'objet d'une exérèse, c'est-à-dire vraisemblablement une minorité. La proportion relativement faible (495 sur 2557 soit 19,4%) de compte rendus exclus pour inéligibilité lors de la deuxième étape de notre sélection suggère en effet que la grande majorité des polypes d'allure hyperplasique ayant une présentation endoscopique « typique » ne font pas l'objet d'une exérèse systématique.

L'adhésion à notre projet des différents laboratoires et médecins anatomopathologistes du département, à l'exception d'un seul, ainsi que le recours systématique au code ADICAP pour la sélection initiale, permettent de penser que notre relevé est très exhaustif. A ce titre, les caractéristiques particulières de l'activité anatomopathologique libérale en Loire-Atlantique mentionnées au chapitre « Sélection des patients » a facilité notre entreprise.

Un des intérêts de notre étude est de disposer pour l'analyse d'une population importante. En effet, 2557 compte-rendus ont été examinés puis 2003 patients (présentant 3136 polypes hyperplasiques) ont été inclus dans notre étude à partir des données anatomopathologiques de Loire-Atlantique sur l'année 2001. Les séries les plus importantes de patients présentant des polypes hyperplasiques disponibles dans la littérature analysent toujours moins de 1500 polypes ; on peut citer notamment la série du registre des tumeurs digestives de Côte d'Or (20) recensant 1222 polypes hyperplasiques et celle de Weston *et al.* avec 731 polypes (11).

La prévalence que nous rapportons ne correspond pas à la prévalence réelle à laquelle nous n'avons pas accès, mais à la prévalence chez des individus soumis à une coloscopie pour des raisons diverses et non précisées. Elle est par conséquent difficilement comparable à la prévalence des polypes hyperplasiques atypiques rapportée dans des études autopsiques ou évaluant la coloscopie à titre d'examen de dépistage systématique dans une population homogène d'individus à risque moyen de cancer colorectal.

Les résultats concordent toutefois en partie avec les données de la littérature. En effet les polypes hyperplasiques de taille  $\geq 10$  mm sont rares (2,15% des patients) comme dans la plupart des études notamment celle de Vaziri (21) et celle de Khvatyuk (22). Ils prédominent chez les hommes. Les polypes hyperplasiques de moins de 5 mm sont en revanche majoritaires (83,2% des patients et 2388 polypes hyperplasiques sur 3156) de façon concordante avec les données de la littérature (91,4% des polypes hyperplasiques dans l'étude de Chatrenet *et al.* portant sur 1222 polypes hyperplasiques) (20).

Il apparaît une assez grande fréquence de polypes hyperplasiques proximaux dans notre étude (29,6% des patients avaient un polype en amont de l'angle gauche) alors que dans l'étude de Weston, seulement 1% des polypes hyperplasiques chez les hommes siégeaient dans le colon droit et 4% chez les femmes. Dans une étude sur 1994 patients à risque moyen de cancer colorectal, 10,1% avaient un polype hyperplasique distal et 3,6% un polype proximal (38). Comme dans plusieurs travaux, il est retrouvé une majorité de femmes chez les patients présentant des polypes hyperplasiques du côlon proximal (20). Les polypes hyperplasiques rectaux de plus de 4 mm sont également peu fréquents (7,2% des patients).

Concernant les polypes multiples, une seule polypose « vraie » a été notée (patient ayant plus de 50 polypes) et il est donc difficile, outre le fait de souligner sa rareté,

d'établir des comparaisons avec les études s'y intéressant et colligeant le plus souvent plusieurs cas publiés. Nous avons montré que les cas de polypes hyperplasiques multiples sont globalement rares puisque seulement 2,2% des 2003 patients présentent 5 polypes ou plus. Ces polypes multiples surviennent le plus souvent chez des hommes et les polypes de ces patients sont majoritairement situés dans le côlon distal. Ces deux dernières données coïncident avec les caractéristiques des cas de polypose hyperplasique décrits notamment dans la revue de 32 cas par Koide *et al.*(27).

Les lésions néoplasiques retrouvées associées aux polypes hyperplasiques sont plus fréquentes chez les hommes ( $p < 0,0001$ ) et chez les patients d'âge avancé ( $p < 0,0001$ ). Ceci est vrai d'une façon générale pour les lésions néoplasiques colorectales. La proportion des cas diagnostiqués de cancer colorectal double en effet chaque décennie entre 40 et 70 ans et il existe une prédominance masculine avec un *sex ratio* à 1,5 (97). Contrairement à ce qui pouvait être suggéré par les précédents travaux, le caractère proximal des polypes hyperplasiques n'est pas dans notre étude associé à une plus grande fréquence de lésions néoplasiques (22). En effet, les polypes hyperplasiques du côlon proximal ne sont pas davantage associés aux adénomes et au cancer que les polypes hyperplasiques du côlon distal. On retrouve uniquement une plus grande fréquence de polypes mixtes ( $p = 0,0048$ ). En revanche, il apparaît dans notre étude que les patients ayant un polype hyperplasique du côlon proximal, quand un adénome leur est associé, ont le plus souvent leur(s) adénome(s) situé(s) dans le côlon proximal ( $p = 0,0075$ ). Les polypes hyperplasiques multiples ont, uniquement à partir de 5 polypes, une plus grande fréquence d'association d' adénomes ( $p = 0,0049$ ) et de cancer ( $p < 0,0001$ ).

Concernant les tailles des polypes, il apparaît dans notre travail que plus les polypes sont de grande taille, plus ils sont associés aux lésions néoplasiques. La taille « seuil » n'est pas 10 mm comme dans les travaux antérieurs mais 5 mm puisque les polypes de taille comprise entre 5 et 9 mm sont davantage associés aux adénomes (21-22). Cette donnée s'appliquerait peut-être même au niveau rectal puisque les polypes rectaux sélectionnés (de plus de 4 mm) sont plus fréquemment associés aux adénomes que l'ensemble des polypes coliques. Par ailleurs les polypes hyperplasiques de taille  $\geq 10$  mm du côlon proximal, bien que rares ( $n = 24$ ), semblent représenter une entité à part davantage associée aux cancers ( $p = 0,0001$ ).

Il n'y a longtemps eu aucune recommandation concernant la prise en charge des patients présentant des polypes hyperplasiques. Ils étaient considérés comme ne présentant aucun risque de dégénérescence ni risque accru d'association à des lésions néoplasiques. Suite aux données récentes de la littérature individualisant notamment les polypes hyperplasiques atypiques associés à un risque semblant plus grand de survenue de lésions néoplasiques, des recommandations ont été établies très récemment en 2004 par l'ANAES (98).

Il est recommandé après exérèse de polypes hyperplasiques une surveillance par coloscopie totale à 5 ans (accord professionnel), quand ils sont :

- De grande taille (10 mm et plus) (grade C) ou
- Multiples (5 polypes et plus) et de siège colique (grade C) ou
- Qu'ils siègent sur le colon proximal dans un contexte d'antécédent familial de polypose hyperplasique.

Lorsque la coloscopie à 5 ans est normale, une surveillance 10 ans plus tard est recommandée en l'absence d'antécédents familiaux de polypose hyperplasique (accord professionnel). En présence d'antécédents familiaux de polypose hyperplasique, les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de recommander un rythme de surveillance particulière. La surveillance des polypes hyperplasiques rectosigmoïdiens de petite taille n'est pas recommandée (accord professionnel). On ne retrouve pas par ailleurs dans la littérature de recommandations concernant la prise en charge des patients porteurs d'une polypose hyperplasique.

Les résultats de notre étude apportent des arguments supplémentaires pour proposer ces recommandations notamment en cas de polypes hyperplasiques coliques multiples (5 et plus), de polypes proximaux de grande taille. Nous suggérons également que les polypes de petite taille, y compris les polypes de localisation proximale, ne doivent pas faire l'objet d'une surveillance (hors contexte de polypose hyperplasique). Toutefois, nos résultats pourraient faire nuancer les recommandations concernant les polypes hyperplasiques du rectosigmoïde et faire discuter de l'intérêt d'une coloscopie totale chez les patients présentant des polypes hyperplasiques de plus de 4 mm en rectosigmoïdoscopie. Cette remarque se voit renforcée par la fréquence d'association de lésions néoplasiques aux polypes hyperplasiques rectosigmoïdiens dans leur ensemble (30% dont 67,2% d'adénomes extra recto-sigmoïdiens). Ne disposant que d'un seul cas de polypose hyperplasique

dans notre étude, nous ne pouvons apporter par ailleurs d'éléments nouveaux dans les propositions de recommandations.

Une des limites importantes de cette étude est l'absence de données sur les motifs de la coloscopie (65 patients seulement présentaient cette information dans le compte rendu histologique) ayant fait découvrir le ou les polypes hyperplasiques index. En effet, on ne peut extraire de nos résultats la notion exacte de risque d'association lésionnelle puisque le risque « plancher » pour chaque patient n'est pas connu. A titre d'exemple, le patient ayant une coloscopie pour un bilan de douleurs abdominales sans aucun antécédent personnel ni familial n'aura pas le même risque « basal » d'avoir une lésion néoplasique associée à un polype hyperplasique que celui ayant une coloscopie pour antécédent personnel de cancer ou d'adénomes. Toutefois, notre étude a l'intérêt grâce à la taille de l'effectif de limiter en partie ce biais et de préciser la fréquence des lésions néoplasiques associées aux polypes hyperplasiques atypiques, ce qui, sans véritablement définir un risque statistique, peut apporter des informations intéressantes dans la discussion sur les recommandations de dépistage et de surveillance des polypes hyperplasiques.

Notre étude nous a donc permis de comparer la fréquence des associations lésionnelles entre les différentes catégories de polypes hyperplasiques atypiques afin de tenter d'identifier « les plus à risque ». Nous n'avons pas en revanche d'information sur les différences en termes d'associations lésionnelles entre les individus porteurs de polypes hyperplasiques « typiques » ou atypiques et les individus indemnes de polypes hyperplasiques. Cette dernière donnée serait pourtant importante pour définir la notion exacte de « risque » d'associations lésionnelles. L'étude étant par ailleurs transversale, nous ne disposons pas de données concernant les coloscopies de suivi des individus porteurs de polypes hyperplasiques atypiques. Nous ne pouvons donc pas apporter d'informations nouvelles sur la valeur prédictive des polypes hyperplasiques atypiques vis-à-vis du risque de lésions néoplasiques métachrones.

Une autre limite de notre étude, en particulier pour l'analyse des lésions associées, est l'absence de comparaison entre les polypes hyperplasiques typiques et atypiques. Une étude des lésions associées chez les patients exclus (porteurs d'un ou plusieurs polypes hyperplasiques de petite taille et exclusivement rectaux) et la comparaison avec notre groupe de patients serait très probablement erronée pour

les raisons mentionnées au début de cette discussion. En revanche, une prolongation possible de notre travail serait de comparer notre population de patients présentant un ou des polypes hyperplasiques atypiques à une population témoin indemne de polype hyperplasique. Cependant l'appariement notamment en terme d'indication de coloscopie risquerait d'être limitant.

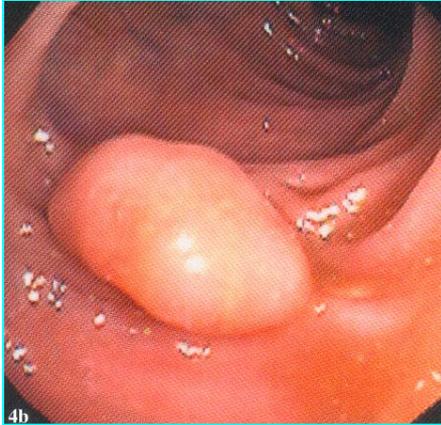
## CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les polypes hyperplasiques représentent un ensemble hétérogène de lésions. Certaines d'entre elles pourraient être associées à un risque accru de lésions néoplasiques colorectales voire être dotées d'un potentiel de dégénérescence propre. Notre étude suggère que l'augmentation du risque de lésion néoplasique vaut principalement pour les polypes hyperplasiques de grande taille et/ou multiples. Ces résultats confortent les recommandations récemment émises par l'ANAES vis-à-vis du dépistage endoscopique des individus porteurs de telles lésions.

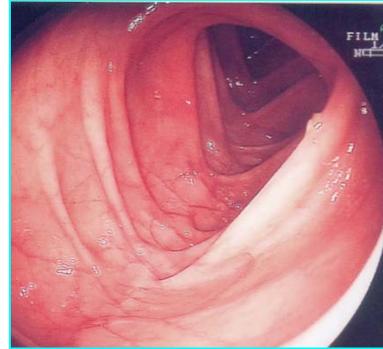
De nombreuses interrogations persistent notamment en ce qui concerne les anomalies moléculaires impliquées dans la genèse des polypes hyperplasiques atypiques et leur éventuelle propension à dégénérer. Comme nous l'avons vu, ces anomalies moléculaires ont fait l'objet de quelques travaux mais qui sont parfois contradictoires et réalisés sur un faible nombre de polypes. Nous projetons donc d'étudier un grand nombre d'anomalies génétiques somatiques à partir de différents types de polypes hyperplasiques atypiques en utilisant notamment les techniques de biologie moléculaire dites « à haut rendement » (puces à ADN ou puces à tissu). Enfin, dans l'espoir de mieux connaître la prévalence, l'histoire naturelle et la prise en charge des polyposes hyperplasiques, véritable entité nosologique distincte, nous projetons de mettre en place un observatoire national des polyposes hyperplasiques.

## ANNEXE I

### Variétés endoscopiques



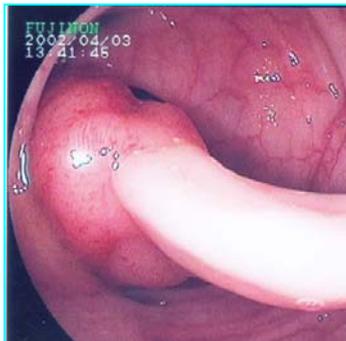
Polype sessile



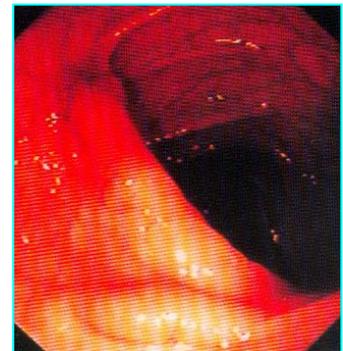
Muqueuse colique normale



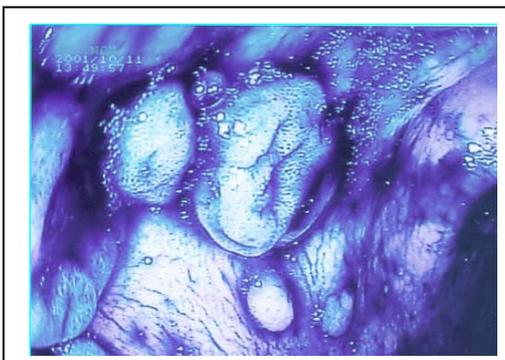
Nappe polypoïde



Polype pédiculé



Polype plan



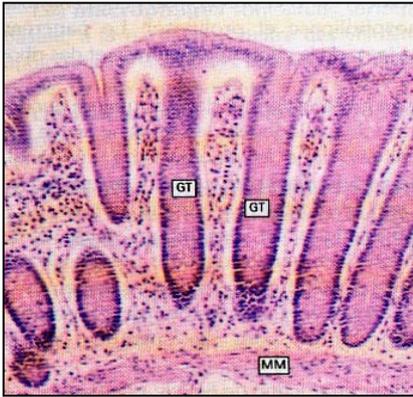
Polypose hyperplasique après coloration à l'indigo carmin (chromo-endoscopie)



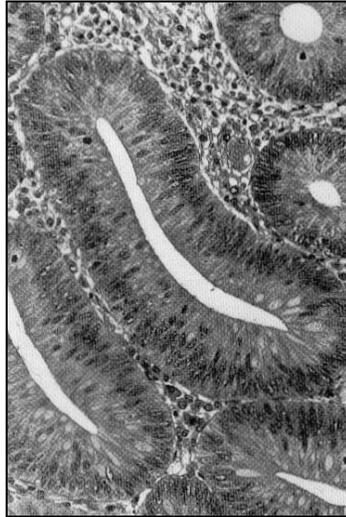
Polypose hyperplasique

## ANNEXE II

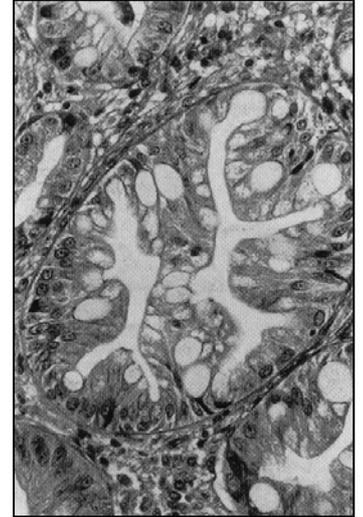
### Présentations histologiques : adénomes et polypes hyperplasiques



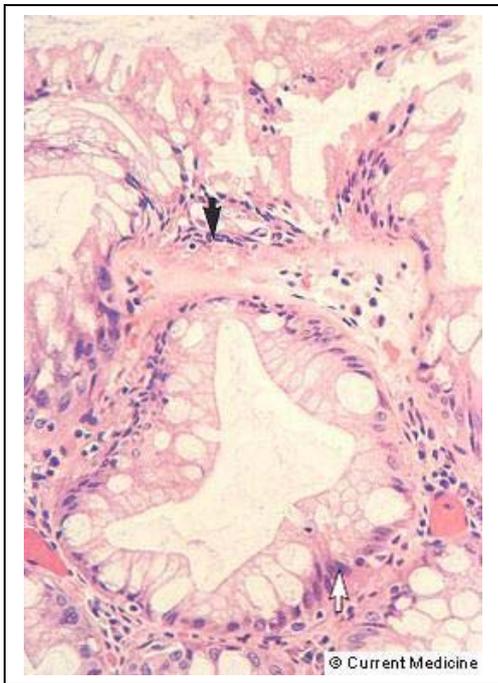
Muqueuse  
colique normale



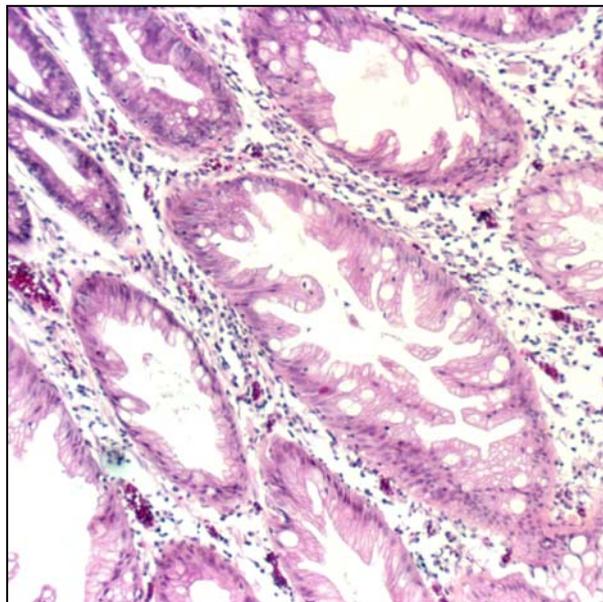
Polype adénomateux



Polype hyperplasique



Polype hyperplasique



Polype hyperplasique

## ANNEXE III

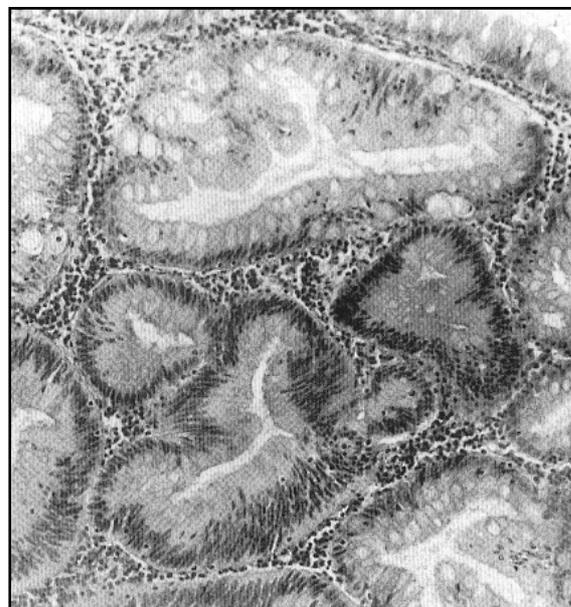
Présentations histologiques : adénomes festonnés et polypes mixtes



Adénomes festonnés



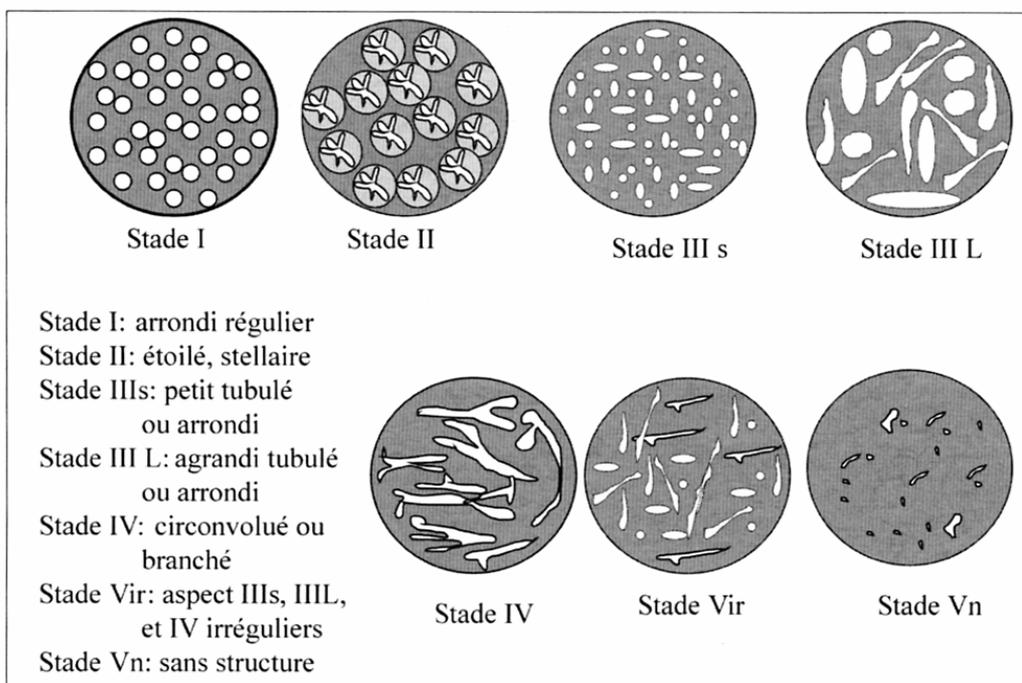
Polype mixte ou « composite »  
Hyperplasique et adénome classique



Variété de polype « composite »  
Adénome classique et Adénome dentelé

## ANNEXE IV

### Classification des *pit-patterns* de Kudo



Type II = polypes hyperplasiques  
Types III = polypes adénomateux

## ANNEXE V

### Grades des recommandations

**Grade A** : preuve scientifique établie

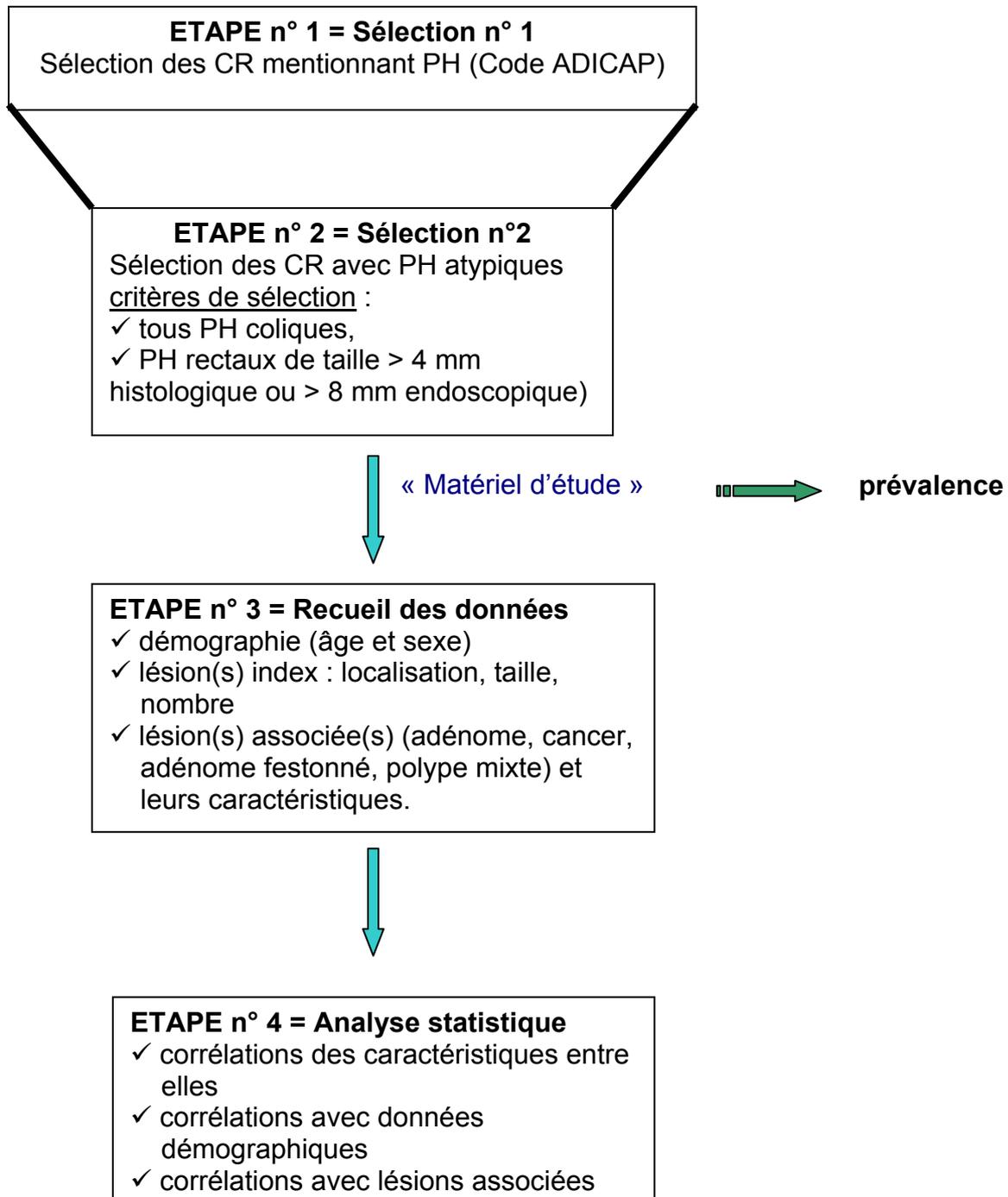
**Grade B** : présomption scientifique

**Grade C** : faible niveau de preuves

**Recommandations professionnelles** : absence d'études

## ANNEXE VI

### Schéma de l'étude



## Références

- 1 - Le Garnier Delamare-Dictionnaire des termes de médecine. 24<sup>ème</sup> édition.
- 2 - Morson BC. Some peculiarities in the histology of intestinal polyps. *Dis Colon Rectum* 1962 ;5 :337-44.
- 3 - Demers RY, Neale AV, Budev H, *et al.* Pathologist agreement in the interpretation of colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 1990;85:417-21.
- 4 - Rex DK, Alikhan M, Cummings O, *et al.* Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999;50:468-74.
- 5 - Cross SS, Betmouni S, Burton JL, *et al.* What levels of agreement can be expected between histopathologists assigning cases to discrete nominal categories? A study of the diagnosis of hyperplastic and adenomatous colorectal polyps. *Mod Pathol* 2000;13:941-4.
- 6 - Costantini M, Sciallero S, Giannini A, *et al.* Interobserver agreement in the histologic diagnosis of colorectal polyps : the experience of the multicenter adenoma colorectal study. *Journal of Clinical Epidemiology* 2003;56:209-14.
- 7 - Morson BC, Sobin LH. Histologic typing of intestinal tumours. In : *International histological classification of tumors. Vol 15.* Geneva : World Health Organization;1976
- 8 - Arthur JF. Structure and significance of metaplastic nodules in the rectal mucosa. *J Clin Pathol* 1968 ;21 :735-43.
- 9 - Franzin G, Zamboni G, Scarpa A, *et al.* Hyperplastic (metaplastic) polyps of the colon: A histologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1984;8: 687-98.
- 10 - Goldman H, Ming S, Hickok DF *et al.* Nature and significance of hyperplastic polyps of the human colon. *Arch Pathol* 1970;89:349-54.

11 - Weston AP, Campbell DR, Mitchell SM, *et al.* Diminutive colonic polyps : histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995;90:24-8.

12 - Kudo S, Hirota S, Nakajima T, *et al.* Colorectal tumours and pit pattern. *J Clin Pathol* 1994;47:880-5.

13 - Liu HH, Kudo SE, Juch JP, *et al.* Pit pattern analysis by magnifying chromoendoscopy for the diagnosis of colorectal polyps. *J Formos Med Assoc* 2003;102:178-82.

14 - Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, *et al.* Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001;33:1001-6.

15 - Tung SY, Wu CS, Su MY, *et al.* Magnifying colonoscopy in differentiating neoplastic from nonneoplastic colorectal lesions. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2628-32.

16 - Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112:24-8.

17 - Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, *et al.* Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:1769-72.

18 - Hurlstone P, Cross SS, Slater R, *et al.* Detecting diminutive colorectal lesions at colonoscopy : a randomised controlled trial of pan-colonic versus targeted chromoscopy *Gut* 2004;53:376-80.

19 - Sakashita M, Inoue H, Kashida H, *et al.* Virtual histology of colorectal lesions using laser-scanning confocal microscopy. *Endoscopy* 2003; 35:1033-8.

- 20 - Chatrenet P, Milan C, Arveux P, *et al.* Colorectal hyperplastic polyps in the population of Côte-d'Or, between 1976 and 1985. *Bull Cancer* 1991;78:229-35.
- 21 - Vaziri H, Anderson JC, Alpern Z, *et al.* Prevalence of significant proximal colorectal neoplasia in patients with large proximal hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol* 2003;98:S116[abstract].
- 22 - Khvatyuk O, Zauber AG, Winawer SJ, *et al.* Association of hyperplastic polyps and advanced adenomas : are there high-risk hyperplastic polyps? *Am J Gastroenterol* 2001;96:S154[abstract].
- 23 - Williams GT, Arthur JF, Bussey HJR, *et al.* Metaplastic polyps and polyposis of the colorectum. *Histopathology* 1980;4:155-70.
- 24 - Jeevaratnam P, Cottier DS, Browett PJ, *et al.* Familial giant hyperplastic polyposis predisposing to colorectal cancer : a new hereditary bowel cancer syndrome. *J pathol* 1996;179:20-5.
- 25 - McCann BG. A case of metaplastic polyposis of the colon associated with focal adenomatous change and metachronous adenocarcinomas. *Histopathology* 1988;13:700-2.
- 26 - Orii S, Nakamura S, Sugai T, *et al.* Hyperplastic polyposis of the colorectum associated with adenomas and an adenocarcinoma. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:369-72.
- 27 - Koide N, Saito Y, Fujii T, *et al.* A case of hyperplastic polyposis of the colon with adenocarcinomas in hyperplastic polyps after long-term follow-up. *Endoscopy* 2002 ;34 :499-502.
- 28 - Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis : prevalence and cancer risk *Gastroenterology* 2001;120:A-742[abstract].

- 29 - Leggette BA, Devereaux B, Biden K, *et al.* Hyperplastic polyposis : clinicopathological features, molecular genetic changes and association with colorectal cancer in a prospectively collected series of cases. *Gastroenterology* 2004;18:439[abstract].
- 30 - Place RJ, Simmang CL. Hyperplastic-adenomatous polyposis syndrome. *J Am Coll Surg* 1999 ;88 :503-7.
- 31 - Rozen P, Samuel Z, Brazowski E, *et al.* A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathological features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2317-20.
- 32 - Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IPM, *et al.* Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997;112:327-34.
- 33 - Kuribayashi K, Ishii T, Ishidate T, *et al.* Two cases of inverted hyperplastic polyps of the colon and association with adenoma. *Eur Jgastroenterol Hepatol* 2004; 16: 107-12.
- 34 - Sobin LH. Inverted hyperplastic polyps of the colon. *Am J Surg Pathol* 1985 ;9: 265-72.
- 35 - Johnson DA, Guiney MS, Volpe RJ, *et al.* A prospective study of the prevalence of colonic neoplasms in asymptomatic patients with an age-related risk. *Am J Gastroenterol* .1990;85:969-75.
- 36 - DiSario JA, Foutch PG, Mai HD. Prevalence and malignant potential of colorectal polyps in asymptomatic average-risk me. *Am J gastroenterol* 1991;86: 941-9.
- 37 - Rex DK, Lehman GA, Hawes RH, *et al.* Screening colonoscopy in asymptomatic average-risk persons with negative fecal occult blood tests. *Gastroenterology* 1991;100:64-70.

- 38 - Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, *et al.* Risk of advanced proximal neoplasm in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343:169-74.
- 39 - Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, *et al.* Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343:162-8.
- 40 - Benamouzig R, Deyra J, Martin A, *et al.* Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence : one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125:328-36.
- 41 - Baron JA, Beach M, Mandel JS, *et al.* A randomised trial of calcium supplementation to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 1999;340:101-7.
- 42 - Greenberg RE, Baron JA, Tosteson TD, *et al.* A clinical trial of antioxidant vitamins to prevent colorectal adenoma. *N Engl J Med* 1994;331:141-7.
- 43 - Bensen SP, Cole BF, Mott LA, *et al.* Colorectal hyperplastic polyps and risk of recurrence of adenomas and hyperplastic polyps. *Lancet* 1999 ;354:1873-4.
- 44 - Vatn MH, Stalsberg H. The prevalence of polyps of the large intestine in Oslo : an autopsy study. *Cancer* 1982; 49:819-25.
- 45 - Eide TJ, Stalsberg H. Polyps of the large intestine in Northern Norway. *Cancer* 1978;42:2839-48.
- 46 - Baris Bari D, Gridley G, Ron E, *et al.* Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Cause Control* 2002;13:395-400.
- 47 - Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer : risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:1909.

48 - Martino A, Cammarota G, Cianci R, *et al.* High prevalence of hyperplastic colonic polyps in acromegalic subjects. *Dig Dis Sci* 2004;49:662-6.

49 - Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14:524-37.

50 - Bariol C, Hawkins NJ, Turner JJ, *et al.* Histopathological and clinical evaluation of serrated adenomas of the colon and rectum. *Mod Pathol* 2003;16:417-23.

51 - Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, *et al.* Small colorectal Serrated adenomas : endoscopic findings. *Endoscopy* 1996;28:1-3.

52 - Yao T, Kouzuki T, Kajiwara M, *et al.* "Serrated" adenoma of the colorectum, with reference to its gastric differentiation and its malignant potential. *J Pathol* 1999;52: 513-6.

53 - Matsumoto T, Mizuno M, Manabe T, *et al.* Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum : comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999;52 :513-6.

54 - Rubio CA, Kato Y, Hirota T, *et al.* Flat Serrated adenomas of the colorectal mucosa in Japanese patients. *In Vivo.* 1996;10:339-44.

55 - Mäkinen MJ, George SMC, Jernvall P, *et al.* Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma-prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;93:286-94.

56 - Monga G, Mazzucco G, Rossini FP, *et al.* Colorectal polyposis with mixed juvenile and adenomatous patterns. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1979;382:355-60.

- 57 - Gebbers J-O, Laissue JA. Mixed hyperplastic and neoplastic polyp of the colon. An immunohistological study. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 1986;410:189-94.
- 58 - Khan A, Shrier I, Gordon PH, et al. The changed histologic paradigm of colorectal polyps. *Surg Endosc* 2002;16:436-40.
- 59 - Ullah N, Qureshi K, Hatfield J, et al. Small early tubular adenomas and mixed colonic polyps found on screening flexible sigmoidoscopy do not predict proximal neoplasia in males. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:246-51.
- 60 - Lino H, Jass JR, Simms LA, et al. DNA microsatellite instability in hyperplastic polyps, serrated adenomas, and mixed polyps: a mild mutator pathway for colorectal cancer? *J Clin Pathol* 1999;52:5-9.
- 61 - Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, et al. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;27:65-81.
- 62 - Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, et al. Hyperplastic-like colon polyps that precede microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;119:778-96.
- 63 - Cronstedt J, Carling L, Willen R, et al. Geographic differences in the prevalence and distribution of large-bowel polyps colonoscopic findings. *Endoscopy* 1987;19:110-3.
- 64 - Sato E, Ouchi A, Sasano N, et al. Polyps and diverticulosis of large bowel in autopsy population of akita prefecture, compared with Miyagi. High risk for colorectal cancer in Japan. *Cancer* 1976;37:1316-21.
- 65 - Boutron-Ruault MC. Alimentation et cancérogenèse colorectale : éléments pour une prévention primaire. Conférence de consensus. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ;22 :S12-S20.

66 - Baron JA, Cole BF, Sandler RS, *et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348: 891-9.

67 - Morimoto LM, Newcomb PA, Ulrich CM, *et al.* Risk factors for hyperplastic and adenomatous polyps : evident malignant potential? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1012-8.

68 - Martinez ME, McPherson RS, Levin B, *et al.* A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 1997;113:423-9.

69 - Rouillier P, Senesse P, Cottet V, *et al.* Dietary patterns and the adenocarcinoma sequence of colorectal cancer. *Eur J Nutr* 2004 ;58 :1340-4.

70 - Jass JR, Filipe MI, Abbas S, *et al.* Morphological and histochemical study of metaplastic polyps of the colorectum. *Cancer* 1984;53:110-5.

71 - Bedossa P, Languille O, Lemaigre G, *et al.* Hyperplastic colorectal polyp :histological, histochemical and immunohistochemical study of 43 cases. *Gastroenterol Clin Biol* 1987;11:869-73.

72 - Valizadeh A, Karayiannakis AJ, el-Hariry I, *et al.* Expression of E-cadherin-associated molecules (alpha-, beta-, and gamma-catenins and p120) in colorectal polyps. *Am J Pathol.*1997;150:1977-84.

73 - Hardy RG, Tselepis C, Hoyland J, *et al.* Aberrant P-cadherin expression is an early event in hyperplastic and dysplastic transformation in the colon. *Gut* 2002;50:513-9.

74 - Rashid A, Houlihan PS, Booker S, *et al.* Phenotypic and molecular characteristic of hyperplastic polyposis. *Gastroenterology* 2000;119:323-32.

- 75 - Odze RD, Brien T, Brown CA, *et al.* Molecular alterations in chronic ulcerative colitis-associated and sporadic hyperplastic polyps: a comparative analysis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1235-42.
- 76 - Chan TL, Zhao W, Leung SY, *et al.* BRAF and KRAS Mutations in Colorectal Hyperplastic Polyps and serrated adenomas. *Cancer Res.*2003;63:4878-81.
- 77 - Otori K, Oda Y, Sugiyama K, *et al.* High frequency of K-ras mutations in human colorectal hyperplastic polyps. *Gut* 1997;40:660-3.
- 78 - Leggett BA, Devereaux B, Biden K, *et al.* Hyperplastic polyposis :association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25:177-84.
- 79 - Hawkins NJ, Ward RL. Sporadic colorectal cancers with microsatellite instability and their possible origin in hyperplastic polys and serrated adenomas. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:1307-13.
- 80 - Rijcken FEM, van der Sluis Ing T, Hollema H, *et al.* Hyperplastic polyps in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003; 98:2306-11.
- 81 - Chan AO, Issa JP, Morris JS, *et al.* Concordant CpG island methylation in hyperplastic polyposis. *Am J Pathol* 2002;160:529-36.
- 82 - Giarnieri E, Nagar C, Valli C, *et al.* BCL2 and BAX expression in hyperplastic and dysplastic rectal polyps. *Hepatogastroenterology* 2000;47:159-62.
- 83 - Dave S, Hui S, Kroenke K, *et al.* Is the distal hyperplastic polyp a marker for proximal neoplasia? *J Gen Intern Med* 2003 ;18:128-37.
- 84 - Lewis JD, Kimmie NG, Hung KE, *et al.* Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy-a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163:413-20.

85 - Sciallero S, Costantini M, Bertinelli E, et al. Distal hyperplastic polyps do not predict proximal adenomas : results from a multicentric study of colorectal adenomas. *Gastrointest Endosc* 1997; 46:124-30.

86 - Pinsky PF, Schoen RE, Weissfeld JL, et al. Predictors of advanced proximal neoplasia in persons with abnormal screening flexible sigmoidoscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:103-10.

87 - Ibanez MB, Munoz-Navas MA, Duque JM, et al. Diagnostic value of distal colonic polyps for prediction of advanced proximal neoplasia in an average-risk population undergoing screening colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;59:634-41.

88 - Lin OS, Schembre DB, Kozarek RA, et al. Risk of proximal colorectal neoplasia in patients with distal hyperplastic polyps. *Am J Gastroenterol*.2003;98:S109.

89 - Croizet O, Moreau J, Arany Y, et al. Follow-up of patients with hyperplastic polyps of the large bowel. *Gastrointest Endosc* 1997;46:119-23.

90 - Huang EH, Whelan RL, Gleason NR, et al. Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps. *Surg Endosc* 2001;15:646-8.

91 - Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, et al. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer : correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003;52:1140-7.

92 - Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, et al. 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 1996;111:1178-81.

93 - Rex DK, Ulbright TM. Step section of proximal colon polyps that appear hyperplastic by endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1530-4.

94 - Kudo T, Matsumoto T, Esaki M, et al. Small invasive cancer occurring in a hyperplastic polyp. *Endoscopy* 2004;36:825-8.

95 - Cronkhite LW, Canada WJ. Generalised gastrointestinal polyposis. An unusual syndrome of polyposis, pigmentation, alopecia and onychotrophia. *New Engl J Med.* 1955;252:1011-5.

96 - Nagata J, Kijima H, Hasumi K, *et al.* Adenocarcinoma and multiple adenomas of the large intestine, associated with Cronkhite-Canada syndrome. *Dig Liver Dis* 2003;35:434-8.

97 - Benhamiche AM. Conférence de consensus. Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroenterol Clin Biol* 1998 ;22 :S3-S11.

98 - ANAES. Endoscopie digestive basse : indications en dehors du dépistage en population. Recommandations pour la pratique clinique. Avril 2004.

**Vu, le Président du Jury**

**Vu, le Directeur de Thèse**

**Vu, le Doyen de la Faculté**

## **Titre de thèse : polypes hyperplasiques atypiques : fréquence et associations lésionnelles.**

**Objectif :** A l'inverse des polypes adénomateux, les polypes hyperplasiques colorectaux ont été longtemps considérés comme dénués de potentiel de dégénérescence et non justiciables de mesures de dépistage ou surveillance. Ils siègent préférentiellement dans le recto-sigmoïde et leur taille est le plus souvent inférieure à 5mm. Cependant, certains polypes hyperplasiques ont une présentation atypique (localisation proximale, grande taille ; multiplicité réalisant au maximum des aspects de polypose hyperplasique) et pourraient être associés à une augmentation du risque de lésion néoplasique colorectale. L'objectif de notre travail est d'étudier la prévalence de ces polypes hyperplasiques atypiques, leurs caractéristiques et les associations lésionnelles.

**Méthode :** Le premier temps a consisté à identifier l'ensemble des compte rendus d'examen anatomopathologique mentionnant l'existence de polypes hyperplasiques issus des différents laboratoires de Loire-Atlantique pour l'année 2001 et correspondant à des individus domiciliés dans ce département. Une sélection a été réalisée dans un second temps à partir des critères suivants : polypes hyperplasiques de localisation colique quelque soit leur taille et leur nombre et/ou polypes hyperplasiques de localisation rectale si taille > 0,4mm (histologique) ou taille > 0,8mm (endoscopique) quelque soit leur nombre.

**Résultats :** Au total, les compte rendus de 2003 patients (correspondant à 3136 polypes hyperplasiques) ont été sélectionnés à partir de 2557 compte rendus identifiés. Les patients présentant au moins un polype hyperplasique proximal (29,7% des patients) étaient en majorité des femmes ( $p < 0,0001$ ) et ne présentaient pas plus de risque de lésion néoplasique synchrone que les patients ayant un (des) polype(s) hyperplasique(s) de localisation distale exclusive. Les patients présentant plus de 5 polypes hyperplasiques étaient peu nombreux (1,76%) et correspondaient majoritairement à des hommes ( $p = 0,0008$ ). Leurs polypes hyperplasiques siégeaient principalement dans le côlon distal et ils présentaient davantage d'adénomes ( $p = 0,049$ ) et d'adénocarcinomes ( $p < 0,0001$ ) synchrones que les patients ayant moins de 5 polypes hyperplasiques. Un polype supracentimétrique était présent chez 43 patients (2%), siégeant le plus souvent dans le côlon proximal, et 21% des 2003 patients avaient un polype hyperplasique de taille comprise entre 5 et 9mm. Ces derniers étaient majoritairement des hommes ( $p = 0,0023$ ) et ils présentaient davantage de lésions néoplasiques ( $p = 0,0003$ ). Un cancer synchrone était plus fréquent en cas de polype hyperplasique supracentimétrique ( $p = 0,0004$ ) et en cas de polype proximal supracentimétrique ( $p = 0,0001$ ) que chez les autres. Les patients avec un polype hyperplasique rectal de plus de 4 mm (4,16%) avaient davantage d'adénomes associés ( $p < 0,0001$ ) que les patients présentant un (des) polypes hyperplasiques coliques. Enfin, les adénomes et les adénocarcinomes étaient plus fréquents chez les patients de sexe masculin ( $p < 0,0001$ ) et d'âge avancé ( $p < 0,0001$ ).

**Conclusion :** Nos résultats suggèrent effectivement que certains polypes hyperplasiques sont associés à une augmentation du risque de lésion(s) néoplasique(s) colorectale(s) : il s'agit notamment des polypes proximaux de grande taille, des polypes multiples (à partir de 5 polypes), des polypes rectaux de plus de 4 mm. Ces polypes hyperplasiques sont rares et surviennent majoritairement chez les hommes.

**Mots clés : polype hyperplasique - adénome - cancer colorectal**