

ADÉNOCARCINOME DE L'INTESTIN GRÊLE COMPLIQUANT UNE MALADIE COELIAQUE DE L'ADULTE : à propos d'un cas

F. AUSLOOS (1), I. SCAGNOL (2), J. BELAICHE (3)

RÉSUMÉ : La maladie coeliaque est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten. Elle toucherait environ 1% de la population européenne. L'adénocarcinome du grêle est rare et représente moins de 5% des cancers digestifs. La fréquence de ce cancer qui est rare est cependant nettement plus élevée en cas de maladie coeliaque. Nous rapportons l'observation d'une dame de 67 ans dont la maladie coeliaque s'est compliquée 5 ans après le diagnostic, d'un adénocarcinome du jéjunum et dont le diagnostic a été fait à l'occasion d'une anémie ferriprive.

MOTS-CLÉS : *Intestin grêle - Adénocarcinome - Maladie coeliaque*

SMALL BOWEL ADENOCARCINOMA IN A COELIAC DISEASE

SUMMARY : Coeliac disease is an auto-immune disease due to gluten intolerance. One per cent of the european population is concerned. This small bowel adenocarcinoma is rare and concerns less than 5% of the digestive neoplasias. However the frequency of this rare cancer is higher in presence of coeliac disease. We are reporting the case of a 67 years old woman whose coeliac disease has been complicated 5 years thereafter by a jejunum adenocarcinoma. The latter was found during an etiology search for iron deficiency anemia.

KEYWORDS : *Small intestine - Adenocarcinoma - Coeliac Disease*

INTRODUCTION

La maladie coeliaque est une maladie auto-immune liée à une intolérance au gluten. La fréquence dans la population européenne est actuellement estimée à 1%. Le traitement repose sur l'exclusion du gluten de l'alimentation. L'adénocarcinome du grêle est une tumeur rare qui représente moins de 5% des cancers digestifs (1-3). Le risque est nettement plus élevé chez les patients atteints de maladie coeliaque. Nous rapportons l'observation d'une maladie coeliaque qui s'est compliquée d'un adénocarcinome du jéjunum.

CAS CLINIQUE

Madame B, âgée de 67 ans, témoin de Jehovah, fut admise en urgence en décembre 2005 pour une anémie ferriprive avec un taux d'hémoglobine de 7,6 g/dl.

Cette anémie avait été découverte à l'occasion d'une dyspnée croissante de stade 2. Il existait, de plus, une tendance à la constipation avec des douleurs abdominales sans nausées, ni vomissement, ainsi qu'une perte de poids de 5 kg en 3 mois. On notait l'absence de méléna, de rectorragie, d'hématurie et de pertes de sang gynécologiques.

Dans les antécédents, on notait une maladie coeliaque diagnostiquée en 2000 à l'occasion d'une anémie ferriprive associée à une perte de poids. Le diagnostic avait été établi sur la positivité des anti corps antigliadine et antiendomysium, et sur la présence d'une atrophie villositaire

sur les biopsies duodénales. Le régime sans gluten était bien suivi, et les biopsies duodénales reconstruites en février 2005 ne montraient pas d'atrophie villositaire.

À l'examen clinique, on notait : une pâleur des téguments, une sensibilité du flanc droit avec masse palpée. Le reste de l'examen clinique était normal.

Les examens biologiques notaient : une hémoglobine à 7,7g/dl, un volume globulaire à 63,8 μ^3 , un fer sérique à 2 $\mu\text{mol/l}$, une ferritine à 6 ng/ml, une C-Reactive Protein à 19,7 mg/l. Le reste de la biologie était normal : hépatique, électrophorèse des protéines sériques, folates, vitamine B12, CEA.

La gastroscopie était normale. Les biopsies duodénales ne montraient pas d'atrophie villositaire. Cependant, l'anticorps anti-CD3 montrait l'existence d'une lymphocytose intra-épithéliale significative (Fig. 1).

L'iléocoloscopie était normale. Le CT-scanner révélait une masse de 6 cm de grand axe au niveau de l'iléon, se rehaussant de manière importante et hétérogène, évoquant une origine maligne (Fig. 2). Les chaînes ganglionnaires principales intra-abdominales étaient libres. On retrouvait par ailleurs des kystes biliaires hépatiques. L'entéroclyse retrouvait une zone lacunaire ovoïde au niveau de l'iléon. On notait, par ailleurs, une dilatation du jéjunum avec diminution du nombre des plis au niveau de la muqueuse et augmentation du nombre des plis au niveau de l'iléon. Le PET-scanner confirmait la présence d'une volumineuse masse tumorale digestive sous-hépatique, très hypermétabolique.

(1) Assistante, (2) Anatomopathologiste (3) Professeur ordinaire, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège.

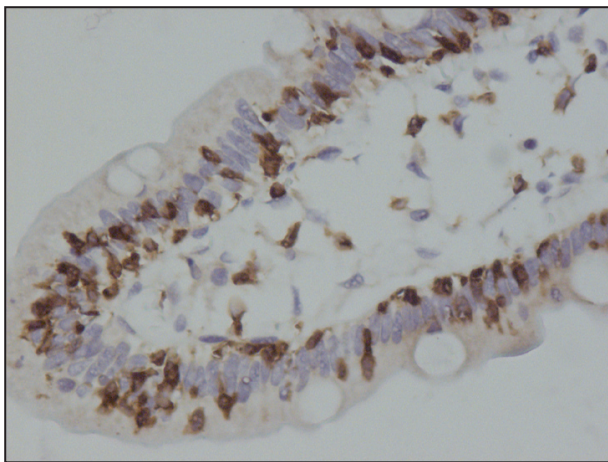


Figure 1. Biopsie duodénale (grossissement original 400x) marquée par les anticorps anti-CD3 : augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux (plus de 40 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales).

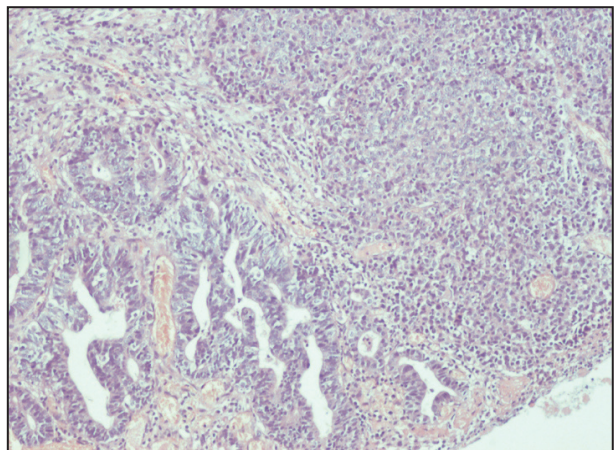


Figure 4. Vue au microscope optique d'une coupe d'intestin grêle (grossissement original 100x). Sur la gauche de l'image, on voit une partie de la tumeur qui est peu différenciée; on y reconnaît cependant des glandes. Sur la droite de l'image, on voit une partie de la tumeur qui est non différenciée. On ne reconnaît pas d'architecture glandulaire.



Figure 2. Scanner abdominal : masse qui semble (cf. texte) centrée sur l'iléon, de 6 cm de grand axe se rehaussant de façon importante et hétérogène.

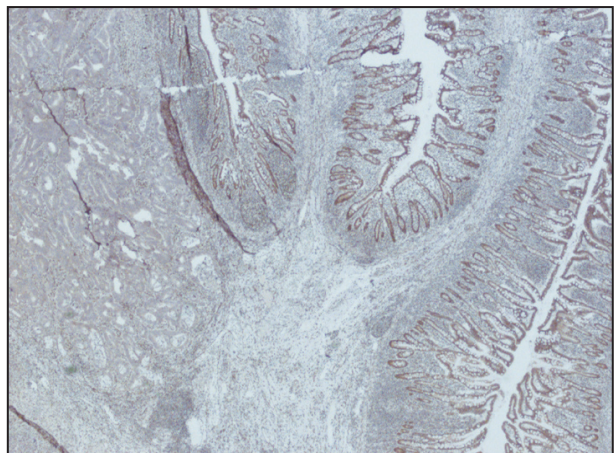


Figure 5. Vue au microscope optique d'une coupe d'intestin grêle marquée par l'anticorps anti-hMLH1 (grossissement original 20x). Perte de l'expression de la protéine anti-hMLH1 au niveau de la zone tumorale.

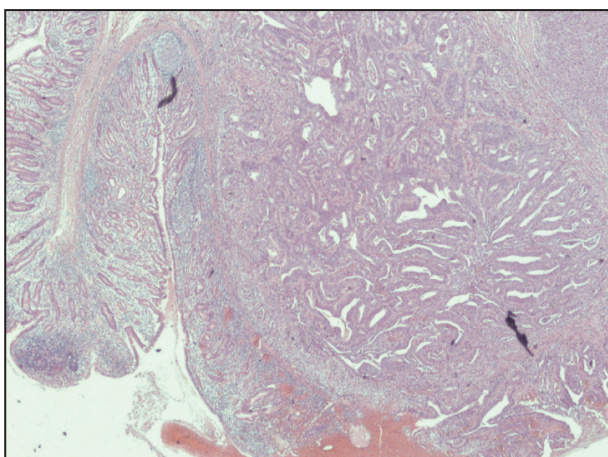


Figure 3. Vue au microscope optique d'une coupe de l'intestin grêle (grossissement original 20x). Aspect de carcinome glandulaire indifférencié de la tumeur.

Au terme de ce bilan, l'anémie ferriprive était rattachée à une tumeur de l'iléon dont la nature n'était pas connue.

La coelioscopie exploratrice retrouvait une tumeur de 10 cm de diamètre, située en fait au niveau du jéjunum à 1m de l'angle de Treitz. Il n'y avait pas de métastases hépatiques. Une résection de 20 cm du jéjunum était réalisée par mini-laparotomie. L'examen extemporané de la pièce opératoire montrait qu'il s'agissait d'un adénocarcinome qui associait des zones peu différenciées et indifférenciées. De ce fait, une résection complémentaire de 30 cm d'intestin grêle fut réalisée, emportant le méso correspondant et tous les ganglions. L'examen anatomopathologique confirma l'existence d'un adénocarcinome du grêle; les tranches de section étaient saines et la structure villositaire était conservée de part et d'autre de la tumeur. (Fig.

3, 4). Il n'y avait pas d'invasion ganglionnaire. La tumeur était classée pT3N0Mx. Les marqueurs immunohistologiques, CD45, chromogranine A et synaptophysine, confirmaient par leur négativité l'origine glandulaire de la tumeur. On notait une perte d'expression de la protéine hMLH1 caractéristique de l'instabilité des séquences microsatellites (Fig. 5).

Les suites opératoires furent simples.

DISCUSSION

Nous rapportons l'observation d'une femme de 67 ans qui, 5 ans après un diagnostic de maladie coeliaque, a développé une anémie ferriprive liée à un adénocarcinome de l'intestin grêle. Le diagnostic de maladie coeliaque avait été établi sur la positivité des anticorps antigliadine et antiendomysium, et sur l'atrophie villositaire duodénale avec repousse des villosités sous régime sans gluten.

La maladie coeliaque est la cause la plus fréquente des malabsorptions de l'adulte et de l'enfant. Elle est liée à une intolérance digestive à des fragments protéiniques contenus dans le gluten. Le diagnostic repose sur la positivité des anticorps anti-endomysium et sur l'atrophie villositaire duodénale associée à une augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux. Elle est plus fréquente chez la femme. Le traitement repose sur un régime sans gluten qui, s'il est bien conduit, négative les anticorps anti-endomysium et permet la repousse villositaire.

Les néoplasies de l'intestin grêle sont rares, et représentent moins de 5% de tous les cancers digestifs (1). L'adénocarcinome serait le type histologique le plus fréquent, suivi des tumeurs carcinoïdes et du lymphome (1-3). Ces tumeurs sont généralement diagnostiquées à un stade avancé de la maladie, car les signes révélateurs sont peu spécifiques.

Treize pour cent des adénocarcinomes et 39% des lymphomes sont associés à une maladie coeliaque (4-6).

Il existe donc un risque élevé de malignité associé à la maladie coeliaque avec un risque relatif de développer un adénocarcinome du grêle de 10 à 80 fois supérieur selon les séries à celui de la population générale (6-8). Ce risque semble plus élevé en fonction de l'ancienneté de la maladie coeliaque (4).

L'adénocarcinome de l'intestin grêle complice plus fréquemment plutôt qu'il ne révèle une maladie coeliaque (5). Lorsque la maladie coeliaque est connue, les signes révélateurs de l'adénocarcinome (en particulier, l'anémie) peu-

vent faire conclure, à tort, à une rechute de la maladie, d'autant qu'ils sont peu spécifiques (4).

Contrairement à la maladie coeliaque qui est plus fréquente chez la femme, l'adénocarcinome sur maladie coeliaque a une prédominance masculine (4, 5, 9, 10). Cette différence n'est pas observée dans l'adénocarcinome du grêle isolé (5).

L'âge moyen de survenue est de 60 ans que le cancer soit associé ou non à une maladie coeliaque (1, 2, 4, 5).

Les signes révélateurs sont les mêmes que dans l'adénocarcinome isolé du grêle. L'occlusion du grêle, qu'elle soit aiguë ou subaiguë, est le signe révélateur le plus fréquent, présent dans 55% des cas (4). L'anémie ferriprive, comme observé chez notre malade, est le deuxième signe révélateur le plus fréquent. Elle peut être associée à une masse abdominale, mais celle-ci est surtout présente en cas de lymphome.

Contrairement au lymphome qui siège préférentiellement au niveau de l'iléon, l'adénocarcinome siège avec une fréquence décroissante du duodénum à l'iléon. Le jéjunum, comme dans notre observation, reste la localisation préférentielle avec le duodénum, observée dans 94% des cas (5, 11).

L'importance d'un régime sans gluten bien suivi dans la prévention de la survenue de l'adénocarcinome reste controversée. Il pourrait avoir un rôle préventif (12). Ce rôle a pourtant surtout été démontré pour le lymphome.

Les mécanismes de la cancérogenèse restent discutés : séquence adénome-carcinome (6, 13) liée à l'accumulation d'oncogènes et de gènes suppresseurs de tumeurs (3), anomalie du système MMR (mismatch repair), perte d'expression des protéines hMLH1 et hMSH2, comme dans notre observation, traduisant une instabilité des séquences microsatellites (MSI) (14).

Les examens complémentaires reposent sur l'entéroscanner et, actuellement, sur l'endoscopie du grêle, par exemple, par vidéocapsule, mais surtout par l'entéroscopie poussée et l'entéroscopie à double ballon qui permettent d'obtenir des biopsies. Le diagnostic définitif est histologique, ce qui permet de différencier l'adénocarcinome du lymphome.

Le traitement curatif repose, comme dans tous les cancers digestifs, sur la résection chirurgicale avec curage ganglionnaire des lymphatiques régionaux. Dans les formes non résécables se discutent un by-pass ou la mise en place d'une prothèse par voie endoscopique (3). La chimio-

thérapie est celle utilisée habituellement dans les cancers du côlon. La radiothérapie semble inefficace.

La survie à 5 ans est de 65%, meilleure habituellement que celle observée dans l'adénocarcinome isolé du grêle (1, 11, 14).

BIBLIOGRAPHIE

1. Ojha A, Zacherk J, Scheuba C, et al.— Primary Small Bowel Malignancies : Single-Center Results of Three Decades. *J Clin Gastroenterol*, 2000, **30**, 289-293.
2. Minardi AJ, Zibari GB, Aultman DF, et al.— Small-Bowel Tumors. *J Am Coll Surg*, 1998, **186**, 664-668.
3. Hutchins RR, Hani AB, Kojodjojo P, et al.— Adenocarcinoma of the Small Bowel. *ANZ J Surg*, 2001, **71**, 428-437.
4. Holmes GK, Dunn GI, Cockel R, et al.— Adenocarcinoma of the Upper Small Bowel Complicating Coeliac Disease. *Gut*, 1980, **21**, 1010-1016.
5. Howdle PD, Jalal PK, Holmes GK, et al.— Primary Small-Bowel Malignancy in the UK and its Association with Coeliac Disease. *Q J Med*, 2003, **96**, 345-353.
6. Swinson CM, Slavin G, Coles EC, et al.— Coeliac Disease and Malignancy. *Lancet*, 1983, **I**, 111-115.
7. Green PH, Stavropoulos SN, Panagi SG, et al.— Characteristics of Adult Celiac Disease in the USA : Results of a National Survey. *Am J Gastroenterol*, 2001, **96**, 126-131.
8. Askling J, Linet M, Gridley G, et al.— Cancer Incidence in a Population-Based Cohort of Individuals Hospitalized With Celiac Disease or Dermatitis Herpetiformis. *Gastroenterology*, 2002, **123**, 1428-1435.
9. Rampertab SD, Forde KA, Green PH.— Small Bowel Neoplasia in Coeliac Disease. *Gut*, 2003, **52**, 1211-1214.
10. Gill SS, Heuman DM, Mihas AA. — Small Intestinal Neoplasms. *J Clin Gastroenterology*, 2001, **33**, 267-282.
11. Green PH, Jabri B.— Celiac Disease and other Precursors to Small-Bowel Malignancy. *Gastroenterol Clin N Am*, 2002, **31**, 625-639.
12. Holmes GK, Prior P, Lane MR, et al.— Malignancy in Coeliac Disease – Effect of a Gluten Free Diet. *Gut*, 1989, **30**, 333-338.
13. Sellner F.— Investigations on the Significance of the Adenoma-Carcinoma Sequence in the Small Bowel. *Cancer*, 1990, **66**, 702-715.
14. Potter DD, Murray JA, Donohue JH, et al.— The Role of Defective Mismatch Repair in Small Bowel Adenocarcinoma in Celiac Disease. *Cancer Research*, 2004, **64**, 7073-7077.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. J. Belaïche, Service de Gastroentérologie, CHU de Liège, 4000 Liège, Belgique.