

UNIVERSITÉ DE NANTES

FACULTÉ DE MÉDECINE

Année : 2021

N°

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

par

Pierrine LE BRAS

Née le 10/03/1993 à Ploemeur (56)

Présentée et soutenue publiquement le 20 septembre 2021

Traitement endoscopique de la polypose duodénale sévère dans la polypose adénomateuse familiale : résultats d'une étude multicentrique sur 74 patients.

Président : Monsieur le Professeur Emmanuel CORON

Directeur de thèse : Docteur Estelle CAUCHIN

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Président du jury, Monsieur le Professeur Emmanuel CORON,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse, veuillez trouver ici l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance. Je vous remercie pour votre encadrement tout au long de mon internat.

Madame la Directrice de thèse, Madame le Docteur Estelle CAUCHIN,

Merci de m'avoir proposé ce projet et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Merci pour ta grande disponibilité, ton aide et ton soutien pour cette thèse.

Madame le Professeur Tamara MATYSIAK BUDNIK,

Vous me faites l'honneur d'être présente pour juger de mon travail. Je vous remercie également pour votre encadrement durant mon internat et les cours du mercredi matin, ainsi que pour votre disponibilité et votre bienveillance.

Monsieur le Professeur Jean-Christophe SAURIN,

Vous me faites l'honneur de prendre part au jury de cette thèse. Je vous remercie d'apporter votre expertise sur ce travail. Merci également pour votre accueil lors de mon séjour à Lyon. Soyez assuré de ma reconnaissance et mon profond respect.

Monsieur le Professeur Guillaume MEURETTE,

Vous me faites également l'honneur d'accepter de participer au jury de cette thèse. Merci d'apporter votre expertise et un regard chirurgical sur ce travail. Veuillez recevoir ici l'expression de mon profond respect.

A toutes les personnes ayant contribué à ce travail,

Olivier VINET, ARC de la cohorte nationale des polyposes digestives. Merci beaucoup pour votre aide précieuse dans la réalisation de ce travail, votre réactivité et votre disponibilité.

Monsieur le Docteur Vianney GUARDIOLLE de la Clinique des données. Merci pour les analyses statistiques, l'aide méthodologique et les précieux conseils.

Le Professeur MOUSSATA, le Docteur GARCIA et le Professeur ZERBIB des CHU de Tours, Brest et Bordeaux pour leur disponibilité et leur accueil lors de mes séjours dans leur ville respective.

Merci également,

A mes formateurs,

Tous les médecins qui m'ont supervisée, dans les services d'hépto-gastro-entérologie du CHU de Nantes, Cholet et La-Roche-Sur-Yon. Merci pour vos enseignements pratiques et théoriques qui m'ont permis d'apprendre et de progresser dans cette belle spécialité. Merci également aux médecins des services d'oncologie médicale et de radiothérapie de l'ICO Gauducheau de m'avoir aidé à faire mes premiers pas dans le monde de l'oncologie médicale et de m'avoir fait découvrir vos spécialités enrichissantes.

Tous mes anciens chefs de clinique et assistants, merci pour votre accompagnement durant mon internat, votre gentillesse et votre disponibilité : Annie, Lucille et Sarah. Mais aussi Matthieu, Catherine, Marion, Maëva.

A toutes les équipes paramédicales,

Merci pour ce que vous nous apportez tant sur le plan humain que professionnel.

A mes co-internes,

Mes co-internes devenus grands : Léa, Elise, Oriane, Marine, Miloud, Astrid, Hannah, Quentin, Laure, Lucie.

Mes co-internes actuels : Juliette (pour ton soutien lors de tous ces semestres passés ensemble et ces heures de bavardages), Astrid, Geoffrey (parti vers d'autres horizons mais toujours co-interne !), Victor, Hugo, Margaux (pardon pour le riz-au-lait), Raphaëlle, Amaury, Alexandre, Nour, Léo, Giulia et le Dr Doulhoume (les biscuits).

Mes co-internes choletais : Julien, Laure et (la petite devenue grande) Solène. Merci pour ces innombrables parties de ping-pong et ces karaokés. Merci à Eddy.

Mes co-internes d'oncologie médicale et de radiothérapie : Axel, Loïc, Martin, Marion, Marie, Gaëlle, Antoine, et les deux maintenant chefs Paul et Dahna.

C'est un plaisir de travailler avec vous, merci pour ces moments partagés à l'hôpital et ailleurs.

A mes amis,

Depuis maintenant plus de 10 ans : Timothée, Victoire, Lisa, Pierre, Lucie, Julie, Marie, Anne-H, Alexe, Margaux, Aurel. Merci de m'avoir tant appris, merci pour les fous rires, merci d'être là.

De Rennes, pour tous ces points de vie perdus ensemble, ces vacances : Mathilde et Agathe, Leïla, Julia, Fabian, Pierre, Simon, Eléonore, Vivien, Philippe et Coralie, Adrien.

Mais aussi Emeline, Bastien et Beber.

Et Camille, merci pour les aventures aux quatre coins du monde, les blagues nulles et ton soutien à chaque instant. T'es sup'Hair.

De Cholet, pour ces soirées chez Slimane, les week-ends, les vacances : Princy, Anna-kamura, Elodie, Lise, et Adrien.

A ma famille,

Mes parents. Merci de m'avoir supportée et soutenue pendant toutes ces longues années d'étude. Merci pour tout ce que vous m'avez appris, merci pour votre amour.

Mes grands-parents. Merci de ce que vous m'avez transmis, votre patience, votre amour. J'aurais aimé que vous soyez tous là, parce que « c'est pas des jeux pour rire ».

Mes frères, Maxime et Benoit. Merci de m'inspirer et me faire rire. Je suis si fière de vous.

A ma belle-famille, de m'avoir si bien accueillie.

A Samuel, simplement merci. Merci pour tout.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	7
1 INTRODUCTION	8
1.1 Généralités sur la polypose adénomateuse familiale (PAF)	8
1.2 La polypose duodénale dans la PAF	9
1.2.1 Epidémiologie.....	9
1.2.2 Corrélation génotype – phénotype.....	9
1.2.3 Carcinogénèse duodénale.....	10
1.2.4 Localisation et histologie des polypes.....	11
1.2.5 Classification.....	12
1.2.6 Modalités de surveillance.....	13
1.3 Traitements de la polypose duodénale	15
1.3.1 Traitements endoscopiques.....	15
1.3.1.1 Indications de résection.....	15
1.3.1.2 Techniques de résection : petits adénomes.....	15
1.3.1.3 Techniques de résection : grands adénomes.....	16
1.3.1.4 Ampullectomie.....	17
1.3.1.5 Perspectives.....	18
1.3.2 Traitements chirurgicaux.....	19
2 PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE	20
3 MATÉRIEL ET METHODES	20
3.1 Design de l'étude et population étudiée	20
3.2 Recueil des données	21
3.3 Critères de jugement	22
3.4 Analyses statistiques	23
3.5 Ethique	23
4 RÉSULTATS	24
4.1 Caractéristiques démographiques	24
4.2 Traitements endoscopiques	26
4.2.1 Traitements duodénaux.....	26
4.2.2 Ampullectomies.....	28

4.3	Efficacité	29
4.3.1	Survie sans chirurgie et cancer duodéal.....	29
4.3.2	Evolution du score de Spigelman	29
4.3.3	Comparaison décennies	30
4.4	Complications	31
4.4.1	Traitements duodénaux.....	31
4.4.2	Ampullectomies.....	32
4.4.3	Comparaison décennies	33
5	DISCUSSION	33
6	CONCLUSION	37
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES	38
	ANNEXES	43

LISTE DES ABRÉVIATIONS

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

CHRPE : Congenital Hypertrophy of the Retinal Pigment Epithelium (hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine)

NBI : Narrow-Band Imaging

PEPS : Plateforme d'Echange entre Professionnels de Santé

DPC : Duodéno-Pancréatectomie Céphalique

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

GNEDS : Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé

APC : Argon Plasma Coagulation

PDT : PhotoThérapie Dynamique

EI : Ecart Interquartile

IC : Intervalle de Confiance

AAP : Anti-Agrégant Plaquettaire

ATC : Anticoagulant

ESGE : European Society of Gastro-Enterology

FTRD : Full-Thickness Resection Device

BLI : Blue Laser Imaging

ÉTUDE DE THÈSE

1 INTRODUCTION

1.1 Généralités sur la polypose adénomateuse familiale (PAF)

La polypose adénomateuse familiale (PAF) est la plus fréquente des polyposes digestives. Son incidence est estimée à un nouveau cas pour 10 000 naissances et la prévalence à 26 malades vivants par million d'habitant. [1]

La PAF est une affection héréditaire à transmission autosomique dominante, c'est-à-dire qu'un enfant né d'un parent atteint a une probabilité de 50% d'avoir hérité du gène porteur de la maladie. Elle est secondaire à une mutation germinale du gène suppresseur de tumeur *APC*, localisé sur le chromosome 5q21. Ce gène est organisé en 15 exons, dont l'exon 15 représente 75% de la séquence codante (**Figure 1**). Les mutations peuvent intéresser la séquence codante du gène, mais également beaucoup plus rarement son promoteur.

Le gène *APC* est un gène suppresseur de tumeur, codant pour une protéine impliquée dans la voie de signalisation cellulaire Wnt [2]. L'inactivation de ce gène par un deuxième événement sur l'allèle non muté entraîne une hyperactivation de cette voie de prolifération cellulaire et donc la formation de multiples polypes adénomateux coliques.

La polypose adénomateuse familiale dans sa forme classique est définie par l'apparition de plus d'une centaine de polypes coliques dès la puberté, se compliquant systématiquement d'un cancer colo-rectal à l'âge médian de 35-45 ans. Ceux-ci représentent environ 1% de l'ensemble des cancers colo-rectaux [3]. Il existe également une forme dite atténuée, caractérisée par la présence de moins de 100 adénomes, et une apparition plus tardive aux alentours de 30-40 ans. Une chirurgie prophylactique (avec anastomose iléo-anale ou iléo-rectale) est généralement proposée vers l'âge de 20 ans, âge à partir duquel le risque de cancer colo-rectal devient très supérieur à celui de la population générale [4,5]. La polypose adénomateuse familiale se caractérise également par le développement de multiples manifestations extra-intestinales. Elles incluent les manifestations cutanées (lipomes, fibromes, kystes épidermoïdes et sébacés), les tumeurs desmoïdes, les ostéomes, les anomalies dentaires ou une hypertrophie congénitale de l'épithélium pigmentaire de la rétine. Les patients atteints de PAF ont également un surrisque de développer des pathologies malignes comme les cancers thyroïdiens, du système nerveux central, pancréatiques ou encore les hépatoblastomes dans l'enfance.

Les autres manifestations gastro-intestinales fréquemment retrouvées chez les patients atteints de polypose adénomateuse familiale sont la polypose fundique glandulo-kystique, et la polypose duodénale.

1.2 La polypose duodénale dans la PAF

1.2.1 Epidémiologie

Après le colon, le duodénum et la région péri-ampullaire constituent la deuxième localisation préférentielle de développement de polypes adénomateux dans la PAF. Ils apparaissent environ 15 ans après les polypes coliques [6,7]. L'incidence cumulée des polypes duodénaux augmente avec l'âge (65 % à 38 ans, 90-95 % à 70 ans). Ils sont retrouvés chez 30 à 70 % des patients, avec un risque de développer une polypose sévère estimé à 43 % à 60 ans et 50 % à 70 ans. [8,9]

Comme les polypes coliques, les polypes duodénaux sont à risque de dégénérescence. Ainsi, depuis la réalisation de la colectomie prophylactique systématique aux alentours de 20-25 ans, les cancers duodénaux et ampullaires sont devenus l'une des principales causes de décès chez les patients atteints de PAF, derrière les tumeurs desmoïdes [10]. En effet, ces patients ont un risque 100 à 330 fois supérieur de développer un cancer duodénal par rapport à la population générale, où l'incidence y est très faible (0,01 à 0,04%) [11]. L'incidence cumulée du cancer duodénal dans la PAF est ainsi estimée à environ 4,5 % à l'âge de 57 ans, avec un âge médian au diagnostic de 52 ans (intervalle 26-58) [9].

1.2.2 Corrélation génotype – phénotype

De nombreuses corrélations génotype-phénotype ont été mises en évidence pour les atteintes coliques et extra-digestives (**Figure 1**). Pour l'atteinte duodénale, la corrélation est moins bien définie, avec des études discordantes.

Dans une étude de Friedl *et al.*, aucune corrélation entre la localisation de la mutation et la sévérité de l'atteinte duodénale n'a été mise en évidence [12]. D'autres études ont en revanche trouvé une corrélation entre une polypose duodénale sévère et une mutation 5', ou des mutations situées entre les codons 976 et 1067 sur l'exon 15 avec un risque deux à trois fois plus élevé de développer une polypose duodénale [13,14].

Plusieurs publications s'accordent cependant en mettant en évidence un lien entre une atteinte sévère et des mutations de l'exon 15 situées après le codon 1400 ou encore à la partie centrale du gène [15,16].

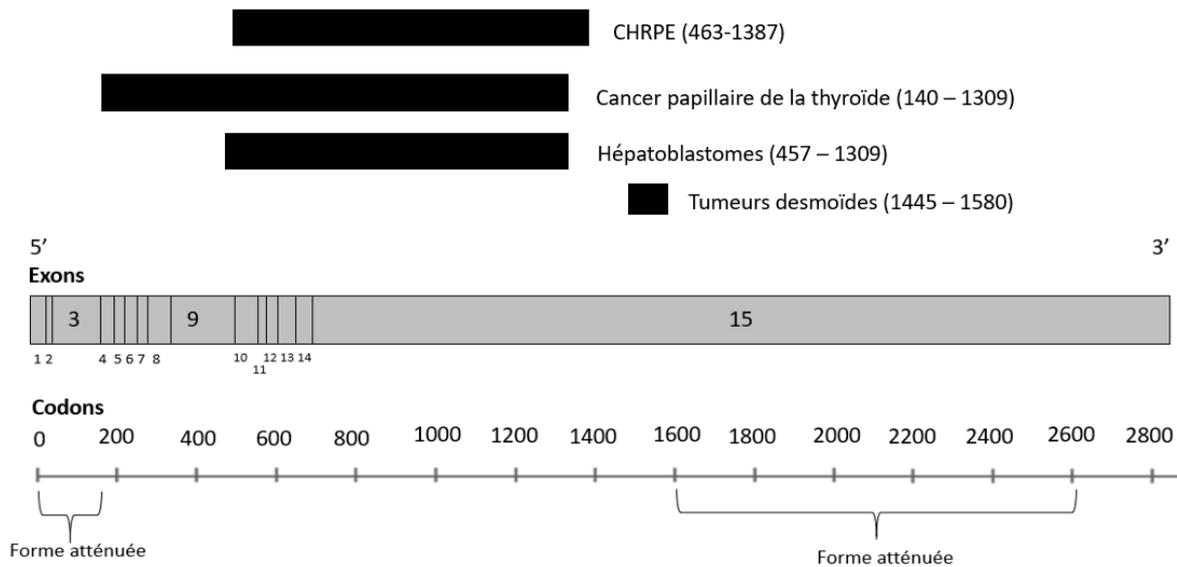


Figure 1. Représentation schématique du gène APC et corrélations génotype-phénotype des atteintes digestives et extra-digestives.

CHRPE : hypertrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine.

1.2.3 Carcinogénèse duodénale

La séquence adénome-carcinome, d'abord identifiée dans la carcinogénèse colorectale, décrit la transformation d'une muqueuse intestinale normale en cryptes aberrantes focales, en adénome puis en carcinome invasif. L'activation de la voie de signalisation Wnt par la mutation bi-allélique inactivatrice du gène *APC*, associée à des mutations de gènes suppresseurs de tumeur (*TP53*, *SMAD4*) ou d'oncogènes (*KRAS*) aboutissent à une transformation maligne.

Plusieurs études semblent évoquer une carcinogénèse similaire dans le duodénum, avec notamment quelques case-report décrivant le développement de carcinomes dans ou à proximité d'adénomes [17]. Spigelman *et al.* ont également trouvé une association entre les adénomes duodénaux et les cancers duodénaux, montrant que le caractère vilieux des adénomes et la dysplasie sévère et modérée étaient associés au risque de transformation maligne [18].

Par ailleurs, la localisation majoritairement péri-ampullaire des adénomes reflète l'exposition de la muqueuse aux acides biliaires, suggérant donc un rôle de ce composant dans la carcinogénèse duodénale [19,20].

Cependant, contrairement aux polypes colo-rectaux, les polypes duodénaux dysplasiques ne se transforment pas systématiquement en cancer [9]. Ils apparaissent plus tardivement, et ont un risque de transformation maligne allant de 1 à 5% [9,17].

1.2.4 Localisation et histologie des polypes

Les polypes sont majoritairement situés dans la deuxième et troisième portion du duodénum, ainsi que dans la région péri-ampullaire [21]. Les polypes duodénaux sont des adénomes, contrairement aux polypes gastriques qui sont majoritairement des polypes bénins glandulo-kystiques. Leur aspect macroscopique est très variable mais ils sont classiquement blancs, nombreux, sessiles ou plans et de petite taille [22]. L'ensemble de ces caractéristiques les rend parfois difficiles à détecter en lumière blanche, c'est pourquoi l'utilisation de la chromo-endoscopie avec coloration à l'indigo carmin est recommandée lors des endoscopies de surveillance (**Figure 2**).

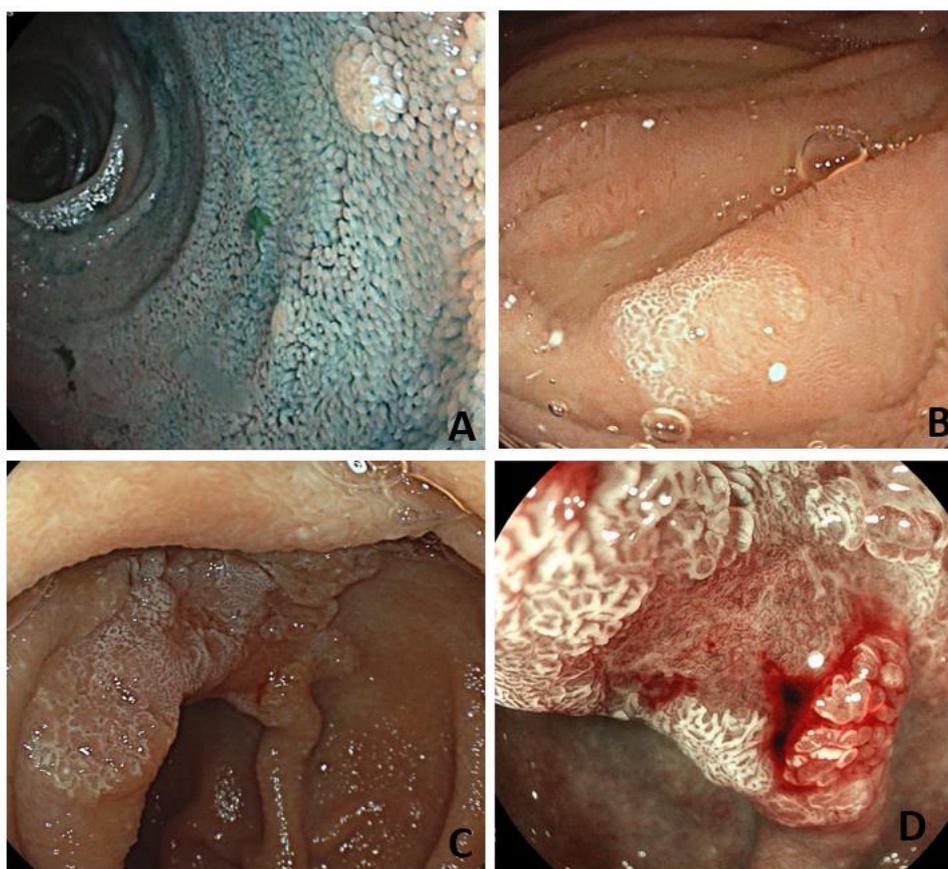


Figure 2. Adénomes duodénaux (données du CHU de Nantes). Adénome visualisé après coloration à l'indigo carmin (A), adénome en dysplasie de bas grade (B), adénome en dysplasie de haut grade en lumière blanche (C), adénome en dysplasie de haut grade (coloration virtuelle BLI, Blue Laser Imaging) (D).

1.2.5 Classification

A chaque endoscopie, une cartographie duodénale doit être réalisée en calculant le score de Spigelman.

La classification de Spigelman en 5 stades [19], proposée en 1989, permet de décrire la sévérité de l'atteinte duodénale en se basant sur le nombre, la taille des polypes, l'histologie et le grade de dysplasie (**Tableau 1**). Elle permet de guider le rythme de surveillance en prédisant le risque de dégénérescence. En effet, les principaux facteurs de risque de cancer duodénal connus sont la taille de polype supérieure à 10 mm, la dysplasie de haut grade, une histologie (tubulo-)villeuse et le stade IV à la première endoscopie [17,23,24].

Le risque de cancer duodénal augmente avec le temps et avec l'élévation du score de Spigelman, atteignant 36 % pour le stade IV [17]. Le score s'aggrave au cours du temps chez 73% des patients au cours de la vie avec un risque cumulé de polypose de stade IV estimé à 50% à 70 ans [8,17,25]. L'évolution des adénomes duodénaux semble cependant lente, avec une durée moyenne estimée de 7,1 ans (intervalle : 5,3-9,8) pour développer une atteinte de stade IV à partir d'un duodénum normal. [26]

La principale limite de ce score de Spigelman est qu'il ne prend pas en compte l'atteinte de la papille, elle-même pourvoyeuse d'un grand nombre de cancer au pronostic sombre [27]. Ainsi, dans une étude portant sur 18 cas de cancers duodénaux chez des patients atteints de PAF, 8 concernaient la papille, et un stade de Spigelman inférieur à IV était présent dans 53% des cas [24]. Par ailleurs, ce score ne tient pas compte des progrès technologiques et de l'utilisation de la coloration à l'indigo carmin, augmentant le nombre de polypes visualisés et donc le score de Spigelman [28–30].

Tableau 1. Score de Spigelman, adapté à partir de Spigelman *et al.*[19]

	1 point	2 points	3 points
Nombre de polypes adénomateux	1-4	5-20	>20
Taille, mm	1-4	5-10	>10
Histologie*	Tubuleux	Tubulo-villeux	Villeux
Dysplasie*	Bas grade		Haut grade

**basée sur l'analyse de polypes réséqués ou sur des analyses anatomopathologiques antérieures*
Stade I : 1-4 points, stade II : 5 et 6 points, stade III : 7 et 8 points, stade IV : 9-12 points.

1.2.6 Modalités de surveillance

Aucune étude prospective comparative n'a évalué les différentes modalités de surveillance ou de prise en charge de la polypose duodénale. Les recommandations françaises et européennes préconisent un début de surveillance endoscopique entre 20 et 25 ans, avec une première endoscopie haute pouvant être proposée avant l'âge de 15 ans afin de dépister les lésions ampullaires précoces [31]. A chaque endoscopie, il est recommandé d'utiliser un fibroscope à vision axiale voire un coloscope pour visualiser le D3 et le jéjunum proximal. Pour l'évaluation de la papille, site préférentiel de développement des adénomes, l'utilisation d'un duodénolescope ou d'un fibroscope et d'un capuchon est préconisée. [32]

La plupart des polypes duodénaux étant plans, une coloration à l'indigo carmin doit être utilisée, permettant d'augmenter considérablement le taux de détection des adénomes, passant parfois de zéro à cent adénomes de diamètre variable (1-10 mm) [28,30]. L'utilisation de colorations virtuelles comme le NBI (Narrow-Band Imaging) augmente également la détection des adénomes duodénaux, tout en permettant de distinguer une dysplasie d'un adénocarcinome via l'analyse de la structure et de l'organisation des vaisseaux [33].

Il était auparavant recommandé de réaliser des biopsies systématiques de la papille ainsi que des lésions de plus de 10 mm ou d'allure suspecte, et de discuter une résection en cas de dysplasie de haut grade confirmée. Plusieurs études ont cependant montré que le rendement diagnostique de ces biopsies était faible comparé à l'évaluation visuelle par les endoscopes haute résolution, avec une sensibilité de seulement 37,5 % pour prédire le diagnostic de carcinome [34,35]. Pour la papille, en plus du risque de pancréatite aiguë, la concordance entre les biopsies et l'histologie finale après ampullectomie n'est que de 64 % [36]. De plus, les biopsies peuvent induire de la fibrose, compliquant les résections et augmentant le risque de complications. Les biopsies systématiques (de la papille et des polypes duodénaux) ne sont donc plus recommandées et réservées aux situations où une résection endoscopique n'est pas réalisable en raison d'une taille trop importante ou d'une suspicion de lésion invasive. Si aucune résection n'est nécessaire, le score de Spigelman sera donc calculé en se basant sur les analyses anatomopathologiques précédentes ou sur l'évaluation optique. [31]

Le rythme de surveillance doit être guidé par le score de Spigelman, mais aussi par l'aspect de la papille, et l'intervalle de surveillance le plus court des deux évaluations sera choisi (**Tableau 2**).

Un intervalle de 5 ans sera envisageable en cas de papille macroscopiquement normale, de 3 ans en cas de papille adénomateuse mesurant moins de 10 mm et d'un an en cas de papille adénomateuse mesurant 10 mm ou plus (**Figure 3**).

Tableau 2. Recommandations de surveillance basées sur le score de Spigelman (ESGE Guidelines, Endoscopy 2019). [31]

Score de Spigelman	Stade de Spigelman	Intervalles de surveillance*
0 points	0	5 ans
1-4 points	I	5 ans
5-6 points	II	3 ans
7-8 points	III	1 an
9-12 points	IV	6 mois

*à adapter en fonction de l'aspect de la papille

Cette surveillance régulière est importante car un cancer diagnostiqué au cours d'une surveillance est de meilleur pronostic qu'un cancer découvert sur symptômes. [37]

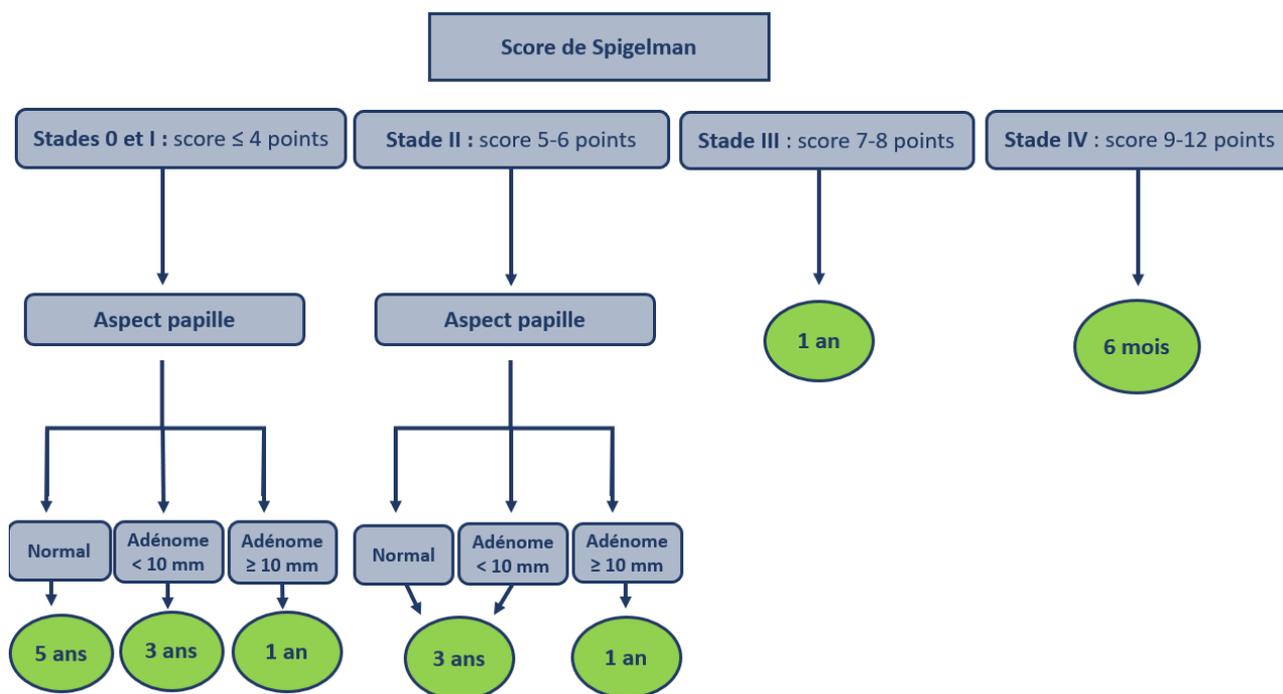


Figure 3. Recommandations européennes de surveillance basées sur le score de Spigelman et l'aspect de la papille (ESGE Guidelines). [31]

1.3 Traitements de la polypose duodénale

1.3.1 Traitements endoscopiques

1.3.1.1 Indications de résection

Le principal objectif du traitement endoscopique dans la PAF est de prévenir la survenue d'un cancer duodénal ou ampullaire. Ceci implique la réduction du score de Spigelman et la détection précoce des lésions dysplasiques susceptibles de dégénérer. Les principaux facteurs de risque de dégénérescence sont une taille supérieure à 10 mm, une dysplasie de haut grade et, pour la papille, une dysplasie de haut grade ou un contingent villositaire. [23,24]

L'ESGE recommande ainsi la résection des adénomes duodénaux mesurant 10 mm ou plus, après une évaluation macroscopique minutieuse afin de s'assurer de l'absence de signe d'invasion profonde. Une ampullectomie doit être discutée en centre expert, en cas d'augmentation rapide de taille d'un adénome papille mesurant plus de 10 mm, ou en cas de suspicion de lésion invasive. [31]

1.3.1.2 Techniques de résection : petits adénomes

L'anse froide semble être la technique préférentielle de résection des polypes de moins de 6 mm. En effet, plusieurs études récentes ont montré que la résection de polypes duodénaux par anse froide était une technique sûre et efficace, même dans la PAF où les résections sont souvent multiples et répétées, avec un taux de récurrence des adénomes variant de 22 à 100% [38,39]. Une récente étude prospective [40] a inclus 30 patients et étudié 39 polypectomies, dont 30 par anse froide. Le taux de résection monobloc était de 96,7% pour une taille moyenne de polype de 3,9 mm [intervalle 2-6mm]. Aucune hémorragie ni perforation ne sont survenues, et le taux de récurrence à 3 mois était de 3%.

Historiquement, de nombreuses techniques de destruction tumorale ont été utilisées, notamment en complément de traitement des lésions volumineuses, puis abandonnées en raison d'une faible efficacité et de nombreuses complications : les lasers (Nd-YAG, PDT), la cryothérapie, etc.[41] La coagulation au plasma argon (APC) est une technique encore utilisée dans la polypose adénomateuse familiale pour la destruction préventive des petits polypes duodénaux (**Figure 4**). Une étude lyonnaise menée par Moussata *et al.* a rapporté en 2014 leurs résultats de suivi de 35 patients suivis au CHU de Lyon atteints de PAF sur une durée de 9 ans. Toute lésion endoscopique duodénale de plus de 10 mm était réséquée par mucoséctomie et les lésions planes de moins de 10 mm étaient détruites au plasma argon. Au terme du suivi, 95% des patients avaient une diminution

de 6 points du score de Spigelman et aucun cancer duodénal n'était observé. Cette stratégie semble donc intéressante, d'autant que les saignements retardés représentaient 2,8% des complications, les pancréatites 2,8% et les perforations 0,4% [42]. Cette technique a cependant quelques limites. En effet, elle ne permet pas d'analyse histologique des polypes détruits, et quelques études rapportent un taux de récurrence des adénomes allant de 39 à 75% [43].



Figure 4. Traitement au plasma argon (données du CHU de Nantes).

1.3.1.3 Techniques de résection : grands adénomes

Pour les polypes de plus grande taille, plusieurs études récentes ont évalué l'efficacité et la sécurité de la mucoséctomie dans la prise en charge des adénomes duodénaux sporadiques. Une étude prospective publiée en 2020 et ayant inclus 110 patients avec 118 lésions a retrouvé un taux de résection complète à 94,1 %, pour une taille moyenne des polypes de 15 mm [intervalle 4-70]. La complication la plus fréquente était le saignement retardé (18,6% des lésions) [44]. Plusieurs autres études rétrospectives retrouvent des résultats similaires, l'augmentation de la taille des lésions résectionnées étant associée à une diminution des résections monoblocs et une augmentation des complications, la plupart du temps prises en charge endoscopiquement. [45,46]

La paroi duodénale étant fine et très vascularisée, la mucoséctomie duodénale reste cependant plus risquée que dans les autres localisations digestives [47] avec un taux plus élevé de perforation et de saignement per-procédure ou retardé pour des tailles de lésion similaires. De plus, aucune étude prospective n'a évalué cette technique dans la polyposé duodénale des patients suivis pour une PAF, où les mucoséctomies sont souvent multiples et répétées.

Roos *et al.* ont récemment publié les résultats d'une cohorte de 49 patients suivis pour une PAF avec polypose duodénale de stade III ou IV (95% des patients) ayant eu des polypectomies duodénales ou des ampullectomies. Soixante-huit polypectomies ont été réalisées dont 85% par mucosectomie avec une taille médiane des polypes réséqués de 15 mm (intervalle 5-60). A 89 mois, la survie sans chirurgie duodénale était de 74% et le score de Spigelman était significativement plus bas à 18 mois, sans aucun cas de cancer duodéal. Le taux de complication était faible avec 13% de saignement et 2% de perforation [48].

La dissection sous-muqueuse duodénale a majoritairement été étudiée dans les centres experts asiatiques. L'avantage de cette technique est qu'elle permet un taux de résection monobloc important, sans contrainte de taille (90 % même pour des lésions de plus de 20 mm dans les récentes études) [49]. Les séries européennes sont plus décevantes, avec un taux de résection monobloc à 29,7% associée à 16,2% de perforation dans la plus grande d'entre elles [50]. Les études comparant la mucosectomie et la dissection sous-muqueuse retrouvent un taux supérieur de résection R0 dans le groupe dissection sous-muqueuse, avec cependant un taux de perforation et de saignement per-procédure significativement plus élevé [51].

La dissection sous-muqueuse, en Europe, n'est pas recommandée en routine pour la résection de volumineuses lésions duodénales, mais réservée à des indications sélectionnées et des opérateurs expérimentés.

1.3.1.4 Ampullectomie

Comme dit précédemment, les polypes se développent fréquemment dans la région péri-ampullaire, avec un risque de dégénérescence non négligeable.

La technique ainsi que les complications de l'ampullectomie dans la PAF sont similaires à celles de l'ampullectomie sporadique. De rares séries incluant moins de 30 patients atteints de PAF ont étudié l'ampullectomie. Elles retrouvaient un taux de complications élevés avec 19-20% de pancréatite aiguë, 4-13% de saignement et 8% de douleurs abdominales. De plus, les récurrences sur cicatrice étaient fréquentes (0-67 % après une durée médiane de suivi de 53 à 85 mois). [48,52]

1.3.1.5 Perspectives

La résection trans pariétale endoscopique (full-thickness resection device, FTRD) pourrait constituer une alternative à la chirurgie pour la résection de polypes difficiles d'accès ou non soulevables (**Figure 5**). Seules de petites séries rétrospectives ont étudié cette technique dans le duodénum avec de bons résultats (un taux de résection complète allant de 85 à 100%) et un faible taux de complication [53]. Cependant, ce système a quelques limites techniques liées à la taille du dispositif avec un passage du sphincter supérieur de l'œsophage et du pylore pouvant être difficile, et une taille de résection monobloc limitée à 25 mm maximum. De plus, une distance minimale de 20 mm par rapport à la papille majeure est nécessaire pour éviter le risque de clipper la voie biliaire principale.

De larges séries prospectives sont donc nécessaires pour confirmer ces résultats et les indications.

La mucosectomie en immersion sous-marine pourrait également être une alternative à la mucosectomie conventionnelle. Cette technique consiste à remplir la lumière intestinale de sérum physiologique au lieu d'air ou de CO₂. Le poids du liquide, en écartant le muscle, permet de faire flotter le polype et de faciliter sa capture par l'anse, sans injection sous-muqueuse. Quelques études ont évalué cette technique, retrouvant un taux de résection complète de 87% contre 70% avec la mucosectomie classique ($p < 0,01$), et un taux de complication similaire. [54,55]

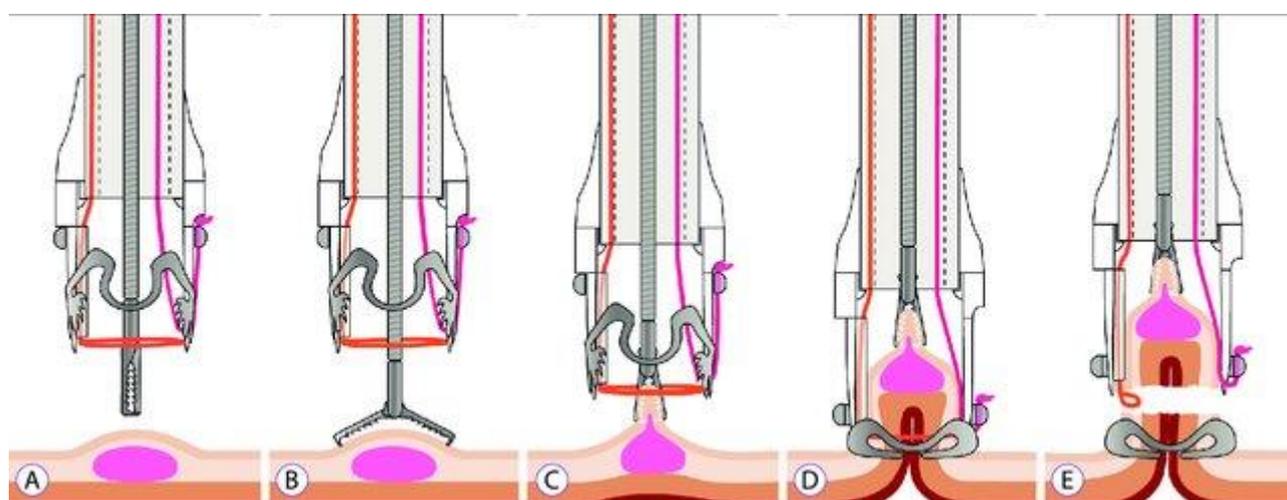


Figure 5. Description de la technique de résection trans pariétale, Full-thickness resection device (FTRD). (A) Composants du système FTRD : capuchon, pince, anse. (B) Capture de la lésion avec la pince. (C) Récupération de la lésion dans le capuchon, (D) Libération du clip, (E) Fermeture. (d'après Edris et al., 2018) [56]

1.3.2 Traitements chirurgicaux

La prise en charge chirurgicale des polyposes duodénales sévères dans la polypose adénomateuse familiale doit être discutée en réunion de concertation pluri-disciplinaire, en centre expert. Les principales indications sont une polypose duodénale sévère non accessible à un traitement endoscopique, ou une lésion invasive.

Les prises en charge chirurgicales de la polypose duodénale dans la PAF incluent des traitements locaux (polypectomie après duodénotomie), les duodénectomies partielles (**Figure 6**) et les duodéno pancréatectomies céphaliques. Le choix de la technique dépend de la sévérité de l'atteinte duodénale, de la taille et de la localisation des polypes, ainsi que de l'expertise locale, aucune étude randomisée n'ayant été publiée pour guider le type de résection chirurgicale.

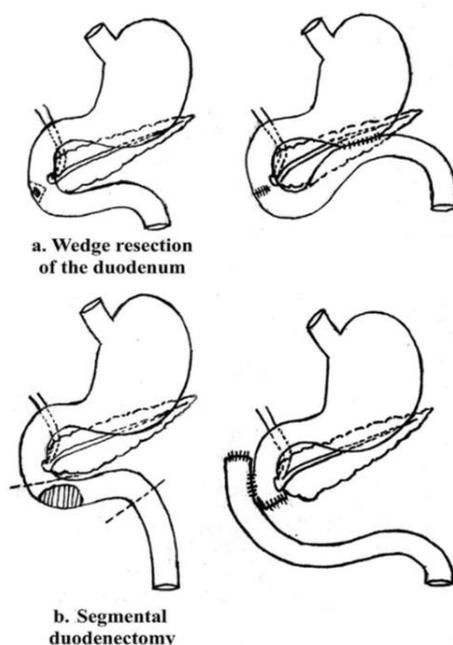


Figure 6. Techniques de résections duodénales. a. « wedge » résection après duodénotomie, b. duodénectomie (d'après Golhar *et al.*, 2018). [57]

La polypectomie après duodénotomie, bien que grevée d'une morbi-mortalité moindre que les autres techniques chirurgicales, ne prévient pas la récurrence des polypes duodénaux, avec un taux de récurrence allant de 32 à 100% dans les petites séries publiées [25].

Cette technique peut cependant être indiquée pour la résection de volumineux polypes isolés et inaccessibles par voie endoscopique ou pour retarder des prises en charges plus lourdes chez les patients jeunes [58].

Pour la prise en charge des polyposes duodénales sévères (stade IV de la classification de Spigelman), une prise en charge plus radicale par duodénectomie ou duodéno pancréatectomie céphalique (DPC) est recommandée par certains auteurs. [17,25]

Cependant, la duodéno pancréatectomie céphalique, qui est la chirurgie de référence, est grevée d'une morbidité d'environ 40-70% et d'une mortalité de 5%. [59,60] De plus, il persiste un risque de développement d'adénomes jéjunaux et duodénaux distaux après duodéno pancréatectomie céphalique estimée à 24% à 47 mois en moyenne dans une série anglaise de 56 patients opérés pour une polypose sévère, difficilement accessibles par voie endoscopique. [61].

La duodénectomie est une alternative chirurgicale permettant une surveillance endoscopique plus aisée, mais ayant également une morbi-mortalité élevée, notamment chez les patients atteints de tumeurs desmoïdes [62]. Par ailleurs, le risque de récurrence d'adénomes dans la région néo-ampullaire est estimé à 50% à 75 mois. [63,64]

2 PROBLÉMATIQUE ET OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Certains auteurs recommandent une prise en charge chirurgicale de la polypose duodénales sévère dans la PAF, mais celle-ci est grevée d'une morbi-mortalité importante. Le traitement endoscopique pourrait être une alternative thérapeutique moins invasive et moins morbide, mais n'a été évalué que dans de rares petites séries de patients dans cette indication.

L'objectif de notre étude est de décrire l'efficacité et la sécurité à long-terme d'un traitement endoscopique combiné (polypectomie et APC) d'une large série de patients atteints d'une PAF et porteurs d'une polypose duodénales de stade IV inclus dans une cohorte prospective nationale et suivis dans plusieurs centres français, avec actualisation des données des patients de l'étude de Moussata *et al.*

3 MATÉRIEL ET MÉTHODES

3.1 Design de l'étude et population étudiée

Il s'agit d'une étude rétrospective avec recueil prospectif des données, multicentrique (5 centres français), d'une cohorte de patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale. Tous les patients avaient une mutation du gène *APC* identifiée ou au moins 100 polypes colo-rectaux associée à une histoire familiale de polypose digestive. Tous ont eu une colectomie totale ou subtotale. Les patients inclus étaient porteurs d'une polypose duodénales de stade IV selon la classification de Spigelman identifiée entre novembre 1996 et février 2020 au cours de leur suivi endoscopique.

Les patients devaient soit être inclus dans la cohorte nationale de polypose digestive (Plateforme d'Echange entre Professionnels de Santé, PEPS) après recueil de leur consentement (cf **Annexe 1**), ou dans l'étude de Moussata *et al.*

Les patients étaient exclus en cas d'utilisation d'un traitement par laser Yag ou PDT (photothérapie dynamique) après l'identification d'une polypose duodénale de stade IV, ces traitements endoscopiques n'étant actuellement plus utilisés. Une prise en charge chirurgicale au premier stade IV (duodéno pancréatectomie céphalique, duodénotomie ou duodénectomie), sans nouveau stade IV identifié au décours était également un critère d'exclusion. Le suivi débutait à la date du diagnostic de la polypose de stade IV et se terminait à la dernière endoscopie réalisée.

Les endoscopies thérapeutiques ont toutes été réalisées en centre expert par des endoscopistes expérimentés dans les Centres Hospitalo-Universitaires (CHU) de Nantes, Tours, Brest, Bordeaux ou Lyon. Le rythme des endoscopies et les indications de résection (polypectomies et ampullectomies) étaient laissés au choix de l'endoscopiste. Une première endoscopie de surveillance était cependant réalisée au maximum 1 an après l'identification d'un premier stade IV.

3.2 Recueil des données

Les données démographiques, endoscopiques, les complications, les durées d'hospitalisation, l'histologie des polypes, les cancers duodénaux et les chirurgies duodénales ont été recueillies de façon prospective dans les dossiers médicaux informatisés (comptes rendus d'hospitalisation, d'endoscopie et d'anatomopathologie). Pour les patients inclus dans l'étude de Moussata *et al.*, les informations antérieures à 2004 étaient extraites du tableau de recueil de données de l'étude, les logiciels actuels ne permettant pas l'accès à ces données.

Sur chaque compte-rendu d'endoscopie étaient recueillis le nombre de polypes, leur taille, l'aspect et la taille de la papille, les techniques de résection et les éventuelles complications per-geste (perforations, hémorragies). Les hémorragies per-geste n'étaient pas considérées comme une complication, car inhérent à la procédure.

Lorsqu'elles n'apparaissaient pas précisément dans le compte-rendu endoscopique des patients inclus dans la cohorte nationale, les données concernant le nombre et la taille des polypes ont été complétées par les informations collectées de façon prospective dans la base de données de la cohorte nationale (PEPS).

Les complications post-procédures (perforation digestive, hémorragie digestive, pancréatite aiguë) et leur prise en charge étaient recueillies dans les comptes rendus d'hospitalisation. Une pancréatite aiguë bénigne était définie par une pancréatite œdémateuse et une pancréatite aiguë grave par une pancréatite aiguë nécrosante. Une hémorragie était considérée comme une complication si elle prolongeait l'hospitalisation.

L'analyse anatomopathologique des pièces de résection permettait de déterminer la nature histologique, le degré de dysplasie, et le caractère complet de la résection (R0) pour les ampullectomies.

Toutes les endoscopies étaient réalisées en vision axiale et latérale et une coloration à l'indigo carmin à 0,2% était réalisée. La taille des polypes était estimée endoscopiquement ou extraite du compte-rendu anatomopathologique en cas de résection monobloc. Le score de Spigelman était calculé à chaque endoscopie à partir de l'endoscopie index, lorsqu'une analyse anatomopathologique était disponible. Ces données anatomopathologiques provenaient soit de l'analyse des résections endoscopiques, soit de biopsies duodénales systématiques.

3.3 Critères de jugement

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'efficacité de la prise en charge endoscopique des polyposes duodénales de stade IV. Le critère de jugement principal était donc défini par la survie sans chirurgie duodénale et sans cancer (duodéal ou de l'ampoule de Vater) par patient à partir du premier stade IV détecté. Un évènement était défini par une chirurgie duodénale (duodéno pancréatectomie céphalique, duodénotomie, duodénectomie), par la survenue d'un cancer duodéal ou de l'ampoule de Vater ou d'un décès lié à l'évolution polypose duodénale. Un patient était censuré s'il était perdu de vue, ou décédé d'une cause non liée à la polypose adénomateuse familiale.

Les critères de jugement secondaires étaient la sécurité du traitement endoscopique définie par la proportion de complication par endoscopie, la description de l'évolution du score de Spigelman au cours de la prise en charge et l'impact de la décennie sur les complications (hémorragie, pancréatite aiguë, perforation) et l'évolution du score de Spigelman.

3.4 Analyses statistiques

Le logiciel utilisé pour l'ensemble des analyses est R version 4.0.3.

Des statistiques descriptives ont été effectuées pour les données démographiques, les effets indésirables, les techniques endoscopiques. Les variables qualitatives ont été décrites avec dénombrement et proportion ; les données quantitatives ont été décrites avec des médianes et un écart interquartile en cas de distribution non normale, ou par des moyennes et écart-type en cas de distribution normale.

Des analyses descriptives de survie (packages survival version 3.2-7 et survminer version 0.4.9) ont été effectuées pour déterminer la survie sans chirurgie et cancer duodéal.

L'évolution du score de Spigelman au cours du suivi a été modélisée grâce à un modèle de régression polynomiale locale où la variable à expliquer était le score de Spigelman et la variable explicative était le délai après le diagnostic de stade IV.

En analyse de sensibilité, la comparaison de l'évolution du score de Spigelman en fonction de la décennie (avant et après 2010) a été réalisée en utilisant un modèle de régression linéaire mixte avec effet aléatoire sur le sujet, calculé à partir des données recueillies. La comparaison de la proportion des complications en fonction de la décennie a été effectuée avec un test de Fisher.

3.5 Ethique

L'étude a été soumise et acceptée par le Groupe Nantais d'Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS) du CHU de NANTES (cf **Annexe 2**).

4 RÉSULTATS

4.1 Caractéristiques démographiques

Dans la cohorte nationale incluant 770 patients, 567 dossiers (74%) de patients suivis dans 5 centres français (CHU de Nantes, Brest, Lyon, Bordeaux et Tours) ont été analysés. Une polypose duodénale de stade IV selon la classification de Spigelman a été identifiée chez 72 patients (13%). Dans la cohorte de Moussata *et al.*, nous avons actualisé le suivi à long terme de 20 des 35 patients de la série initiale, dont 4 étaient inclus dans la cohorte nationale (8 ont été perdus de vue, 7 ont été exclus du fait de l'utilisation de laser Yag au cours de leur suivi).

Au total, 88 patients ayant eu au moins une polypose duodénale de stade IV identifiée ont été analysés. Parmi eux, 14 patients (16%) ont eu une prise en charge chirurgicale lors de l'identification de leur première polypose duodénale de stade IV (11 duodéno pancréatectomies céphaliques, 1 duodénotomie, 2 duodénectomies). Les 74 autres patients ayant eu une prise en charge initiale endoscopique constituent notre cohorte (**Figure 7**).

Au cours du suivi, 690 endoscopies hautes ont été recensées, dont 521 thérapeutiques (28 ampullectomies et 493 sessions de traitement duodéal). Parmi les sessions de traitements duodénaux, un traitement au plasma argon (APC) seul était réalisé au cours de 51,9 % d'entre elles, des polypectomies seules au cours de 22,7% et un traitement combiné (polypectomie et APC) au cours de 25,3% des sessions thérapeutiques.

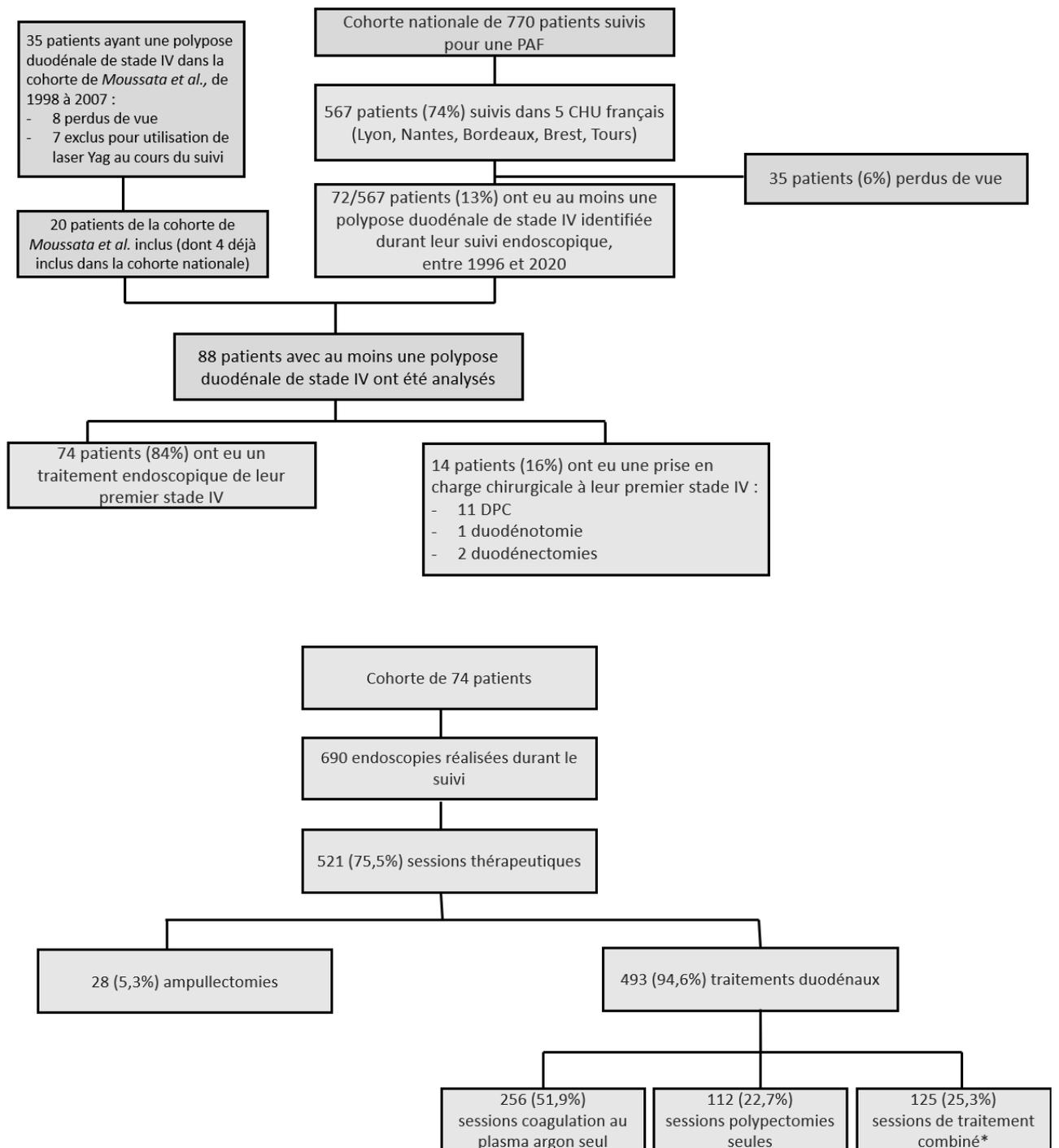


Figure 7. Diagramme de flux.

**Traitement combiné : APC + polypectomie.*

L'âge médian au diagnostic du stade IV était de 43 ans (écart interquartile [EI] 17). Le sex ratio était équilibré avec 50% d'hommes et de femmes. Une mutation du gène *APC* était identifiée chez 52 patients (70,2%).

L'ensemble des caractéristiques des patients est détaillé dans le **tableau 3**.

La durée médiane de suivi était de 7,26 ans (EI 9,19) avec un suivi de plus de 10 ans chez 31 patients (soit 41,8% de l'effectif).

Le nombre médian d'endoscopies par patient au cours du suivi était de 9 (EI 7), avec un nombre médian d'endoscopies thérapeutiques de 6 (EI 5). Le score de Spigelman médian lors de l'endoscopie index était de 9 (EI 1). Le score de Spigelman médian lors de la dernière endoscopie était de 6 (EI 4). Avant l'identification d'une polypose duodénale de stade IV, 2 patients ont eu une chirurgie duodénale de type résection duodéno-jéjunale distale pour des polyposes sévères.

Le délai entre la réalisation de la coloproctectomie et l'identification d'une polypose duodénale de stade IV médian était de 19,5 ans (EI 18,35).

Tableau 3. Caractéristiques des patients (n=74).

Caractéristiques des patients	N (%)
Sexe masculin	37 (50)
Mutation APC	
Identifiée	52 (70,2)
Pas de recherche effectuée	16 (21,6)
Pas de mutation retrouvée	4 (5,4)
Donnée manquante	2 (2,7)
Localisation mutation	
Exon 15	32 (61,5)
Intron 7	5 (9,6)
Autres	15 (28,8)
Atteinte extra-digestive	20 (27)
Tabagisme actif	25 (33,8)
Diabète	8 (10,8)
Traitement AAP/ATC*	12 (16,2)

*ATC = anticoagulant, AAP = anti-agrégant plaquettaire

4.2 Traitements endoscopiques

4.2.1 Traitements duodénaux

Au cours des 237 endoscopies thérapeutiques avec polypectomies (incluant les sessions polypectomies seules et les sessions de traitement combiné), 453 résections de polypes ont été réalisées (données manquantes pour 28 endoscopies), soit 1,9 polypectomies par session thérapeutique.

Trois cent quatre-vingts polypectomies étaient monoblocs (83,9 %) et la majorité étaient réalisées par mucosectomie (64,4 %). La taille médiane des polypes réséqués était de 10 mm (EI 6).

Sur les 493 sessions de traitements duodénaux, 74 sessions thérapeutiques (15%) ne comportaient que des mucosectomies et 251 (51,9 %) ne comportaient qu'un traitement au plasma argon seul. Un traitement combiné par mucosectomie et plasma argon était réalisé dans 98 sessions de traitement duodéal (19,8 %). Une hémostase per-procédure a été réalisée au cours de 59 (12,6%) des sessions thérapeutiques. (**Tableau 4**).

Les polypes réséqués correspondaient histologiquement à un adénome tubuleux dans 55,4 % des cas, un adénome tubulo-villeux dans 36,4 % des cas et un adénome vilieux dans 7,4% des cas. Cinquante pourcent (50,2 %) des polypes étaient en dysplasie de haut grade. Aucune tumeur invasive n'a été réséquée. (**Tableau 5**)

Une dysplasie de haut grade a été identifiée chez 65 patients (87,8%) lors du diagnostic du premier stade IV.

Tableau 4. Caractéristiques des traitements endoscopiques duodénaux (analyse par session thérapeutique).

Caractéristiques des traitements	Données disponibles, n	N (%)
METHODE DE RESECTION	209	
Monobloc, ≥ 1		171 (81,8)
Multifragmentaire		38 (18,2)
TECHNIQUE DE RESECTION		
Polypectomies seules	112	
Mucosectomie		74 (66)
Anse froide		19 (16,9)
Anse chaude		3 (2,7)
Anse froide et anse chaude		1 (0,2)
Résection à la pince		11 (9,8)
Anse froide et mucosectomie		4 (3,6)
Traitements combinés	125	
Mucosectomie et argon		98 (78,4)
Anse froide et argon		19 (15,2)
Anse chaude et argon		1 (0,8)
Résection à la pince et argon		2 (1,6)
Mucosectomie, anse froide et argon		5 (0,4)
TRAITEMENT AU PLASMA ARGON SEUL	493	256 (51,9)
HEMOSTASE PER-PROCEDURE	469	
Hémostase réalisée		59 (12,6)
Pose de clips		48 (81,4)
Pince chaude		11 (18,6)

Tableau 5. Anatomopathologie des polypes réséqués (n=231).

Anatomopathologie	N (%)
Tubuleux	128 (55,4)
Tubulo-villeux	84 (36,4)
Villeux	17 (7,4)
Normale	2 (0,86)
Dysplasie de bas grade	113 (48,9)
Dysplasie de haut grade	116 (50,2)

4.2.2 Ampullectomies

Lors du diagnostic du premier stade IV, des biopsies contributives de la papille ont été réalisées pour 35 patients (47,3%). Vingt-trois (65,7%) étaient en dysplasie de bas grade, 11 (31,4%) étaient en dysplasie de haut grade.

Vingt-huit patients (37,8 %) ont eu une ampullectomie au cours du suivi. Une sphinctérotomie a été réalisée dans 37,5% des cas, une prothèse pancréatique a été posée dans 75 % des cas (**Tableau 6**).

Cinq patients (6,76 %) ont eu une ampullectomie avant le début du suivi.

La taille médiane des ampullomes réséqués était de 14,5 mm (EI 6,25) et 90,5 % des résections étaient monobloc.

L'histologie des ampullomes correspondait à un adénome tubuleux dans 39,1 % des cas, un adénome tubulo-villeux dans 52,2 % des cas et un adénome vilieux dans 4,3 % des cas. Une dysplasie de haut grade était retrouvée dans 45,8 % des pièces de résection. Le taux de récurrence au terme du suivi était de 28,6 %.

Tableau 6. Caractéristiques des ampullectomies.

	Données disponibles, n	N (%)
Pose de prothèse	20	15 (75)
Sphinctérotomie	24	9 (37,5)
Résection monobloc	21	19 (90,5)
Résection R0	18	15 (83,3)
Histologie	23	
Tubuleux		9 (39,1)
Tubulo-villeux		12 (52,2)
Villeux		1 (4,3)
Muqueuse normale		1 (4,3)
Dysplasie	24	
Dysplasie de bas grade		13 (54)
Dysplasie de haut grade		11 (45,8)

4.3 Efficacité

4.3.1 Survie sans chirurgie et cancer duodénal

La survie sans cancer duodénal et chirurgie duodénale était respectivement de 96,8% à 5 ans (IC 92,6 – 100), de 94,7% à 10 ans (IC 89-100) et de 90,4% à 15 ans (IC 81-100). (**Figure 8**)

Au cours du suivi, 4 patients (5,4 %) ont eu une chirurgie duodénale pour des lésions non résécables endoscopiquement (4,05 %) : une DPC, 2 duodénectomies et une ampullectomie chirurgicale pour prise en charge d'un adénocarcinome ampullaire.

Un cas de cancer duodénal est survenu chez un patient qui avait été perdu de vue pendant 8 ans et un cas d'adénocarcinome de l'ampoule.

Six personnes sont décédées au cours du suivi : 2 de l'évolution de leur cancer duodénal ou ampullaire, 4 de causes sans lien avec la polypose et 1 de cause inconnue.

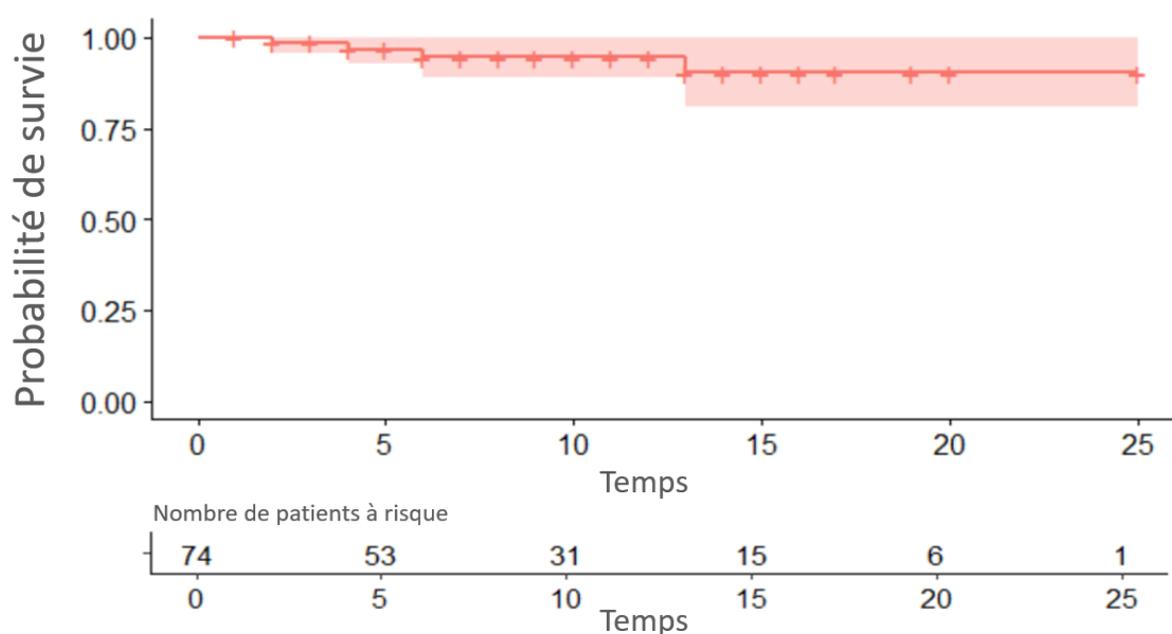


Figure 8. Survie sans chirurgie et cancer duodénal.

4.3.2 Evolution du score de Spigelman

La **figure 9** décrit l'évolution du score de Spigelman en fonction du temps. La valeur prédite du score de Spigelman dans ce modèle est de 9,13 (IC 8,74-9,52) à l'endoscopie initiale, de 6,47 à 5 ans (IC 6,12 – 6,82) et de 4,95 à 20 ans (IC 4,09 – 5,82). Lors de la dernière endoscopie, 86,8% des patients ont un score de Spigelman strictement inférieur à 9.

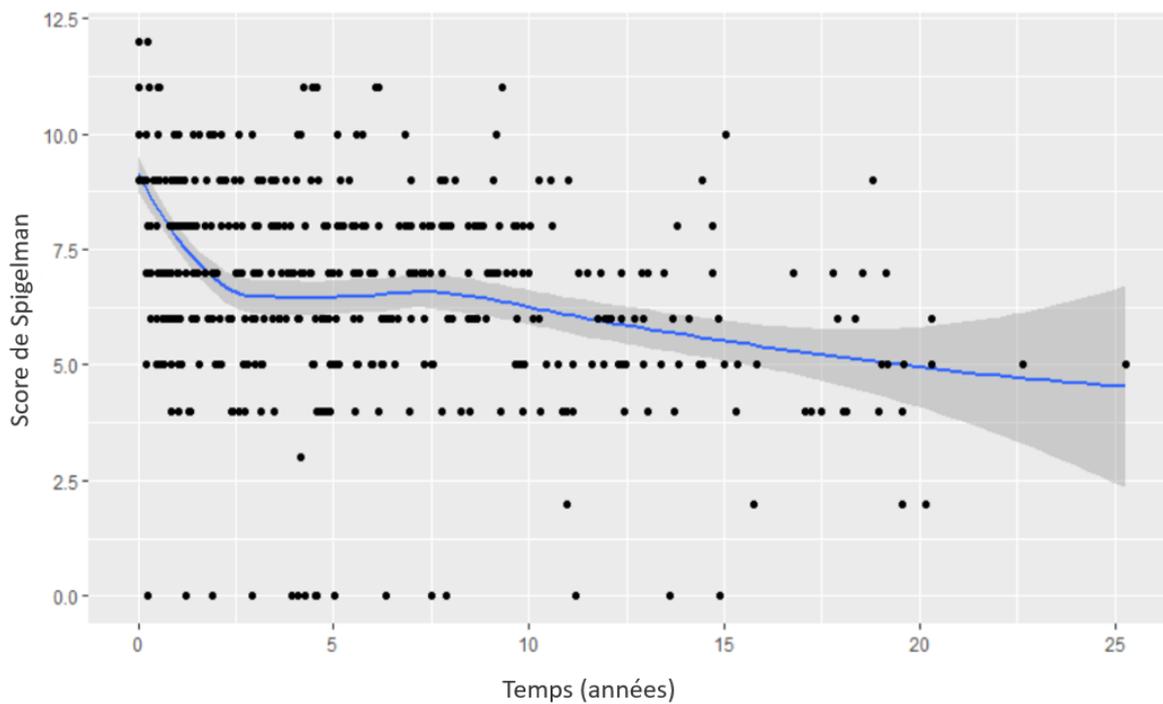


Figure 9. Evolution du score de Spigelman au cours du temps.

4.3.3 Comparaison décennies

Le modèle utilisé ne met en évidence aucune différence significative concernant l'évolution du score de Spigelman en fonction de la décennie de prise en charge (**Figure 10**).

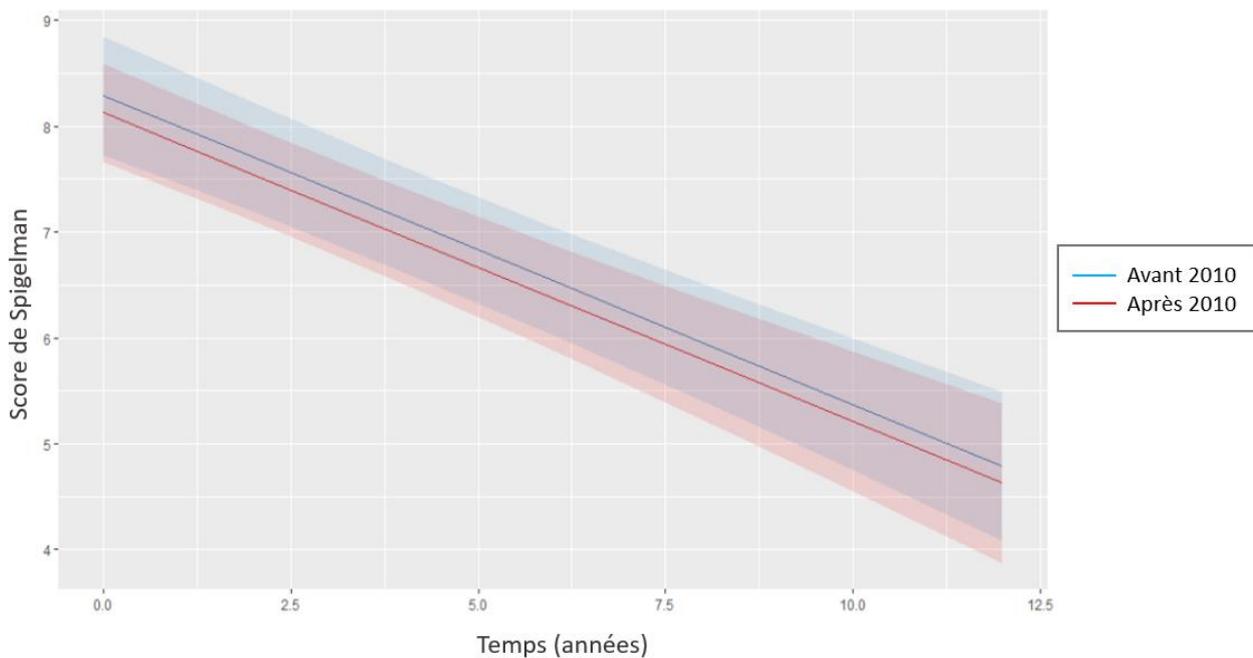


Figure 10. Comparaison de l'évolution du score de Spigelman (valeurs prédites) en fonction de la décennie de prise en charge (avant et après 2010).

4.4 Complications

4.4.1 Traitements duodénaux

Des complications sont intervenues après 35 des 493 sessions thérapeutiques de traitement duodéal (7,1 %). La durée médiane d'hospitalisation en cas de complication était de 6 jours (EI 4) toutes complications confondues.

Les hémorragies digestives constituaient 77 % des complications (n=27). Une transfusion de culot(s) globulaire(s) a été nécessaire pour 11 patients (40,7 %). Une prise en charge endoscopique de l'hémorragie digestive a été nécessaire dans 48,1 % des cas : 16 % de coagulation à la pince chaude, 12% de pose de clip, 8% d'aetoxysclérol.

Les perforations ont compliqué 7 sessions endoscopiques de traitement duodéal (1,4 %). Quatre ont été prises en charge médicalement (mise à jeun, aspiration digestive et antibiothérapie), 3 ont nécessité une prise en charge chirurgicale (suture).

Une session de traitement au plasma argon seul, à proximité de la papille, s'est compliquée d'une pancréatite aiguë grave (**Tableau 7**).

Il faut souligner que parmi les hémorragies, 22,2% des défauts muqueux avaient été clipés de façon préventive.

Tableau 7. Complications après traitement d'adénomes duodénaux (n=493).

Complications	N (%)
HEMORRAGIE	27 (5,5)
Prise en charge endoscopique	13 (48,1)
Clip	3 (12)
Pince chaude et sclérose adrénalinée	1 (4)
Pince chaude	4 (16)
Aetoxysclérol	2 (8)
Pince chaude et clip	1 (4)
Sclérose adrénalinée	1 (4)
Clip et sclérose adrénalinée	1 (4)
Transfusion de culot(s) globulaire(s)	11 (40,7)
PANCREATITE AIGUE	1 (0,2)
Bénigne	0
Grave	1 (100)
PERFORATION	7 (1,4)
Prise en charge chirurgicale	3 (57,1)
Prise en charge médicale	4 (42,8)

4.4.2 Ampullectomies

Dix-sept complications ont été recensées après les 28 ampullectomies réalisées : 7 hémorragies digestives (25%), 5 pancréatites aiguës (17,6%) et 5 perforations (17,6%).

Une complication minimum a été recensée après 13 ampullectomies (46,4 %), 4 d'entre elles ayant eu plusieurs complications (hémorragie et perforation, perforation et pancréatite aiguë, hémorragie et pancréatite aiguë).

Cinq hémorragies digestives (71,4 %) ont nécessité une reprise endoscopique, dont 3 (60 %) la pose d'un clip. Une transfusion d'au moins un culot globulaire a été réalisée chez un patient (20 %).

La majorité des pancréatites aiguës (80 %) étaient bénignes.

Les perforations ont toutes été prises en charge médicalement (mise à jeun, aspiration digestive et antibiothérapie).

La durée médiane d'hospitalisation toutes complications confondues était de 6 jours (EI 4).

Tableau 8. Complications après ampullectomie.

Complications	N (%)
HEMORRAGIE	7 (25)
Prise en charge endoscopique	5 (71,4)
Clip	3 (60)
Pince chaude et sclérose adrénalinée	1 (20)
Aetoxysclérol	1 (20)
Transfusion de culot(s) globulaire(s)	1 (14)
PANCREATITE AIGUE	5 (17,8)
Bénigne	4 (80)
Grave	1 (20)
PERFORATION	5 (17,8)
Prise en charge chirurgicale	0
Prise en charge médicale	5 (100)

4.4.3 Comparaison décennies

En comparant les proportions de complications avant et après 2010, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour les ampullectomies. Le taux de complication après traitement duodénal est significativement supérieur après 2010 (9,3 % vs 4,3%, $p = 0,03$). (**Tableau 9**).

Tableau 9. Comparaison des complications avant et après 2010 après traitements endoscopiques. Test de Fisher.

Complications	Avant 2010, n (%)	Après 2010, n (%)	p
Après traitement duodénal	11 (4,3)	22 (9,3)	0,03
Après ampullectomie	6 (46,2)	7 (46,7)	1

5 DISCUSSION

Dans notre étude, constituant la plus grande cohorte de patients atteints d'une polypose duodénale sévère dans un contexte de PAF, nous avons étudié l'efficacité et la sécurité du traitement endoscopique de la polypose duodénale, avec une longue durée de suivi. Nous avons montré que les traitements endoscopiques, même répétés, ont une proportion de complication très faible et permettent d'éviter une prise en charge chirurgicale tout en prévenant le développement de cancers duodénaux dans la grande majorité des cas.

En effet, le traitement endoscopique est efficace avec seulement 4 patients opérés au cours du suivi, dont 3 d'une chirurgie conservatrice (duodénectomie et ampullectomie chirurgicale). Les traitements endoscopiques semblent donc limiter des prises en charge chirurgicales morbides chez des patients déjà colectomisés, chez qui l'épargne digestive est primordiale. De plus, une résection chirurgicale ne constitue pas une solution définitive, des polypes pouvant se développer sur les segments duodénaux restants avec un taux de récurrence estimé à 50% à 75 mois [63,64]. Ainsi, deux patients inclus dans notre cohorte avaient déjà eu une résection duodénale distale avant l'inclusion et ont développé une polypose duodénale de stade IV sur les segments restants. Il apparaît donc primordial que la prise en charge chirurgicale soit discutée en centre expert de façon pluridisciplinaire et réservée aux polyposes très sévères, inaccessibles à une prise en charge endoscopique.

La dysplasie de haut grade est l'un des principaux facteurs de risque connu de cancer duodéal et ampullaire [17,23]. Dans notre étude, une majorité des adénomes réséqués (50,2 %) sont en dysplasie de haut grade et 45,8 % des ampullomes. Cette grande proportion d'adénomes en dysplasie

de haut grade réséqués met en avant l'importance de la stratégie de résection endoscopique dans la prévention des cancers duodénaux et ampullaires.

Seulement deux cas de cancers duodénaux ont été rapportés, dont l'un diagnostiqué chez un patient ayant été perdu de vue pendant 8 ans, renforçant l'importance d'une surveillance rapprochée et d'un suivi à long terme, efficaces. En effet, la survie sans chirurgie ni cancer duodéal était de 96,8 % à 5 ans et de 94,7 % à 10 ans.

Dans l'étude de Roos *et al.* analysant les traitements duodénaux et les ampullectomies chez des patients avec des polyposes de stade III ou IV, il était mentionné un taux de survie sans chirurgie inférieur (de 74% à 89 mois pour le groupe traitement duodéal et 71% à 71 mois pour le groupe ampullectomie).[48]

Dans notre modèle d'évolution du score de Spigelman en fonction du temps basé sur les données recueillies, on observe une diminution du score de Spigelman au cours du temps, majoritairement au cours des 5 premières années du suivi avec une diminution de 2,6 points du score. Ainsi, 86,6% des patients n'ont plus de polypose duodénale stade IV à la fin du suivi. Dans l'étude de Moussata *et al.*, il a été montré qu'un traitement combiné (mucosectomie et coagulation au plasma argon) permettait de diminuer de façon significative le score de Spigelman. Quatre-vingt-quinze pourcents des patients avaient une diminution de 6 points du score de Spigelman et aucun cancer duodéal n'était observé au terme du suivi. Cependant, d'autres études ont démontré que les patients atteints d'une polypose de stade IV ayant été traités endoscopiquement avec diminution du stade de Spigelman avaient une maladie plus évolutive que les patients non traités. Ainsi, 84% des patients traités jusqu'à obtention d'un stade III progressaient au stade IV à 3 ans et 100% des patients traités jusqu'au stade I à 5 ans. [65]

Ceci renforce la nécessité d'un traitement répété et une surveillance rapprochée chez les patients ayant eu une polypose duodénale stade IV, afin d'avoir un impact prolongé sur le score de Spigelman, mais aussi sur la survie sans cancer et chirurgie duodénale.

Nous n'avons pas montré de différence significative en faveur de complications moins importantes ou d'une évolution plus favorable du score de Spigelman en fonction de la décennie de prise en charge malgré une évolution constante des techniques. Ceci peut être expliqué par le caractère rétrospectif du recueil, avec des données manquantes plus fréquentes avant 2010, et par l'hétérogénéité de prise en charge en fonction des centres.

Nous avons fait le choix d'étudier la survie sans chirurgie et cancer (papillaires et duodénaux) comme critère de jugement principal pour évaluer l'efficacité du traitement endoscopique plutôt que

le score de Spigelman car celui-ci a quelques limites. En effet, la principale d'entre elles est qu'il ne prend pas en compte l'atteinte de la papille, elle-même pourvoyeuse d'un grand nombre de cancer au pronostic sombre. Ainsi, dans une étude portant sur 18 cas de cancers duodénaux chez des patients atteints de PAF, 8 concernaient la papille et un stade de Spigelman inférieur à IV était présent dans 53% des cas. [24,26,66]

Concernant les complications, nos résultats sont similaires à ceux retrouvés dans la littérature. En effet, les complications des traitements duodénaux (plasma argon et polypectomies) représentaient 7,1 % des sessions de traitements. Cette valeur est comparable à celles retrouvées dans les études antérieures, allant de 6% à 19% [41,42,48].

L'hémorragie retardée est la complication la plus fréquente, compliquant 5,5 % des sessions thérapeutiques duodénales dans notre étude. Les petites séries de patients atteints de PAF rapportent des valeurs similaires, variant de 3 à 13 % [42,48,67–69]. Des résultats identiques sont retrouvés après résection d'adénomes duodénaux sporadiques [70]. Les études précédentes rapportent 0 à 4% de perforations après traitements d'adénomes duodénaux chez des patients suivis pour une PAF, comparable à notre valeur de 1,4%. [42,48,67]

Les récentes recommandations de l'ESGE publiées en 2019 préconisent la résection des polypes de taille supérieure ou égale à 10 mm [31]. Dans notre étude, la taille médiane des polypes réséqués étant de 10 mm, la moitié des résections auraient ainsi pu être évitée ce qui aurait pu diminuer les proportions de complications observées, même si les complications semblent diminuer avec la taille des polypes réséqués [46,71].

Après ampullectomie, nous avons une très grande proportion de complications (46,4 %) avec des taux d'hémorragies et de perforations plus importants que dans les études antérieures (respectivement 25% vs 4 à 13% et 17,8% vs 2 à 3%) [42,48,52]. Ce taux de complication peut en partie s'expliquer par la grande proportion de sphinctérotomies réalisées (37,5 %), pourvoyeuses d'hémorragies [72,73]. A noter cependant que malgré ce taux élevé de complications, 83,3% des résections sont complètes, et 90,5% sont monoblocs. Par ailleurs, l'ensemble des complications ont pu être prises en charge médicalement.

Dans notre population étudiée, 33,8% des patients avaient une consommation tabagique quotidienne lors du diagnostic de la polypose de stade IV, soit une proportion similaire à celle de la population générale française (aux alentours de 30%) [74]. Une étude japonaise publiée en 2019 a montré que le tabagisme actif était un facteur de risque indépendant de développement d'adénomes et d'adénocarcinomes duodénaux sporadiques, suggérant que des consignes de sevrage tabagique puissent être données aux patients atteints d'une polypose duodénale sévère [75].

De plus, une majorité (61,5%) de nos patients avaient une mutation *APC* identifiée sur l'exon 15. Pour l'atteinte duodénale, la corrélation génotype-phénotype n'est pas bien définie contrairement aux atteintes coliques et extra-digestives, avec des études discordantes. Dans une étude de Friedl *et al.*, aucune corrélation entre la localisation de la mutation et la sévérité de l'atteinte duodénale n'a été mise en évidence [12]. Cependant plusieurs publications s'accordent sur un lien entre une atteinte sévère et des mutations de l'exon 15 situées après le codon 1400 ou encore à la partie centrale du gène [15,16].

La principale limite de cette étude est son caractère multicentrique avec l'absence de standardisation des indications et des traitements endoscopiques entre chaque centre. Nous avons cependant choisi d'exclure tous les patients ayant eu des traitements endoscopiques obsolètes (laser YAG, PDT) pour ne conserver que les techniques encore utilisées afin d'obtenir des résultats conformes aux prises en charge actuelles. De plus, son caractère rétrospectif avec plusieurs patients ayant des durées de suivi de plus 20 ans et l'absence de standardisation des comptes-rendus endoscopiques a compliqué la récupération des données. Toutefois, il faut souligner qu'à partir de 2011, une partie des données a été recueillie de façon prospective.

Par ailleurs, il existe un biais de sélection car nous avons exclu dans notre cohorte initiale de patients atteints d'une polypose de stade IV, l'ensemble des patients (16 %) ayant eu une prise en charge chirurgicale initiale en raison de lésions inaccessibles au traitement endoscopique. Enfin, notre durée de suivi médiane apparaît faible pour évaluer le risque de développement de cancers duodénaux et ampullaires.

6 CONCLUSION

Cette étude retrospective multicentrique d'une large série de patients atteints d'une polypose duodenale sévère dans un contexte de polypose adénomateuse familiale montre que le traitement endoscopique est une technique efficace pour limiter la prise en charge chirurgicale et prévenir les cancers duodénaux.

En effet, la survie sans chirurgie et cancer duodéal (incluant les cancers de l'ampoule de Vater) était de 96,8 % à 5 ans et de 94,7 % à 10 ans avec deux cas de cancers et quatre patients opérés au cours du suivi. Par ailleurs, le score de Spigelman diminuait au fur et à mesure du traitement avec 86,6 % des patients n'ayant plus de stade IV au terme du suivi.

Les complications étaient peu fréquentes après traitement duodéal (polypectomie et coagulation au plasma argon) avec 5,5 % d'hémorragie, 1,4 % de perforation et 0,2 % de pancréatite aigue.

Du fait du caractère rétrospectif de notre étude et de l'absence de standardisation des indications et des techniques de traitement, des études complémentaires seront nécessaires pour préciser ces résultats à partir de nos données.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 1 Bülow S, Holm NV, Hauge M. The incidence and prevalence of familial polyposis coli in Denmark. *Scand J Soc Med* 1986;**14**:67–74. doi:10.1177/140349488601400205
- 2 Macrae F, du Sart D, Nasioulas S. Familial adenomatous polyposis. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 2009;**23**:197–207. doi:10.1016/j.bpg.2009.02.010
- 3 Vasen HFA, Möslein G, Alonso A, *et al.* Guidelines for the clinical management of familial adenomatous polyposis (FAP). *Gut* 2008;**57**:704–13. doi:10.1136/gut.2007.136127
- 4 Iwama T, Mishima Y, Utsunomiya J. The impact of familial adenomatous polyposis on the tumorigenesis and mortality at the several organs. Its rational treatment. *Ann Surg* 1993;**217**:101–8.
- 5 Iwama T, Mishima Y. Mortality in young first-degree relatives of patients with familial adenomatous polyposis. *Cancer* 1994;**73**:2065–8. doi:10.1002/1097-0142(19940415)73:8<2065::aid-cncr2820730809>3.0.co;2-o
- 6 Wallace MH, Phillips RK. Upper gastrointestinal disease in patients with familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 1998;**85**:742–50. doi:10.1046/j.1365-2168.1998.00776.x
- 7 Sarre RG, Frost AG, Jagelman DG, *et al.* Gastric and duodenal polyps in familial adenomatous polyposis: a prospective study of the nature and prevalence of upper gastrointestinal polyps. *Gut* 1987;**28**:306–14.
- 8 Saurin J-C, Gutknecht C, Napoleon B, *et al.* Surveillance of Duodenal Adenomas in Familial Adenomatous Polyposis Reveals High Cumulative Risk of Advanced Disease. *JCO* 2004;**22**:493–8. doi:10.1200/JCO.2004.06.028
- 9 Bülow S, Björk J, Christensen IJ, *et al.* Duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2004;**53**:381–6. doi:10.1136/gut.2003.027771
- 10 Arvanitis ML, Jagelman DG, Fazio VW, *et al.* Mortality in patients with familial adenomatous polyposis. *Dis Colon Rectum* 1990;**33**:639–42. doi:10.1007/BF02150736
- 11 Lillemoe K, Imbembo AL. Malignant neoplasms of the duodenum. *Surg Gynecol Obstet* 1980;**150**:822–6.
- 12 Friedl W, Caspari R, Sengteller M, *et al.* Can APC mutation analysis contribute to therapeutic decisions in familial adenomatous polyposis? Experience from 680 FAP families. *Gut* 2001;**48**:515–21. doi:10.1136/gut.48.4.515
- 13 Soravia C, Berk T, Madlensky L, *et al.* Genotype-Phenotype Correlations in Attenuated Adenomatous Polyposis Coli. *The American Journal of Human Genetics* 1998;**62**:1290–301. doi:10.1086/301883
- 14 Bertario L, Russo A, Sala P, *et al.* Multiple approach to the exploration of genotype-phenotype correlations in familial adenomatous polyposis. *J Clin Oncol* 2003;**21**:1698–707. doi:10.1200/JCO.2003.09.118
- 15 Matsumoto T, Iida M, Kobori Y, *et al.* Genetic Predisposition To Clinical Manifestations in Familial Adenomatous Polyposis With Special Reference To Duodenal Lesions. *American Journal of Gastroenterology* 2002;**97**:180–5. doi:10.1111/j.1572-0241.2002.05434.x
- 16 Saurin J-C, Ligneau B, Ponchon T, *et al.* The influence of mutation site and age on the severity of duodenal polyposis in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* 2002;**55**:342–7. doi:10.1067/mge.2002.121882

- 17 Groves CJ, Saunders BP, Spigelman AD, *et al.* Duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis (FAP): results of a 10 year prospective study. *Gut* 2002;**50**:636–41.
- 18 Spigelman AD, Talbot IC, Penna C, *et al.* Evidence for adenoma-carcinoma sequence in the duodenum of patients with familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group (Upper Gastrointestinal Committee). *J Clin Pathol* 1994;**47**:709–10.
- 19 Spigelman AD, Williams CB, Talbot IC, *et al.* Upper gastrointestinal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Lancet* 1989;**2**:783–5. doi:10.1016/s0140-6736(89)90840-4
- 20 Mahmoud NN, Dannenberg AJ, Bilinski RT, *et al.* Administration of an unconjugated bile acid increases duodenal tumors in a murine model of familial adenomatous polyposis. *Carcinogenesis* 1999;**20**:299–303. doi:10.1093/carcin/20.2.299
- 21 Debinski HS, Spigelman AD, Hatfield A, *et al.* Upper intestinal surveillance in familial adenomatous polyposis. *European Journal of Cancer* 1995;**31**:1149–53. doi:10.1016/0959-8049(95)00171-E
- 22 Fatemi SR, Safaee A, Pasha S, *et al.* Evaluation of endoscopic characteristics of upper gastrointestinal polyps in patients with familial adenomatous polyposis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;**15**:6945–8. doi:10.7314/apjcp.2014.15.16.6945
- 23 Sourrouille I, Lefèvre JH, Shields C, *et al.* Surveillance of Duodenal Polyposis in Familial Adenomatous Polyposis: Should the Spigelman Score Be Modified? *Diseases of the Colon & Rectum* 2017;**60**:1137–46. doi:10.1097/DCR.0000000000000903
- 24 Thiruvengadam SS, Lopez R, O'Malley M, *et al.* Spigelman stage IV duodenal polyposis does not precede most duodenal cancer cases in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2019;**89**:345-354.e2. doi:10.1016/j.gie.2018.07.033
- 25 Heiskanen I, Kellokumpu I, Järvinen H. Management of Duodenal Adenomas in 98 Patients with Familial Adenomatous Polyposis. *Endoscopy* 1999;**31**:412–6. doi:10.1055/s-1999-41
- 26 Björk J, Åkerbrant H, Iselius L, *et al.* Periampullary adenomas and adenocarcinomas in familial adenomatous polyposis: Cumulative risks and APC gene mutations. *Gastroenterology* 2001;**121**:1127–35. doi:10.1053/gast.2001.28707
- 27 Latchford AR, Neale KF, Spigelman AD, *et al.* Features of duodenal cancer in patients with familial adenomatous polyposis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;**7**:659–63. doi:10.1016/j.cgh.2009.02.028
- 28 Dekker E, Boparai KS, Poley JW, *et al.* High resolution endoscopy and the additional value of chromoendoscopy in the evaluation of duodenal adenomatosis in patients with familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009;**41**:666–9. doi:10.1055/s-0029-1214980
- 29 Mathus-Vliegen EMH, Boparai KS, Dekker E, *et al.* Progression of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis: due to ageing of subjects and advances in technology. *Familial Cancer* 2011;**10**:491. doi:10.1007/s10689-011-9433-2
- 30 Hurley JJ, Thomas LE, Walton S-J, *et al.* The impact of chromoendoscopy for surveillance of the duodenum in patients with MUTYH-associated polyposis and familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2018;**88**:665–73. doi:10.1016/j.gie.2018.04.2347
- 31 van Leerdam ME, Roos VH, van Hooft JE, *et al.* Endoscopic management of polyposis syndromes: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019;**51**:877–95. doi:10.1055/a-0965-0605

- 32 Abdelhafez M, Phillip V, Hapfelmeier A, *et al.* Comparison of cap-assisted endoscopy vs. side-viewing endoscopy for examination of the major duodenal papilla: a randomized, controlled, noninferiority crossover study. *Endoscopy* 2019;**51**:419–26. doi:10.1055/a-0662-5445
- 33 Lopez-Ceron M, van den Broek FJC, Mathus-Vliegen EM, *et al.* The role of high-resolution endoscopy and narrow-band imaging in the evaluation of upper GI neoplasia in familial adenomatous polyposis. *Gastrointest Endosc* 2013;**77**:542–50. doi:10.1016/j.gie.2012.11.033
- 34 Kinoshita S, Nishizawa T, Ochiai Y, *et al.* Accuracy of biopsy for the preoperative diagnosis of superficial nonampullary duodenal adenocarcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;**86**:329–32. doi:10.1016/j.gie.2016.12.007
- 35 Shahid MW, Buchner A, Gomez V, *et al.* Diagnostic accuracy of probe-based confocal laser endomicroscopy and narrow band imaging in detection of dysplasia in duodenal polyps. *J Clin Gastroenterol* 2012;**46**:382–9. doi:10.1097/MCG.0b013e318247f375
- 36 Bellizzi AM, Kahaleh M, Stelow EB. The assessment of specimens procured by endoscopic ampullectomy. *Am J Clin Pathol* 2009;**132**:506–13. doi:10.1309/AJCPUZWJ8WA2IHBG
- 37 Bülow S, Christensen IJ, Højen H, *et al.* Duodenal surveillance improves the prognosis after duodenal cancer in familial adenomatous polyposis. *Colorectal Disease* 2012;**14**:947–52. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02844.x
- 38 Hamada K, Takeuchi Y, Ishikawa H, *et al.* Safety of cold snare polypectomy for duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis: a prospective exploratory study. *Endoscopy* 2018;**50**:511–7. doi:10.1055/s-0043-124765
- 39 Patel NJ, Ponugoti PL, Rex DK. Cold snare polypectomy effectively reduces polyp burden in familial adenomatous polyposis. *Endosc Int Open* 2016;**4**:E472–4. doi:10.1055/s-0042-104114
- 40 Maruoka D, Matsumura T, Kasamatsu S, *et al.* Cold polypectomy for duodenal adenomas: a prospective clinical trial. *Endoscopy* 2017;**49**:776–83. doi:10.1055/s-0043-107028
- 41 Norton ID, Geller A, Petersen BT, *et al.* Endoscopic surveillance and ablative therapy for periampullary adenomas. *Am J Gastroenterol* 2001;**96**:101–6. doi:10.1111/j.1572-0241.2001.03358.x
- 42 Moussata D, Napoleon B, Lépilliez V. Endoscopic treatment of severe duodenal polyposis as an alternative to surgery for patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy*;5:817–25.
- 43 Jaganmohan S, Lynch PM, Raju RP, *et al.* Endoscopic management of duodenal adenomas in familial adenomatous polyposis--a single-center experience. *Dig Dis Sci* 2012;**57**:732–7. doi:10.1007/s10620-011-1917-2
- 44 Probst A, Freund S, Neuhaus L, *et al.* Complication risk despite preventive endoscopic measures in patients undergoing endoscopic mucosal resection of large duodenal adenomas. *Endoscopy* 2020;**52**:847–55. doi:10.1055/a-1144-2767
- 45 Valerii G, Tringali A, Landi R, *et al.* Endoscopic mucosal resection of non-ampullary sporadic duodenal adenomas: a retrospective analysis with long-term follow-up. *Scand J Gastroenterol* 2018;**53**:490–4. doi:10.1080/00365521.2018.1438508
- 46 Tomizawa Y, Ginsberg GG. Clinical outcome of EMR of sporadic, nonampullary, duodenal adenomas: a 10-year retrospective. *Gastrointest Endosc* 2018;**87**:1270–8. doi:10.1016/j.gie.2017.12.026
- 47 Bourke MJ. Endoscopic resection in the duodenum: current limitations and future directions. *Endoscopy* 2013;**45**:127–32. doi:10.1055/s-0032-1326177

- 48 Roos VH, Bastiaansen BA, Kallenberg FGJ, *et al.* Endoscopic management of duodenal adenomas in patients with familial adenomatous polyposis. *Gastrointestinal Endoscopy* Published Online First: 11 June 2020. doi:10.1016/j.gie.2020.05.065
- 49 Yahagi N, Kato M, Ochiai Y, *et al.* Outcomes of endoscopic resection for superficial duodenal epithelial neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2018;**88**:676–82. doi:10.1016/j.gie.2018.05.002
- 50 Pérez-Cuadrado-Robles E, Quénéhervé L, Margos W, *et al.* Comparative analysis of ESD versus EMR in a large European series of non-ampullary superficial duodenal tumors. *Endosc Int Open* 2018;**6**:E1008–14. doi:10.1055/a-0577-7546
- 51 Esaki M, Haraguchi K, Akahoshi K, *et al.* Endoscopic mucosal resection vs endoscopic submucosal dissection for superficial non-ampullary duodenal tumors. *World J Gastrointest Oncol* 2020;**12**:918–30. doi:10.4251/wjgo.v12.i8.918
- 52 Napoleon B, Gincul R, Ponchon T, *et al.* Endoscopic papillectomy for early ampullary tumors: long-term results from a large multicenter prospective study. *Endoscopy* 2014;**46**:127–34. doi:10.1055/s-0034-1364875
- 53 Bauder M, Schmidt A, Caca K. Endoscopic full-thickness resection of duodenal lesions—a retrospective analysis of 20 FTRD cases. *United European Gastroenterol J* 2018;**6**:1015–21. doi:10.1177/2050640618773517
- 54 Shibukawa G, Irisawa A, Sato A, *et al.* Endoscopic Mucosal Resection Performed Underwater for Nonampullary Duodenal Epithelial Tumor: Evaluation of Feasibility and Safety. *Gastroenterol Res Pract* 2018;**2018**:7490961. doi:10.1155/2018/7490961
- 55 Kiguchi Y, Kato M, Nakayama A, *et al.* Feasibility study comparing underwater endoscopic mucosal resection and conventional endoscopic mucosal resection for superficial non-ampullary duodenal epithelial tumor < 20 mm. *Dig Endosc* 2020;**32**:753–60. doi:10.1111/den.13524
- 56 Edris W, Orlandini B, Gromski C, *et al.* Full-Thickness Resection Device for Complex Colorectal Lesions in High-Risk Patients as a Last-Resort Endoscopic Treatment: Initial Clinical Experience and Review of the Current Literature. *Clinical Endoscopy* 2018;**51**:103–8. doi:10.5946/ce.2017.093
- 57 Golhar A, Mangla V, Mehrotra S, *et al.* Limited distal duodenal resection: Surgical approach and outcomes. A case series. *Ann Med Surg (Lond)* 2018;**30**:36–41. doi:10.1016/j.amsu.2018.04.005
- 58 Brosens LAA, Keller JJ, Offerhaus GJA, *et al.* Prevention and management of duodenal polyps in familial adenomatous polyposis. *Gut* 2005;**54**:1034–43. doi:10.1136/gut.2004.053843
- 59 Augustin T, Moslim MA, Tang A, *et al.* Tailored surgical treatment of duodenal polyposis in familial adenomatous polyposis syndrome. *Surgery* 2018;**163**:594–9. doi:10.1016/j.surg.2017.10.035
- 60 Lepistö A, Kiviluoto T, Halttunen J, *et al.* Surveillance and treatment of duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Endoscopy* 2009;**41**:504–9. doi:10.1055/s-0029-1214719
- 61 de Vos tot Nederveen Cappel WH, Järvinen HJ, Björk J, *et al.* Worldwide survey among polyposis registries of surgical management of severe duodenal adenomatosis in familial adenomatous polyposis. *Br J Surg* 2003;**90**:705–10. doi:10.1002/bjs.4094
- 62 Gallagher MC, Phillips RKS, Bulow S. Surveillance and management of upper gastrointestinal disease in Familial Adenomatous Polyposis. *Fam Cancer* 2006;**5**:263–73. doi:10.1007/s10689-005-5668-0
- 63 Alderlieste YA, Bastiaansen BA, Mathus-Vliegen EMH, *et al.* High rate of recurrent adenomatosis during endoscopic surveillance after duodenectomy in patients with familial adenomatous polyposis. *Fam Cancer* 2013;**12**:699–706. doi:10.1007/s10689-013-9648-5

- 64 Mackey R, Walsh RM, Chung R, *et al.* Pancreas-sparing duodenectomy is effective management for familial adenomatous polyposis. *J Gastrointest Surg* 2005;**9**:1088–93; discussion 1093. doi:10.1016/j.gassur.2005.07.021
- 65 Balmforth DC, Phillips RKS, Clark SK. Advanced duodenal disease in familial adenomatous polyposis: how frequently should patients be followed up after successful therapy? *Familial Cancer* 2012;**11**:553–7. doi:10.1007/s10689-012-9546-2
- 66 Bertoni G, Sassatelli R, Nigrisoli E, *et al.* High prevalence of adenomas and microadenomas of the duodenal papilla and periampullary region in patients with familial adenomatous polyposis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;**8**:1201–6. doi:10.1097/00042737-199612000-00013
- 67 Inoki K, Nakajima T, Nonaka S, *et al.* Feasibility of endoscopic resection using bipolar snare for nonampullary duodenal tumours in familial adenomatous polyposis patients. *Familial Cancer* 2018;**17**:517–24. doi:10.1007/s10689-017-0063-1
- 68 Yachida T, Nakajima T, Nonaka S, *et al.* Characteristics and Clinical Outcomes of Duodenal Neoplasia in Japanese Patients With Familial Adenomatous Polyposis. *Journal of Clinical Gastroenterology* 2017;**51**:407–11. doi:10.1097/MCG.0000000000000555
- 69 Cordero-Fernández C, Garzón-Benavides M, Pizarro-Moreno A, *et al.* Gastroduodenal involvement in patients with familial adenomatous polyposis. Prospective study of the nature and evolution of polyps: evaluation of the treatment and surveillance methods applied. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;**21**:1161–7. doi:10.1097/MEG.0b013e3283297cf2
- 70 Vanbiervliet G, Moss A, Arvanitakis M, *et al.* Endoscopic management of superficial nonampullary duodenal tumors: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2021;**53**:522–34. doi:10.1055/a-1442-2395
- 71 Lord R, Mundre P, Gold M, *et al.* Endoscopic mucosal resection of duodenal adenomas: success, complications, recurrence, surgery-free outcomes in a UK tertiary-centre. *Gut* 2018;**67**:A32–A32. doi:10.1136/gutjnl-2018-BSGAbstracts.60
- 72 Bohnacker S, Soehendra N, Maguchi H, *et al.* Endoscopic resection of benign tumors of the papilla of Vater. *Endoscopy* 2006;**38**:521–5. doi:10.1055/s-2006-925263
- 73 Seewald S, Omar S, Soehendra N. Endoscopic resection of tumors of the ampulla of Vater: how far up and how deep down can we go? *Gastrointestinal Endoscopy* 2006;**63**:789–91. doi:10.1016/j.gie.2006.01.069
- 74 Article - Bulletin épidémiologique hebdomadaire. http://beh.santepubliquefrance.fr/beh/2018/14-15/2018_14-15_1.html (accessed 5 Aug 2021).
- 75 Matsuzaki J, Suzuki H, Shimoda M, *et al.* Clinical and endoscopic findings to assist the early detection of duodenal adenoma and adenocarcinoma. *United European Gastroenterology Journal* 2019;**7**:250–60. doi:10.1177/2050640618817689

ANNEXES

ANNEXE 1 : lettre d'information et consentement à destination des patients



CHARTE d'information de la Plate-forme d'Echanges des Professionnels de Santé "PEPS" à destination des patients

Coordination nationale pour l'amélioration de la qualité de prise en charge des polyposes digestives rares

La présente charte a pour objet d'**informer le patient** sur la diffusion et le traitement des informations médicales le concernant au sein de la coordination.

1. L'organisation et la finalité du réseau

Vous consultez un professionnel de santé **membre de la coordination nationale pour l'amélioration de la qualité de prise en charge des polyposes digestives rares** dont la finalité est de recueillir, à travers différents centres nationaux de références sur les polypes digestives, des informations permettant de mettre en place une base de données nationale concernant ces maladies.

Le réseau est coordonné par

Pr. Jean-Christophe SAURIN

Hospices Civils de Lyon – Hôpital Edouard Herriot

Service d'Hépatogastro-Entérologie - Bât H

5, place d'Arsonval

69437 Lyon cedex 03

Pr. Stanislas CHAUSSADE

AP-HP – Hôpital Cochin

Service d'Hépatogastroentérologie

27, rue du Faubourg Saint-Jacques

75679 Paris Cedex 14

ANNEXE 1: lettre d'information et consentement à destination des patients (2)

2. Rôle de la plate-forme PEPS

Dans le cadre du fonctionnement de ce réseau, votre médecin a recours à l'utilisation **d'une plate-forme d'échange des professionnels de santé** nommée **PEPS**.

La plate-forme PEPS est une application informatique qui a pour vocation l'échange et le recueil d'informations médicales patients entre les professionnels de santé :

- > en charge de votre suivi médical
- > abonnés à cette application
- > et permettant de solliciter pour l'optimisation de votre prise en charge les membres de la cellule de coordination en pneumologie pédiatrie.

Ces professionnels peuvent consulter sur la plateforme PEPS, les informations médicales qui vous concernent, afin de suivre l'évolution de votre maladie et prévoir les traitements adaptés tout en se concertant. Votre dossier ne pourra être consulté que par les professionnels de santé, membres du réseau, qui vous prendront en charge.

3. Vos droits et vos engagements

Volontariat : La participation de tout patient à la coordination se fait sur la base du volontariat. Vous pouvez à tout moment sortir de la coordination et vous faire remettre votre dossier médical présent sur PEPS.

Tenue du dossier médical : A chaque consultation, le professionnel de santé peut enregistrer de nouvelles données dans votre dossier médical.

Accès des professionnels de santé à votre dossier PEPS: En entrant dans la coordination, vous acceptez que les professionnels de santé que vous choisirez de consulter aient accès à votre dossier et communiquent entre eux.

Evaluation : Vous acceptez de participer aux études d'évaluation du réseau sur la prise en charge de votre pathologie (questionnaires...). Ces études permettront de connaître votre opinion sur cette nouvelle forme de prise en charge.

4. Loi Informatique et libertés

Droit à la sécurité : art 34 loi informatique et liberté du 6 janvier 1978 modifiée

La plateforme PEPS qui prend en charge la création et la gestion de votre dossier est sécurisée et seuls les professionnels de santé qui vous soignent ont accès à vos données médicales.

ANNEXE 1: lettre d'information et consentement à destination des patients (3)

Recueil de l'information nominative : art 32 loi Informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée

Vous devez être informé :

- > de votre droit de refuser que les informations nominatives vous concernant fassent l'objet d'un traitement automatisé
- > du caractère obligatoire ou facultatif des réponses faites lors du questionnaire intégré au dossier médical
- > des conséquences impliquées par un défaut de réponse
- > des personnes physiques et morales destinataires de ces informations
- > et de l'existence d'un droit d'accès, de rectification

Droit d'accès et de rectification: art 38, 39 40 et 43 loi Informatique et libertés du 6 janvier 1978 modifiée

Vous pouvez obtenir toute ou une partie de votre dossier médical en vous adressant à votre médecin, membre du réseau et utilisateur de la plateforme PEPS.

Si vous désirez avoir accès aux informations qui vous concernent que vous avez données à l'entrée dans le réseau, vous pouvez contacter le coordonnateur dont les coordonnées figurent sur le présent document.

Votre médecin se tient à votre disposition pour vous apporter plus d'informations sur le réseau.

Pour toute information complémentaire, n'hésitez pas à contacter

Coordination Nationale pour l'Amélioration de la Qualité de Prise en Charge des Polyposes Digestives Rares

Mr Olivier Vinet

Hôpital Edouard Herriot

5 Place d'Arsonval Pavillon H

69473 Lyon Cedex 03

Tél : 04 72 11 03 70

Mail : olivier.vinet@chu-lyon.fr

ANNEXE 1: lettre d'information et consentement à destination des patients (4)

CHARTRE de la Plate-forme d'Echanges des Professionnels de Santé "PEPS"

Attestation remise au Patient

Je soussigné(e),

Mme, Mlle, M. (nom + prénom).....

Profession.....

certifie que le (la) patient(e)

Mme, Mlle, M. (nom + prénom).....

a été informé(e) des objectifs de la plate-forme "PEPS" du réseau POLYPOSE.

Il a approuvé les modalités de concertation multiprofessionnelle autour de ses données médicales et ce pour lui assurer la meilleure prise en charge.

Un exemplaire de la charte lui a été remis.

Fait à

Le

Signature du professionnel

Signature du patient

ANNEXE 2 : Avis du Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). (1)

**AVIS
Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS)**

Nom du protocole Code et versioning	Traitement endoscopique dans la PAF – version 2
Investigateur principal	Pr Coron
Lieu de l’étude	CHU Nantes et Lyon
Type de l’étude	Multicentrique, descriptive, rétrospective sur données de base nationale
Type patients/participants	Patients suivis pour polypose adénomateuse familiale
Nombre de patients/participants prévus	Cohorte >700
Objectif principal	Evaluer la performance du traitement endoscopique seul dans les polyposes duodénales
Objectif secondaire	Evaluer les complications des prises en charge endoscopiques

Documents communiqués

Justification de l’étude	Oui
Méthodologie	Oui
Lettre d’information et lettre de consentement	Oui

Remarque générale

Le GNEDS formule d’abord la remarque qu’il n’a pas pour mission de donner un avis sur les aspects scientifiques du protocole, en particulier sur l’adéquation de la méthodologie aux objectifs poursuivis par l’étude. Il ne tient compte des données d’ordre scientifique et méthodologique que dans la mesure où elles ont des implications d’ordre éthique. Dans le cas présent, il se bornera à constater que les objectifs de cette étude et sa méthodologie sont conformes aux principes de l’éthique.

Confidentialité

Confidentialité	Oui
Anonymat	Oui
CNIL	MR004, RGPD

ANNEXE 2 : Avis du Groupe Nantais d’Ethique dans le Domaine de la Santé (GNEDS). (2)

Information et consentement

Consentement :

Recueil nécessaire	Oui
Type consentement préférable	Ecrit
Traçabilité dans le dossier	Oui

Commentaires :

Inclusion dans la base de données

Lettre information précisant: La charte de la plateforme PEPS

Titre de l'étude	NA
But de l'étude	NA
Déroulement de l'étude	NA
Prise en charge courante inchangée	Oui
Possibilité de recevoir résultats de l'étude	Non
Traçabilité dans le dossier	Oui

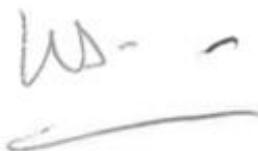
Commentaires :

Conclusion

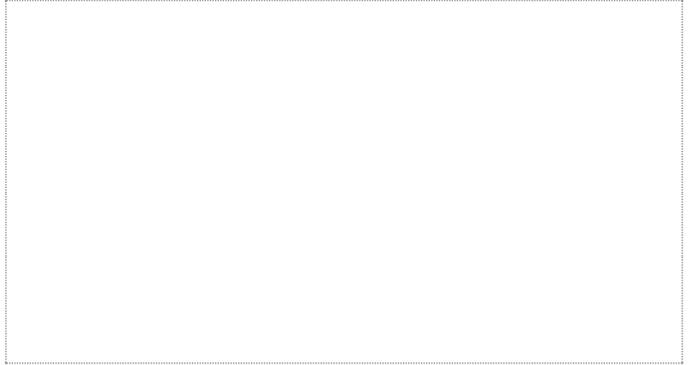
Avis favorable	Oui
Révision nécessaire selon commentaires	
Avis défavorable	

GNEDS : Professeur Paul BARRIERE

Le 22 janvier 2021

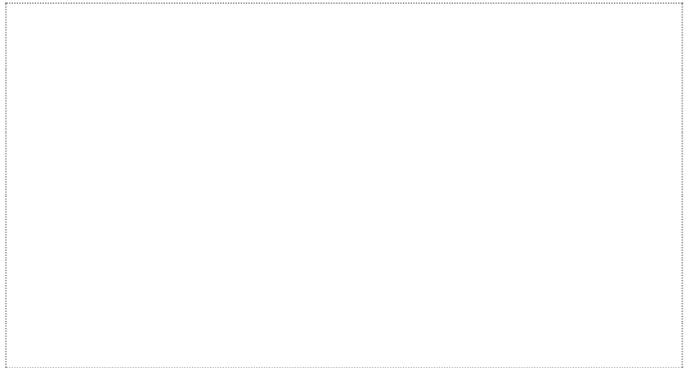


Vu, le Président du Jury,



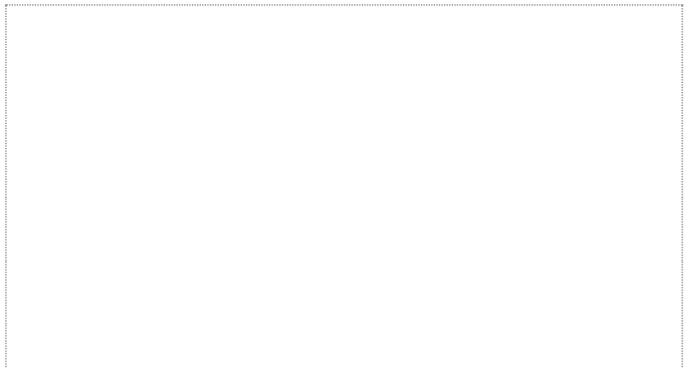
Professeur Emmanuel CORON

Vu, le Directeur de Thèse,



Docteur Estelle CAUCHIN

Vu, le Doyen de la Faculté,



Professeur Pascale JOLLIET

Titre de Thèse : Traitement endoscopique de la polypose duodénale sévère dans la polypose adénomateuse familiale : résultats d'une étude multicentrique sur 74 patients.

RESUME

Une grande majorité des patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale développent au cours de leur vie des polypes duodénaux. Pour les atteintes sévères (stade IV selon la classification de Spigelman), à haut risque de dégénérescence, un traitement endoscopique pourrait être une alternative à une prise en charge chirurgicale, très morbide. Cependant, peu de données évaluant l'efficacité et la sécurité de ce traitement sur le long terme sont disponibles dans la littérature. L'objectif de notre étude était d'évaluer l'efficacité et la sécurité du traitement endoscopique de la polypose duodénale sévère (stade IV de Spigelman).

Nous avons analysé 74 patients ayant eu au moins une polypose duodénale de stade IV identifiée au cours de leur suivi, issus d'une cohorte nationale polypose. La durée médiane de suivi était de 7,26 ans (EI 9,19).

La survie sans chirurgie et sans cancer duodénal était de 96,8% à 5 ans (IC 92,6 – 100) et de 94,7% à 10 ans (IC 89-100). Quatre patients ont eu une chirurgie duodénale, et deux cas de cancers (un duodénal et un ampullaire) ont été détectés. Le score de Spigelman semble diminuer au cours du suivi et du traitement endoscopique avec une valeur prédite de 9,13 (IC 8,74 – 9,52) à l'endoscopie initiale, et de 4,95 (IC 4,09 – 5,82) à 20 ans. Les complications étaient faibles après traitement duodénal (coagulation au plasma argon, polypectomies) avec 5,5% d'hémorragie, 0,2% de pancréatite aiguë et 1,4% de perforation. Les ampullectomies se sont compliquées d'hémorragies après 25% des gestes, et de 17,8% de perforation et de pancréatite aiguë.

Aucune différence significative n'a été mise en évidence sur les complications ou l'évolution du score de Spigelman en fonction de la décennie de prise en charge.

Le traitement endoscopique de la polypose duodénale sévère chez les patients atteints d'une polypose adénomateuse familiale semble être une prise en charge sûre et efficace pour limiter les prises en charge chirurgicales et prévenir les cancers duodénaux. Ces résultats sont à confirmer par une étude avec une plus longue durée de suivi et une standardisation des indications et des techniques de résection endoscopique.

MOTS-CLES

POLYPOSE ADENOMATEUSE FAMILIALE ; ENDOSCOPIE ; POLYPOSE DUODENALE ; SCORE DE SPIGELMAN ; AMPULLECTOMIE ; CANCER DUODENAL