


# Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI)

 Laurent BEAUGERIE

 Service de Gastroentérologie et Nutrition, Sorbonne Université, Institut Pierre Louis d'Epidémiologie et de Santé Publique, AP-HP - Hôpital Saint-Antoine 184 rue du faubourg Saint-Antoine, 75571 Paris CEDEX 12, France

 laurent.beaugerie@aphp.fr

## OBJECTIFS PÉDAGOGIQUES

- Connaître le risque de cancers associés aux MICI et à leurs traitements
- Comment prévenir et dépister les cancers associés aux MICI et à leurs traitements ?
- Savoir évaluer le rapport bénéfice risque d'un traitement immunosuppresseur ou d'une biothérapie chez un patient ayant un antécédent de cancer

## LIENS D'INTÉRÊT

Sur les 3 dernières années : Conférences rémunérées (Abbvie, Ferring, Janssen, Mayoly-Spendler, MSD, Takeda, Tillotts), participation rémunérée à des conseils consultatifs (Janssen, Pfizer, Takeda), prise en charge de participation à des congrès (Ferring, Hospira, Janssen)

## MOTS-CLÉS

Maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, cancers

## ABRÉVIATIONS

5-ASA, Dérivés 5-aminosalicylés ; CCR, Cancer colorectal ; CSP, Cholangite sclérosante primitive ; EBV, Virus d'Epstein-Barr ; ECCO, European Crohn's and Colitis Organisation ; HPV, Human Papilloma Virus ; MC, Maladie de Crohn ; MICI, Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales ; RCH, Rectocolite hémorragique; TNE, Tumor Necrosis Factor

## Introduction

Les cancers représentent aujourd'hui la première cause de mortalité en France devant les accidents cardiovasculaires. La mortalité par cancer au cours des MICI n'est que peu, voire n'est pas, augmentée comparée à celle des personnes de même sexe et de même âge de la population générale (1). Ceci veut dire que la majorité des patients ayant une MICI développeront un cancer non lié aux MICI et/ou à leur traitement. En pratique, les recommandations d'hygiène de vie destinées à limiter les risques de cancer s'appliquent toutes aux personnes vivant avec une MICI. Parmi les pratiques de dépistage, le dépistage organisé du cancer du sein s'applique normalement, le dépistage du cancer colorectal (CCR) par tests fécaux est inadapté, et les dépistages des cancers du col utérin et de la peau doivent parfois être aménagés par les spécialistes d'organe en charge des dépistages (intervalles entre deux examens), en fonction des expositions aux traitements immunosuppresseurs (*cf. infra*). Les cancers liés d'un point de vue épidémiologique et/ou pathogénique aux MICI (2) seront envisagés selon qu'ils sont surtout influencés par les traitements immunosuppresseurs ou l'inflammation chronique (**tableau 1**).

## Cancers liés aux immunosuppresseurs

L'état des connaissances est résumé dans le **tableau 2**. Il faut souligner que plus de 30 ans d'utilisation des thiopurines et la cohorte CESAME totalisant 50 000 patient-années ont été nécessaires pour établir et quantifier le risque de lymphome associé au virus d'Epstein-Barr (EBV) induit par les thiopurines. Vingt ans d'utilisation à grande échelle des anticorps anti-TNF n'ont pas suffi à établir ou à écarter un sur-risque de lymphome propre à cette classe thérapeutique. Ceci doit inciter à une attitude prudente de principe vis-à-vis d'effets carcinogènes potentiels des nouvelles biothérapies (vedolizumab, ustekinumab) et des nouvelles petites molécules (tofacitinib).

## Hémopathies malignes

Quel que soit le statut sérologique EBV et le type de MICI, tous les patients exposés aux thiopurines sont à risque de développer spécifiquement des lymphomes B liés à l'EBV, histologiquement proches des lymphomes des patients transplantés d'organe (3). Cet excès de risque disparaît dès l'arrêt des thiopurines (4). Chez les patients séropositifs pour EBV, qui sont majoritaires dès l'adoles-

**Tableau 1 : Poids respectifs des MICI elles-mêmes et des immunosuppresseurs dans les cancers liés aux MICI**

	MICI	Immunosuppresseurs
Hémopathies malignes	+/-	+++
Cancers de la peau	+	++
Cancers digestifs liés à l'inflammation (cancer anal, colorectal, adénocarcinome de l'intestin grêle, cholangiocarcinome)	+++	?

**Tableau 2 : État des connaissances sur l'effet carcinogène des traitements immunosuppresseurs utilisés au cours des MICI**

	Classe thérapeutique	Type de cancer	Patients à risque	Risque absolu
<b>Etabli</b>	Thiopurines	Lymphomes associés à EBV, de type post-transplantation	Tous patients	Bas à élevé chez les patients séropositifs pour EBV : augmente fortement avec l'âge, doublé chez l'homme, réversible à l'arrêt des thiopurines <sup>a</sup> Élevé chez les hommes séronégatifs pour EBV <sup>b</sup>
		Lymphomes T hépatospléniques	Surtout hommes jeunes traités par thiopurines et anticorps anti-TNF plus de deux ans	Très bas <sup>c</sup>
		Leucémies aiguës myéloïdes et anémies réfractaires	Exposition passée aux thiopurines	Bas <sup>d</sup>
	Anticorps anti-TNF	Cancers cutanés non mélanocytaires	Tous patients	Moyen, croît avec l'âge et en présence d'autres facteurs de risque (phototype cutané clair, etc.) <sup>e</sup>
		Cancers des voies urinaires (vessie, rein)	Hommes de plus de 65 ans	Assez élevé chez les fumeurs <sup>f</sup>
		Mélanomes malins	Tous patients	Bas <sup>e</sup>
<b>Incertain ou à confirmer</b>	Anticorps anti-TNF	Lymphomes		Données existantes contradictoires <sup>g</sup>
		Méthotrexate	Cancers cutanés non mélanocytaires	Récemment décrit dans un essai contrôlé du méthotrexate hors MICI <sup>h</sup>
	Thiopurines	Cancers du col utérin		Bas, suggéré dans une étude de population danoise <sup>i</sup>
	<b>Inconnu</b>	Ustekinumab		
	Vedolizumab			
	Tofacitinib			

MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; EBV, Epstein-Barr virus

<sup>a</sup> D'après Kotlyar et al. (4)

<sup>b</sup> D'après Beaugerie et al. (5), and Hyams et al. (9)

<sup>c</sup> D'après Kotlyar et al. (49)

<sup>d</sup> D'après Lopez et al. (50)

<sup>e</sup> D'après Long et al. (18)

<sup>f</sup> D'après Bourrier et al. (6)

<sup>g</sup> D'après Nyboe-Andersen et al. (15) and Lemaitre et al. (16)

<sup>h</sup> D'après Ridker et al. (51)

<sup>i</sup> D'après Dugué et al. (26)

cence, l'excès de risque est très faible en valeur absolue à 20 ans, et croît ensuite régulièrement avec l'âge, avec un *ratio* constant homme/femme de 2. Ainsi, chez un homme de 65 ans recevant des thiopurines pendant 10 ans, le risque absolu de lymphome attribuable aux thiopurines est de 6 % avec un *number needed to harm* (NNH) de 16 (données de la cohorte CESAME) (5). Les mêmes hommes de plus de 65 ans ayant aussi un excès de risque absolu de cancers des voies urinaires sur 10 ans de 8 %

(6) (NNH poolé de 7 de développer un lymphome ou un cancer des voies urinaires), il est raisonnable de considérer d'éviter chez eux une utilisation prolongée de thiopurines (**tableau 3**), sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique (7), et même si cette restriction relative d'utilisation n'apparaît pas dans les recommandations ECCO.

Environ 15 à 25 % des grands enfants/adolescents sont séronégatifs pour EBV. La majorité d'entre eux feront une primo-infection avant l'âge de

30 ans. Les individus restants peuvent rester toute leur vie séronégatifs, ou faire une primo-infection tardive, y compris après 60 ans (8). Développer une primo-infection EBV sous thiopurines, et sous thiopurines seulement en l'état actuel des connaissances, fait courir le risque de syndrome d'activation macrophagique sévère et/ou de lymphoprolifération post-mononucléose infectieuse (9, 10). Ces deux complications sont souvent fatales (3, 10). Les lymphoproliférations ont été initialement décrites chez des hommes

**Tableau 3 : Prévention, limitation du risque et détection des cancers favorisés par les immunosuppresseurs**

Cancer	Traitements à risque	Prévention	Limitation du risque	Surveillance - Détection
<b>Lymphomes liés à EBV</b>	Thiopurines		Éviter l'utilisation prolongée des thiopurines chez les hommes de plus de 65 ans, <sup>a</sup> sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique	
<b>Lymphoproliférations post-monoonucléose infectieuse</b>	Thiopurines		Éviter l'utilisation prolongée des thiopurines chez les patients séronégatifs pour EBV, en particulier les jeunes hommes, <sup>b</sup> sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité comparable	
<b>Lymphomes T hépatospléniques</b>	Association thiopurines et anticorps anti-TNF		Limiter à deux ans la durée du traitement combiné chez les hommes de moins de 35 ans avec une MICI complètement contrôlée <sup>b</sup>	
<b>Cancers cutanés</b>	Thiopurines (cancers non-mélanocytaires) et anticorps anti-TNF (mélanomes)	Protection solaire <sup>c</sup>		Examen pancutané régulier dès le diagnostic de MICI <sup>d</sup>
<b>Cancers du col utérin</b>	Thiopurines <sup>e</sup>	Vaccination HPV <sup>f</sup>		Surveillance du col utérin <sup>g</sup>

MICI, maladies inflammatoires chroniques intestinales ; EBV, Epstein-Barr virus

<sup>a</sup> D'après Dulai et al. (7)

<sup>b</sup> D'après Annese et al. (11)

<sup>c</sup> Modalités disponibles sur [https://www.who.int/uv/sun\\_protection/en](https://www.who.int/uv/sun_protection/en)

<sup>d</sup> D'après Annese et al. (11) ; les intervalles entre examens doivent être définis par les dermatologues en prenant en compte tous les facteurs de risque

<sup>e</sup> L'effet promoteur des thiopurines (26) est à confirmer

<sup>f</sup> D'après Rahier et al. (52)

<sup>g</sup> Les intervalles entre examens doivent être définis par les gynécologues, en prenant en compte tous les facteurs de risque

jeunes mais peuvent aussi survenir chez les femmes (9) et les seniors (8). Le risque absolu de lymphoprolifération chez l'homme jeune, le plus souvent fatale, n'est pas négligeable, si on utilise le bon dénominateur des garçons séronégatifs pour EBV. D'après les données CESAME, il est de 3 % pour dix ans de traitement par thiopurines (5), sans prendre en compte le risque de syndrome d'activation macrophagique qui est souvent associé à ces lymphoproliférations et peut être lui aussi fatal. En pratique, il est actuellement recommandé d'éviter l'utilisation prolongée des thiopurines (plusieurs années) chez les hommes séronégatifs, sauf en cas de MICI active sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité comparable(11).

Les thiopurines sont cytotoxiques via un mauvais fonctionnement du système de réparation de l'ADN (aboutissant à une apoptose), en tentant de remplacer l'insertion de la 6-thioguanine des thiopurines par la guanine native. Certaines lignées cellulaires des leucémies aiguës ont une instabilité des microsatellites et échappent donc à la cytotoxicité des thiopurines. Leur expansion est favorisée de ce fait en présence de thiopurines (12). Des cas de leucémies aiguës myéloïdes ont été rapportés chez des enfants dans

les années suivant une mise en rémission d'une leucémie aiguë lymphoblastique par thiopurines (13). Au cours des MICI, le seul signal actuel provient de la cohorte CESAME, avec un excès de risque modéré de leucémies aiguës myéloïdes (et anémies réfractaires apparentées) chez les patients ayant une exposition passée aux thiopurines (14). En l'absence de confirmation dans d'autres cohortes et de méthodes de prévention possible, il n'est pas justifié de communiquer sur ce risque.

Les lymphomes T hépatospléniques sont des lymphoproliférations très rares, non liées à EBV, majoritairement fatales. Ces lymphomes ont été décrits surtout chez des hommes jeunes (moins de 35 ans), le plus souvent exposés à une association anticorps anti-TNF/thiopurines, plus rarement à une monothérapie par thiopurines, exceptionnellement à une monothérapie par anticorps anti-TNF. Dans un contexte d'association anticorps anti-TNF/thiopurines, 90 % des lymphomes T hépatospléniques sont décrits après plus de deux ans d'association. De ce fait, il est recommandé de tenter de limiter à deux ans la durée de l'association anticorps anti-TNF/thiopurines chez des hommes jeunes ayant une MICI bien contrôlée (11).

Les anticorps anti-TNF sont utilisés au cours des MICI depuis presque 20 ans. Leur association très fréquente d'emblée aux thiopurines a rendu difficile l'étude du risque de lymphome potentiellement attribuable aux monothérapies par anticorps anti-TNF. Une première étude danoise en 2015 concluait à une absence de lien entre traitement par anticorps anti-TNF et hémopathies malignes (15). Mais deux ans plus tard, les données puissantes du Système National des Données de Santé français suggéraient un doublement de risque de lymphome (Hodgkinien comme non Hodgkinien) en cas de monothérapie par anticorps anti-TNF par rapport à des patients ne recevant aucun immunosuppresseur (16). Le risque était multiplié par 6 en cas de combothérapie (16). Nous y verrons plus clair dans deux ans, grâce aux résultats de la cohorte I-CARE, dont l'objectif scientifique principal est d'évaluer le risque de lymphome associé à l'utilisation des anticorps anti-TNF.

### Cancers de la peau

Les cancers non-mélanocytaires de la peau (cancers baso-cellulaires et épidermoïdes) sont très fréquents en population générale. Leur incidence est augmentée de 20 à 50 % chez les personnes vivant avec une MICI,

indépendamment de leur traitement (17, 18). L'exposition aux thiopurines double ce risque (19, 20), avec une réversibilité incertaine de l'excès de risque à l'arrêt du traitement (17, 21). Les mélanomes malins sont des cancers peu fréquents en population générale, associés à un mauvais pronostic lorsqu'ils sont avancés. Leur incidence semble intrinsèquement un peu augmentée au cours des MICI, indépendamment de leur traitement (22). L'exposition aux anticorps anti-TNF augmente un peu le risque selon les études, sans jamais dépasser le doublement (18).

Les MICI et leurs traitements ne sont que deux facteurs parmi de multiples autres facteurs de risque de cancers cutanés (23). En pratique, nous devons recommander à tous nos patients dès le diagnostic de MICI de se protéger du soleil et de se soumettre à des examens réguliers pancutanés de détection des cancers de la peau (11). Les dermatologues ont l'expertise pour décider des intervalles entre deux examens, en fonction de la résultante des facteurs de risque.

### Autres cancers

L'exposition aux thiopurines est associée à un excès de risque de cancers des voies urinaires (24). Ce risque n'est significatif que chez les hommes seniors, encore plus lorsqu'ils sont fumeurs (6).

Il n'est pas établi que les dysplasies et cancers du col utérin soient intrinsèquement plus fréquents au cours des MICI (25). Les thiopurines favorisent les infections virales. Ceci vaut notamment pour l'infection chronique de l'épithélium du col utérin par les sérotypes de Human Papilloma Virus (HPV) responsables des dysplasies et des cancers du col utérin. L'impact de l'exposition aux thiopurines sur le risque de lésions néoplasiques du col utérin au cours des MICI fait l'objet de résultats discordants dans la littérature. Il est toutefois important de noter qu'une étude de population danoise portant sur toutes les maladies chroniques dysimmunitaires montre un excès significatif de cancer du col utérin croissant avec la durée d'exposition aux thiopurines (26). En pratique, la vaccination contre HPV est recommandée aux jeunes femmes éligibles qui ont une MICI. La surveillance régulière du col utérin est également indiquée (11). Les gynécologues ont l'expertise pour décider des intervalles entre deux examens, en fonction du statut de l'infection à HPV, des lésions dysplasiques éventuelles déjà constatées, et d'une exposition prolongée aux thiopurines.

## Cancers liés à l'inflammation chronique du tube digestif

### Cancer colorectal

À l'échelle de la population générale des personnes vivant avec une MICI, il n'y a actuellement plus d'excès de risque de cancer colorectal (CCR) par rapport aux individus de même sexe et de même âge en population générale, que ce soit au Danemark (27) ou en France (données du Système National des Données de Santé non publiées). Néanmoins, les patients qui ont une colite ancienne étendue [rectocolite hémorragique (RCH) ou maladie de Crohn (MC) colique] restent à risque élevé (multiplié de 5 à 8) de développer un CCR. Ainsi le risque de développer un CCR sur la vie entière peut atteindre 20 à 30 % chez les patients qui ont une pancolite dès l'adolescence (données CESAME non publiées), ce qui représente un enjeu majeur de la prise en charge médicale globale de ces patients.

La prévention et le dépistage du CCR par coloscopies itératives est de la responsabilité des gastro-entérologues (**tableau 4**). Les patients qui ont une MC purement iléale et qui sont, de par leurs antécédents personnels et familiaux, à risque moyen de CCR,

**Tableau 4 : Modalités de la prévention du cancer colorectal (CCR) par coloscopies itératives chez les personnes vivant avec une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)**

	MICI sans cholangite sclérosante primitive (CSP) ni atteinte colique significative*	MICI avec cholangite sclérosante significative et/ou atteinte colique significative*
<b>Date de la première coloscopie de surveillance</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>5 ans avant l'âge du cas index en cas d'antécédent familial au premier degré de CCR</li> <li>50 ans dans les autres cas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Au diagnostic en cas de CSP</li> <li>7 à 10 ans après le diagnostic dans les autres cas</li> </ul>
<b>Type de coloscopie</b>	Coloscopie standard	Coloscopie avec chromo-endoscopie par colorants vitaux
<b>Modalités de la coloscopie</b>	Biopsie/exérèse des lésions présumées néoplasiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>Consensuel : Biopsies dirigées/exérèse des lésions suspectes de néoplasie</li> <li>Débatu : biopsies aléatoires additionnelles systématiques en cas de pseudo-polypes diffus, de CSP, d'antécédent personnel de néoplasie colique, et de côlon tubulé</li> </ul>
<b>Intervalle entre deux coloscopies</b>		<p>Selon les constatations de la coloscopie précédente et les recommandations des Sociétés Savantes (28-31)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>3 mois en cas de suspicion de dysplasie laissée en place</li> <li>1 an en cas de CSP, de pancolite avec inflammation sévère, d'antécédent personnel de dysplasie plane, sténose colique</li> <li>2-3 ans en cas d'inflammation chronique résiduelle, de pseudo-polypes, d'antécédent familial au premier degré de CCR avant 50 ans</li> <li>5 ans dans les autres cas</li> </ul>

\* Lésions muqueuses colorectales cumulées (y compris cicatricielles) absentes ou limitées au rectum en cas de rectocolite hémorragique (RCH) et de colite inclassée, ou à moins d'un tiers de la surface colique en cas de maladie de Crohn.

pourraient faire l'objet de coloscopies itératives standards à partir de 50 ans car ils ne sont pas éligibles aux tests de dépistage fécaux. Cette recommandation n'apparaît malheureusement pas encore dans les consensus les plus récents, mais est cliniquement particulièrement logique (28). Les patients qui ont une RCH ou une MC avec atteinte colique doivent faire l'objet d'une première coloscopie de dépistage spécifique des MICI dès le diagnostic de MICI en cas de cholangite sclérosante primitive associée, et 7 à 10 ans après le diagnostic dans les autres cas. La modalité standard consensuelle des coloscopies de surveillance des MICI est une pan-coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies dirigées (28-31). Le fait que la chromoendoscopie virtuelle, la coloscopie en haute définition et le NBI aient des performances équivalentes à la chromoendoscopie par coloration vitale reste débattu. La place des biopsies aléatoires systématiques, en plus des biopsies dirigées, est aussi débattue. Il paraît raisonnable de continuer de faire des biopsies aléatoires dans un côlon mal préparé ou abritant de nombreux pseudo-polypes. Une étude convaincante du GETAID s'appuyant sur l'identification de risques indépendants élevés de développer des lésions néoplasiques, suggère par ailleurs de continuer à faire des biopsies aléatoires en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée, de côlon tubulé et/ou d'antécédent personnel de néoplasie colique (32).

Les intervalles entre deux coloscopies de dépistage doivent être de 6 mois en cas de suspicion de dysplasie laissée en place, d'un an en cas de CSP associée, de 1 à 5 ans dans les autres cas en fonction des constatations de la coloscopie index (**tableau 4**).

L'effet chimiopréventif des dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) dans la RCH est maintenant confirmé dans les méta-analyses de qualité les plus récentes (33). L'exposition à une dose quotidienne d'au moins un gramme est associée à une réduction du risque de néoplasie colorectale de 50 %. Cette chimioprévention est recommandée dès le diagnostic sauf chez les patients qui ont une rectite pure (28). Au cours de la MC colique, l'effet chimiopréventif des dérivés 5-ASA n'est pas établi. L'exposition aux thiopurines est associée dans les méta-analyses les plus récentes

(34, 35) et dans deux cohortes prospectives (36, 37) à une réduction du risque de néoplasie colorectale au cours de la RCH, en particulier en cas d'atteinte colique ancienne (34, 36) et étendue (36). Il n'y a pas de données disponibles concernant l'effet chimiopréventif éventuel des anticorps anti-TNF et des nouvelles molécules.

Quel que soit le phénotype des MICI, il est utile de rappeler à tous les patients les éléments du mode de vie qui contribuent à la prévention primaire du CCR sporadique : arrêt du tabac, consommation modérée d'alcool et de viande rouge, lutte contre la sédentarité et le surpoids.

### Cancers de l'intestin grêle

Dans la population générale, les cancers de l'intestin grêle sont 40 fois moins fréquents que les CCR et comprennent par ordre décroissant de fréquence les adénocarcinomes, les tumeurs neuro-endocrines et les sarcomes. Les patients ayant une MC et des lésions chroniques de l'intestin grêle ont un risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle multiplié par 35 par rapport à des individus de même sexe et de même âge de la population générale (38). Le risque est même multiplié par 46 lorsque les lésions de l'intestin grêle évoluent depuis plus de 8 ans (38), ce qui aboutit à un risque cumulé de 4 % en l'absence de résection iléale sur l'ensemble de la vie, risque identique à celui du CCR sporadique des individus à risque moyen. Plus de 9 fois sur 10, ces adénocarcinomes compliquent l'inflammation chronique avec une séquence inflammation-dysplasie-cancer hautement probable, comme en atteste la présence habituelle de foyers dysplasiques autour du cancer dans les pièces de résection iléale d'un adénocarcinome (39).

Dans les séries de la littérature, le délai médian entre le diagnostic de MC de l'intestin grêle et d'adénocarcinome va de 8 à 15 ans (38-40). Cette imprécision vient en partie du fait que certains adénocarcinomes révèlent une MC iléale asymptomatique ou pauci-symptomatique non diagnostiquée avant l'expression clinique du cancer. En cas de diagnostic précoce de lésions iléales de MC, il semble qu'il faille attendre une dizaine d'années avant que le risque de cancer ne devienne significatif. Les atteintes iléales qui se compliquent de cancer

sont dans la majorité des cas de phénotype sténosant et/ou perforant. L'activité clinique de la maladie jusqu'au diagnostic de cancer peut être sévère, moyenne, mais aussi constamment modérée, sans qu'un recours aux immunosuppresseurs n'ait jamais été nécessaire. L'impact des traitements immunosuppresseurs (favorable ou défavorable) sur la carcinogenèse n'est pas connu.

L'âge moyen de diagnostic d'adénocarcinome de l'intestin grêle compliquant une MC iléale est de 45-50 ans (38-40). Les symptômes les plus fréquents au diagnostic sont la douleur (90 %), les signes obstructifs, la perte de poids et la palpation d'une masse abdominale (40). Certains signes d'imagerie sont considérés comme évocateurs : masse annulaire, nodularité des marges extra-luminales des lésions, perforation/abcès de lésions iléales jusque-là de phénotype non perforant (41). Néanmoins, les signes cliniques et radiologiques suscités ne sont ni très sensibles ni très spécifiques. Ainsi, il n'est pas rare que l'adénocarcinome soit découvert sur la pièce opératoire d'une résection iléale d'indication non-carcinologique, sans que le gastro-entérologue n'ait évoqué la cancérisation avant la chirurgie, ni que le chirurgien n'ait suspecté le cancer en per-opératoire. Inversement, une suspicion de cancérisation sur des arguments d'imagerie pré-opératoires peut être infirmée à l'examen de la pièce opératoire.

En l'état actuel des connaissances, aucun programme de surveillance spécifique ne peut être recommandé. Néanmoins : (i) il est raisonnable de faire des biopsies dirigées et aléatoires de lésions iléales anciennes atteintes par iléoscopie rétrograde lors d'une coloscopie, quelle que soit son indication, (ii) la réalisation de 2 ou 3 biopsies de la muqueuse au moment de l'ouverture de la sténose par les chirurgiens qui réalisent des stricturoplasties de lésions iléales anciennes est essentielle, les lésions de dysplasie ou de cancer n'étant pas toujours détectables à l'œil nu en per-opératoire (observation personnelle). Enfin, (iii) chez des malades qui ont des lésions iléales anciennes, l'existence potentielle de lésions néoplasiques non détectées par l'imagerie doit être prise en compte lorsque se pose le choix entre l'enchaînement de traitements immunosuppresseurs ou la résection chirurgicale.

Les personnes qui vivent avec une MICI sont aussi à risque de tumeurs neuro-endocrines de l'intestin grêle (39). Ces tumeurs se développent pour la plupart dans un segment d'intestin grêle non touché par les MICI.

## Cancers ano-rectaux

Les patients qui vivent avec une MC avec des lésions ano-périnéales chroniques sont à risque spécifiquement accru (42) d'adénocarcinomes du rectum ou développés aux dépens de sténoses ano-rectales ou de trajets fistuleux ano-périnéaux et de cancers épidermoïdes du canal anal ou développés aux dépens de trajets fistuleux ano-périnéaux.

Les lésions ano-périnéales chroniques de MC sont en général associées à une inflammation chronique du rectum. Dans la cohorte CESAME, l'incidence des adénocarcinomes rectaux est de 0,7/1 000 patients-années (42), proche de celle des CCR dans la population générale MICI.

Les cancers épidermoïdes de l'anus en population générale sont rares et généralement secondaires à une infection chronique de l'épithélium anal par les sérotypes de HPV à haut risque de cancer anal. L'incidence des cancers épidermoïdes du canal anal est un peu augmentée au cours de la MC ano-périnéale (42) probablement du fait d'une conjonction entre inflammation chronique et surreprésentation dans cette population des sérotypes agressifs d'HPV (43). Des adénocarcinomes ou des cancers épidermoïdes peuvent se développer au sein de trajets fistuleux avec une incidence de l'ordre de 0,2 à 0,4/1 000 patients-années (42, 44). Typiquement, les patients qui développent ces cancers sont plutôt des femmes qui ont une durée d'évolution de la MICI d'une vingtaine d'années et un intervalle d'environ 10 ans depuis l'apparition de la première fistule (en général complexe). L'apparition d'une douleur anale inexpliquée, d'intensité progressivement croissante, est un symptôme d'appel important. Le diagnostic de ces cancers est extrêmement difficile, car ils sont inaccessibles aux biopsies muqueuses. Parfois, le diagnostic est porté après curetage biopsique sous anesthésie générale, voire après analyse anatomo-pathologique de la pièce de proctectomie. Enfin, des adénocarcinomes peuvent se développer au sein de sténoses ano-rectale fibreuses de MC, souvent inaccessibles à une surveillance

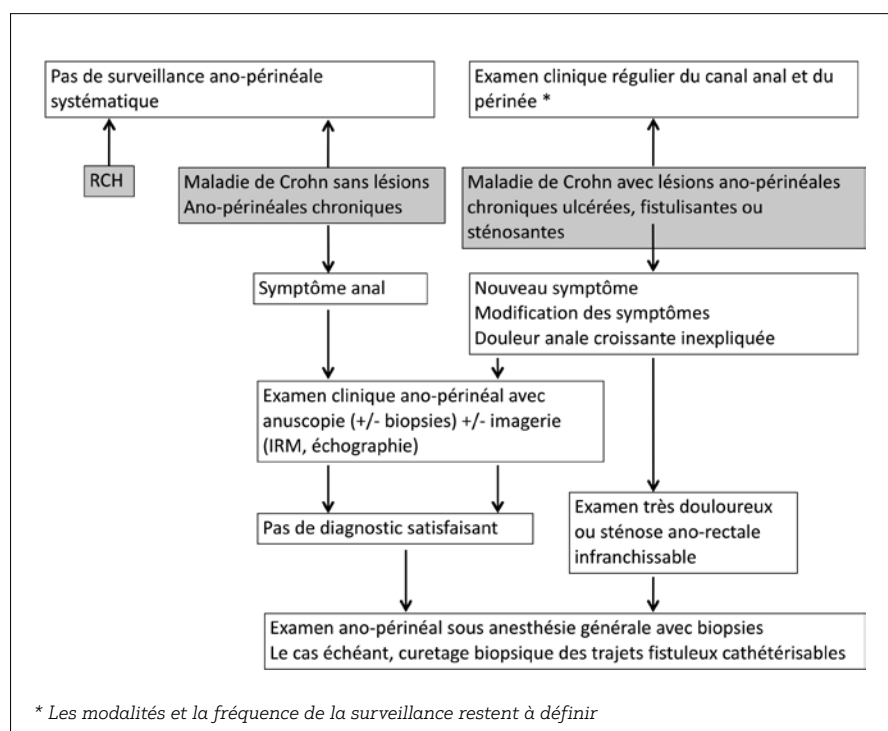


Figure 1 : Algorithme de prévention et de détection des cancers de la sphère ano-rectale au cours des MICI.

clinique ou anoscopique. Le risque de cancérisation a été estimé à 2 % dans une série rennaise (45).

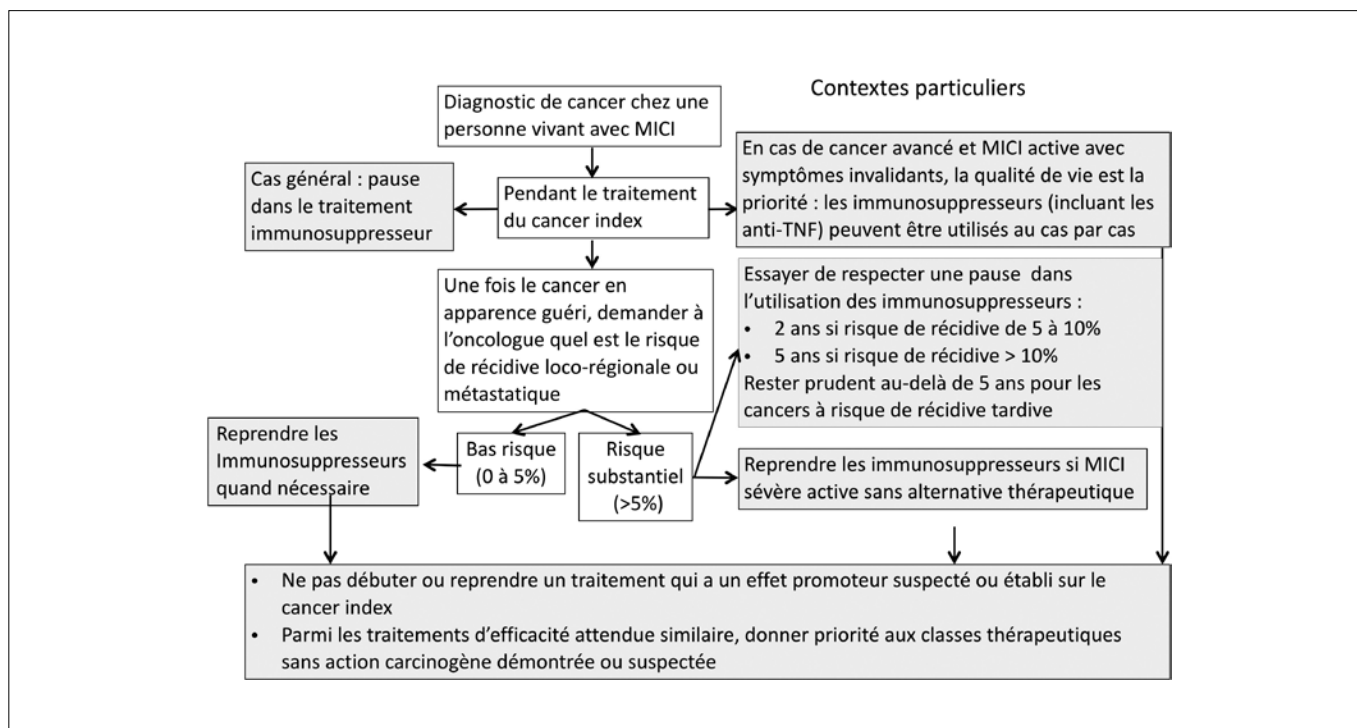
La connaissance récente du risque significatif de cancer ano-rectal au cours de la MC suppose d'aller jusqu'au bout des explorations diagnostiques en cas de symptôme ano-rectal inexpliqué et de considérer un suivi proctologique clinique des lésions ano-périnéales chroniques comme parfaitement justifié (figure 1), avec des modalités optimales qui ne sont pas encore connues.

## Cholangiocarcinomes

Les cholangiocarcinomes et les adénocarcinomes de la vésicule biliaire compliquent quasi exclusivement les CSP (46). Leur suivi est habituellement assuré par les hépatologues. Le risque de cancérisation est d'environ 1 % par an. Les recommandations les plus récentes (47) suggèrent la réalisation systématique annuelle d'une échographie à la recherche d'anomalies pariétales vésiculaires évocatrices de cancérisation. Ces recommandations suggèrent aussi de discuter en réunion de concertation pluridisciplinaire des conduites à tenir en cas de suspicion de cholangiocarcinome sur des arguments cliniques, biologiques ou d'imagerie. Le dosage systématique du CA 19.9 au titre de la surveillance n'est pas recommandé.

## Traitement immunosuppresseur ou biothérapie chez un patient ayant un antécédent de cancer

Dans la population générale, les personnes qui ont eu un premier cancer sont à risque accru de 14 % de développer un nouveau cancer par rapport à des individus de même sexe et de même âge. Cet excès de risque est maximal chez les adolescents et disparaît quand le premier cancer survient après 60 ans. Ce gradient est attribué à la susceptibilité génétique aux cancers des personnes qui développent tôt un premier cancer dans la vie et aux éventuels effets carcinogènes tardifs des traitements utilisés chez eux (chimiothérapies, radiothérapie) pour le premier cancer. Dans les cohortes de patients atteints de MICI, l'excès de risque de nouveau cancer (doublement environ) a été confirmé chez les patients guéris d'un premier cancer, sans qu'il y ait un impact évident sur ce risque de la reprise ou non d'un traitement immunosuppresseur. En pratique, lorsqu'on considère la reprise d'un traitement immunosuppresseur chez un patient guéri d'un premier cancer, il est prudent de vérifier qu'il



**Figure 2 : Algorithme de traitement des MICI après survenue d'un cancer**

n'a pas développé un cancer encore latent dans un autre organe (par exemple en réalisant un scanner thoraco-abdomino-pelvien de *screening* chez un homme d'âge moyen guéri d'une hémopathie dans l'enfance).

Au moment où on envisage la reprise ou la première utilisation d'un traitement immunosuppresseur chez un patient guéri d'un premier cancer, la priorité clinique est d'éviter la récurrence du premier cancer que l'on pourrait attribuer au traitement immunosuppresseur. En effet, la récurrence d'un cancer est souvent une sentence de mort. S'y ajoute une dimension psychologique : en cas de récurrence d'un cancer sous immunosuppresseur, à la fois le patient et le gastro-entérologue considéreront que la récurrence aurait peut-être pu être évitée en n'ayant pas repris un traitement immunosuppresseur.

L'impact des immunosuppresseurs sur le risque de récurrence de cancer a été étudié dans des cohortes rhumatologiques, des cohortes de patients vivant avec une MICI, et dans une méta-analyse transdisciplinaire. Aucun de ces travaux n'a conclu à un effet promoteur significatif des immunosuppresseurs. Néanmoins, la prudence s'impose dans l'interprétation de ce résultat. D'une part, en routine clinique, la reprise des immunosuppresseurs est évitée lorsqu'on pense que le premier cancer est à haut risque de récurrence,

ce qui constitue un fort biais de propension. D'autre part, le fait que les *check-point* inhibiteurs aident les patients atteints de mélanome à ne pas rechuter est une preuve de concept indirecte qu'il est important de préserver au maximum la fonction des cellules immunitaires responsables de la clairance des cellules cancéreuses résiduelles, responsables des récurrences. L'impact spécifique de nos traitements immunosuppresseurs sur les cellules responsables de l'immunosurveillance n'est pas connu. Enfin, nous devons tenir compte de l'expérience des transplantateurs, à l'époque où les thiopurines faisaient partie du traitement immunosuppresseur standard après transplantation. Dans les années 1990, Israel Penn a publié un taux global de 21 % de récurrence post-transplantation des cancers guéris avant transplantation (48). L'incidence des récurrences était maximale dans les 2 premières années d'immunosuppression, intermédiaire entre 2 et 5 ans, plus faible ensuite. Il y avait de plus des différences substantielles entre types de cancers d'organe amenant Penn à proposer une classification entre cancers à risque élevé, intermédiaire, et faible.

En prenant en considération tous ces arguments, les recommandations ECCO suggèrent d'essayer de respecter une pause de 2 ans avant de reprendre les traitements immuno-

suppresseurs pour les cancers à faible risque de récurrence, et de 5 ans pour les cancers à risque de récurrence intermédiaire ou élevé. Un algorithme décisionnel est proposé dans la **figure 2**. Trois points différents des recommandations ECCO. Premièrement, le pivot décisionnel est l'estimation par l'oncologue du risque individuel de récurrence à partir des caractéristiques du cancer (type histologique et moléculaire, stade) et des données les plus récentes de la littérature oncologique. Deuxièmement, nous suggérons de reprendre à tout moment un traitement immunosuppresseur en cas de MICI sévère sans alternative thérapeutique d'efficacité attendue similaire, et d'adapter le temps de pause thérapeutique au risque individuel de récurrence. Troisièmement, nous conseillons de continuer à être prudents au-delà de 5 ans pour les cancers à risque de récurrence tardive (certains mélanomes et cancers du sein) qui restent sensibles à l'action de l'immuno-surveillance.

Vis-à-vis du choix de l'immunosuppresseur, deux règles d'or peuvent être proposées : (i) ne pas choisir un immunosuppresseur qui a un effet promoteur avéré ou suspecté sur le premier cancer (**tableau 2**), et (ii) parmi les classes thérapeutiques d'efficacité attendue similaire, privilégier les molécules sans effet carcinologique démontré.

---

## Conclusion

---

Les cancers liés aux MICI et/ou à leurs traitements sont, avec les infections sévères, un élément majeur de la balance bénéfique/risque des stratégies thérapeutiques au cours des MICI. Globalement, seuls certains terrains, maintenant bien définis, représentent une contre-indication relative à l'utilisation des immunosuppresseurs du fait d'un niveau de risque carcinogène significatif. Dans le domaine des cancers liés aux MICI, des progrès substantiels ont été accomplis pour le CCR du fait du dépistage endoscopique et de l'effet chimiopréventif de certaines molécules. Inversement, beaucoup (voire tout) reste à faire en ce qui concerne la prévention et le dépistage des cancers de l'intestin grêle, de la sphère ano-rectale et des voies biliaires.

---

## Références

---

- Jess T, Frisch M et Simonsen J. Trends in overall and cause-specific mortality among patients with inflammatory bowel disease from 1982 to 2010. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:43-48.
- Beaugerie L et Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2015;372:1441-1452.
- Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM *et al.* Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Lancet* 2009;374:1617-1625.
- Kotlyar DS, Lewis JD, Beaugerie L *et al.* Risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease treated with azathioprine and 6-mercaptopurine: a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13:847-858.e4; quiz e48-50.
- Beaugerie L. Lymphoma: the bête noire of the long-term use of thiopurines in adult and elderly patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:927-930.
- Bourrier A, Carrat F, Colombel JF *et al.* Excess risk of urinary tract cancers in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2016;43:252-261.
- Dulai PS, Siegel CA, Colombel JF *et al.* Systematic review: Monotherapy with anti-tumour necrosis factor  $\alpha$  agents versus combination therapy with an immunosuppressive for IBD. *Gut* 2014;63:1843-1853.
- Francisco R de, Castaño-García A, Martínez-González S *et al.* Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;48:723-730.
- Hyams JS, Dubinsky MC, Baldassano RN *et al.* Infliximab is not associated with increased risk of malignancy or hemophagocytic lymphohistiocytosis in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2017;152:1901-1914.e3.
- Biank VF, Sheth MK, Talano J *et al.* Association of Crohn's disease, thiopurines, and primary Epstein-Barr virus infection with hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J Pediatr* 2011;159:808-12.
- Annese V, Beaugerie L, Egan L *et al.* European Evidence-based Consensus: Inflammatory Bowel Disease and Malignancies. *J Crohn's Colitis* 2015;9:945-965.
- Offman J, Opelz G, Doehler B *et al.* Defective DNA mismatch repair in acute myeloid leukemia/myelodysplastic syndrome after organ transplantation. *Blood* 2004;104:822-828.
- Stanulla M, Schaeffeler E, Mörcke A *et al.* Thiopurine methyltransferase genetics is not a major risk factor for secondary malignant neoplasms after treatment of childhood acute lymphoblastic leukemia on Berlin-Frankfurt-Münster protocols. *Blood* 2009;114:1314-1318.
- Lopez A, Mounier M, Bouvier AM *et al.* Increased risk of acute myeloid leukemias and myelodysplastic syndromes in patients who received thiopurine treatment for inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1324-1329.
- Nyboe Andersen N, Pasternak B, Basit S *et al.* Association between tumor necrosis factor- $\alpha$  antagonists and risk of cancer in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2014;311:2406-2413.
- Lemaitre M, Kirchgessner J, Rudnichi A *et al.* Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonists alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *JAMA* 2017;318:1679-1686.
- Singh H, Nugent Z, Demers AA *et al.* Increased risk of nonmelanoma skin cancers among individuals with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1612-1620.
- Long MD, Martin CF, Pipkin CA *et al.* Risk of melanoma and nonmelanoma skin cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2012;143:390-399.e1.
- Ariyaratnam J et Subramanian V. Association between thiopurine use and nonmelanoma skin cancers in patients with inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2014;109:163-169.
- Hagen JW et Pugliano-Mauro MA. Nonmelanoma skin cancer risk in patients with inflammatory bowel disease undergoing thiopurine therapy: A systematic review of the literature. *Dermatol Surg* 2018;44:469-480.
- Peyrin-Biroulet L, Khosrotehrani K, Carrat F *et al.* Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2011;141:1621-1628.e1-5.
- Singh S, Nagpal SJS, Murad MH *et al.* Inflammatory bowel disease is associated with an increased risk of melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:210-218.
- Belbasis L, Stefanaki I, Stratigos AJ *et al.* Non-genetic risk factors for cutaneous melanoma and keratinocyte skin cancers: An umbrella review of meta-analyses. *J Dermatol Sci* 2016;84:330-339.
- Pasternak B, Svanström H, Schmiegelow K *et al.* Use of azathioprine and the risk of cancer in inflammatory bowel disease. *Am J Epidemiol* 2013;177:1296-1305.
- Singh H, Demers AA, Nugent Z *et al.* Risk of cervical abnormalities in women with inflammatory bowel disease: a population-based nested case-control study. *Gastroenterology* 2009;136:451-458.
- Dugué PA, Rebolj M, Hallas J *et al.* Risk of cervical cancer in women with autoimmune diseases, in relation with their use of immunosuppressants and screening: population-based cohort study. *Int J Cancer* 2015;136:E711-719.
- Jess T, Simonsen J, Jørgensen KT *et al.* Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology* 2012;143:375-381.e1; quiz e13-14.
- Magro F, Gionchetti P, Eliakim R *et al.* Third European Evidence-based Consensus on Diagnosis and Management of Ulcerative Colitis. Part 1: Definitions, Diagnosis, Extra-intestinal Manifestations, Pregnancy, Cancer Surveillance, Surgery, and Ileo-anal Pouch Disorders. *J Crohn's Colitis* 2017;11:649-670.
- Laine L, Kaltenbach T, Barkun A *et al.* SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2015;81:489-501.e26.
- Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A *et al.* Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy* 2013;45:936-943.
- Cairns SR, Scholefield JH, Steele RJ *et al.* Guidelines for colorectal cancer screening and surveillance in moderate and high risk groups (update from 2002). *Gut* 2010;59:666-689.



32. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D *et al.* Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2018;67:616–624.
33. Bonovas S, Fiorino G, Lytras T *et al.* Systematic review with meta-analysis: use of 5-aminosalicylates and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1179–1192.
34. Zhu Z, Mei Z, Guo Y *et al.* Reduced Risk of Inflammatory bowel disease-associated colorectal neoplasia with use of thiopurines: a systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2018;12:546–558.
35. Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ *et al.* Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018;47:318–331.
36. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P *et al.* Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2013;145:166–175.e8.
37. Gordillo J, Cabré E, Garcia-Planella E *et al.* Thiopurine therapy reduces the incidence of colorectal neoplasia in patients with ulcerative colitis. Data from the ENEIDA Registry. *J Crohn's Colitis* 2015;9:1063–1070.
38. Elriz K, Carrat F, Carbonnel F *et al.* Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: a prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:1823–1826.
39. Bojesen RD, Riis LB, Høgdall E *et al.* Inflammatory bowel disease and small bowel cancer risk, clinical characteristics, and histopathology: A population-based study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1900–1907.e2.
40. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J *et al.* Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:828–832.
41. Weber NK, Fletcher JG, Fidler JL *et al.* Clinical characteristics and imaging features of small bowel adenocarcinomas in Crohn's disease. *Abdom Imaging* 2015;40:1060–1067.
42. Beaugerie L, Carrat F, Nahon S *et al.* High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:892–899.e2.
43. Vuitton L, Jacquin E, Parmentier AL *et al.* High prevalence of anal canal high-risk Human Papillomavirus infection in patients with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018;16:1768–1776.e5.
44. Wisniewski A, Fléjou JF, Siproudhis L *et al.* Anal neoplasia in inflammatory bowel disease: classification proposal, epidemiology, carcinogenesis, and risk management perspectives. *J Crohn's Colitis* 2017;11:1011–1018.
45. Brochard C, Siproudhis L, Wallenhorst T *et al.* Anorectal stricture in 102 patients with Crohn's disease: natural history in the era of biologics. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40:796–803.
46. Sørensen JØ, Nielsen OH, Andersson M *et al.* Inflammatory bowel disease with primary sclerosing cholangitis: A Danish population-based cohort study 1977–2011. *Liver Int* 2017.
47. Chapman MH, Thorburn D, Hirschfield GM *et al.* British Society of Gastroenterology and UK-PSC guidelines for the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2019;68:1356–1378.
48. Penn I. The effect of immunosuppression on pre-existing cancers. *Transplantation* 1993;55:742–747.
49. Kotlyar DS, Osterman MT, Diamond RH *et al.* A systematic review of factors that contribute to hepatosplenic T-cell lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:36–41.e1.
50. Lopez A, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and myeloid disorders: is more caution needed when treating inflammatory bowel disease patients? *Expert Rev Clin Immunol* 2014;10:1563–1565.
51. Ridker PM, Everett BM, Pradhan A *et al.* Low-dose methotrexate for the prevention of atherosclerotic events. *N Engl J Med* 2019;380:752–762.
52. Rahier JF, Magro F, Abreu C *et al.* Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:443–68.

# 5

## Les cinq points forts

- Le risque de lymphome associé aux thiopurines doit être pris en compte dans les décisions thérapeutiques chez les patients séro-négatifs pour EBV et les hommes de plus de 65 ans.
- Les mesures universelles de protection solaire et la surveillance de la peau par un dermatologue doivent être recommandées à tous les patients dès le diagnostic de MICI.
- La prévention et la détection du cancer colorectal reposent sur la surveillance endoscopique chez tous les patients et la chimiopré-vention par 5-aminosalicylés chez les patients à haut risque.
- Dans la maladie de Crohn avec lésions ano-périnéales chroniques, une surveillance proctologique doit être proposée compte tenu du sur risque de cancer ano-rectal.
- Chez les patients qui ont un risque significatif de rechute de cancer, une pause dans l'utilisation des immunosuppresseurs est conseillée, sauf en cas de MICI sévère sans alternative thérapeu-tique chirurgicale.