

MICI et cancers de l'intestin

Objectifs pédagogiques

- Connaître l'épidémiologie et les facteurs de risque du cancer de l'intestin dans les MICI du grêle et du côlon
- Connaître les limites du diagnostic de dysplasie au cours des MICI
- Connaître les modalités du diagnostic et du traitement de la dysplasie/cancer au cours des MICI

Introduction

Les cancers de l'intestin associés à la maladie de Crohn (MC) et à la rectocolite hémorragique (RCH) ne représentent qu'une petite proportion de l'ensemble des cancers de l'intestin : environ 0,4 % (1). Ils atteignent des patients jeunes, connus comme porteurs de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI). L'enjeu de la prévention et du diagnostic précoce du cancer de l'intestin chez les patients atteints de MICI est la réduction de la mortalité spécifique chez des malades jeunes, à très haut risque.

Pour l'essentiel, les données concernant la prévention et le diagnostic précoce des cancers de l'intestin associés aux MICI proviennent d'études effectuées chez des patients atteints de RCH. Les données concernant la MC, moins nombreuses, seront également présentées.

Facteurs de risque des cancers colorectaux chez les malades atteints de RCH

Les principaux facteurs de risque de dysplasie et de cancer colorectal (CCR) au cours de la RCH sont la durée d'évolution, l'étendue de la maladie, la cholangite sclérosante primitive, les antécédents familiaux de CCR, la sévérité de l'inflammation intestinale et les pseudopolypes. Après 10 ans, 20 ans et 30 ans d'évolution, on estime que la proportion des patients ayant une RCH qui vont développer un cancer colorectal est de 2 %, 8 % et 18 % respectivement (2). Deux séries récentes affichent des taux plus faibles de CCR, et en diminution avec le temps. Dans la série du Saint Mark's Hospital, l'incidence cumulée du CCR était de 2,5 % à 20 ans, 7,6 % à 30 ans et 10,8 % après 40 ans d'évolution (3). L'incidence cumulée était encore plus faible dans une série suédoise récente (4). Dans la série d'Ekbom, seules les RCH atteignant ou remontant en amont de l'angle splénique étaient associées à un risque majoré de CCR (5). Dans la série suédoise récente, le risque relatif de CCR a été trouvé significativement élevé chez les malades avec une RCH étendue, une colite gauche et même une proctite (4). Ce résultat peut être expliqué par le fait qu'avec le temps, l'inflammation

Laurent Costes, Gaël Piton
et Franck Carbonnel

du rectum et du sigmoïde progresse vers l'amont et les malades qui ont une proctite rejoignent les groupes à risque (colites gauches, pancolites) (6).

Prévention des cancers colorectaux associés à la RCH

Aminosalicylés

Les aminosalicylés sont un traitement de choix dans la RCH active ou quiescente. Ils pourraient réduire le risque de dysplasie et de cancer colorectal. Une métaanalyse a regroupé 9 études (3 études de cohorte et 6 études cas-témoin) ayant inclus au total 1 932 patients (7) chez lesquels 334 cancers et 140 dysplasies ont été diagnostiqués. La prise de 5-ASA était associée à une diminution du risque de cancer colorectal [odds ratio (OR) = 0,51 (IC95 % ; 0,37-0,69)] et du risque de cancer et dysplasie [OR = 0,51 (IC95 % ; 0,38-0,69)]. L'observance du traitement paraît jouer un rôle important. Une étude cas-témoin portant sur 18 969 patients a montré que la prise régulière de 5-ASA (c'est-à-dire plus de 6 mois par an) était associée à une réduction du risque plus importante que la prise irrégulière [OR = 0,60 : (IC95 % 0,38-0,96)] (8). Deux études ont montré une relation entre la dose de 5-ASA et la prévention du cancer ou de la dysplasie de l'intestin. La dose protectrice paraît

■ L. Costes, F. Carbonnel (✉) Service d'Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire de Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Université Paris Sud.
■ G. Piton, Service de Gastroentérologie et Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire de Besançon, Université de Franche-Comté.

E-mail : franck.carbonnel@bct.aphp.fr

supérieure ou égale à 1,2 g par jour de méسالazine (9, 10).

Cet ensemble de données suggère que les aminosalicylés diminuent le risque de CCR dans la RCH mais il n'a pas la valeur démonstrative d'un essai randomisé en double aveugle contre placebo. L'association entre la réduction du risque de CCR et la prise de salicylés n'est pas nécessairement causale et peut être le résultat d'un biais. En effet, les malades qui prennent des salicylés sont peut-être aussi ceux qui ont le suivi le plus régulier, sont les plus attentifs à leurs symptômes, qui ont leurs coloscopies de surveillance régulièrement et qui s'y préparent le mieux. Un essai randomisé comparant le taux de cancer et de dysplasie chez les malades qui reçoivent des aminosalicylés à un placebo a peu de chance de voir le jour car il devrait inclure 5260 patients suivis pendant 10 ans (11). De plus, le groupe placebo ne serait pas éthique puisque les salicylés ont un effet préventif sur les poussées de RCH. En pratique, le consortium d'experts européen ECCO recommande l'utilisation des aminosalicylés en prévention du cancer du côlon chez les malades atteints de RCH (12).

Acide folique

Trois études cas-témoin regroupant un total de 205 patients ont été publiées sur l'effet de l'acide folique dans la prévention de la dysplasie ou du cancer (13-15). Ces études sont négatives.

Azathioprine

Trois études (une de cohorte et deux cas-témoin) regroupant au total 481 patients n'ont pas montré d'effet de l'azathioprine ou de la 6-mercaptopurine sur la prévention du cancer ou de la dysplasie (13, 15, 16). Matula *et coll.* (16), ont étudié rétrospectivement 315 patients avec une RCH et n'ont pas observé d'effet de la 6 mercaptopurine sur la prévention du cancer.

La cohorte Cesame a inclu 19 486 patients en France (60 % avec une MC, 40 % avec une RCH) entre mai 2004 et mai 2005. Les résultats d'une étude cas-témoin des cas incidents de CCR avaient montré un effet protecteur des thiopurines sur la survenue de CCR ou de dysplasie de haut grade, dans la sous-population de 2 841 patients qui avaient une atteinte sur plus de la moitié du côlon et qui évoluait depuis 10 ans ou plus (Hazard ratio = 0,28 (IC 95 % ; 0,1-0,9) ; 17). L'étude cas-témoin effectuée sur l'ensemble des cas de cancers du côlon, survenus avant 2004 et entre 2004 et 2005, n'a pas confirmé le rôle protecteur de l'azathioprine sur la survenue de cancer et de dysplasie. En revanche, elle a montré un effet protecteur des salicylés dans le cancer du côlon (18). Au total, il n'y pas de preuve en faveur ni en défaveur du rôle protecteur de l'azathioprine sur la survenue de cancer du côlon au cours de la RCH.

Diagnostic précoce des CCR associés à la RCH

En 2010, le diagnostic de dysplasie et de cancer repose sur la coloscopie de surveillance chez les sujets à risque (RCH étendue en amont du rectum évoluant depuis au moins 8 ans, cholangite sclérosante primitive quelle que soit la durée d'évolution).

Le diagnostic histologique de dysplasie

La (pré)histoire naturelle du CCR sur RCH passe par les stades successifs d'inflammation, de dysplasie de bas grade, de dysplasie de haut grade puis de cancer. Le diagnostic de dysplasie est fondé sur la reconnaissance en microscopie optique après coloration à l'hématoxyline-éosine, de modifications architecturales et d'anomalies cytologiques des cellules épithéliales incluant des anomalies de différenciation cellulaire, une anisocaryose et une anisocytose associés à des

signes de prolifération anarchique se traduisant par une extension de la zone de prolifération et une augmentation du nombre de mitoses (19). On distingue la dysplasie indéfinie, la dysplasie de bas grade et de haut grade. La concordance interobservateur des anatomopathologistes est bonne pour les diagnostics de dysplasie de haut grade et celui de l'absence de dysplasie mais elle est médiocre pour la dysplasie de bas grade et pour la dysplasie indéfinie (20, 21). Dans une étude, le coefficient de concordance kappa entre plusieurs anatomopathologistes était de 0,30 (IC95 % ; 0,26-0,34) dans la détection de la dysplasie (22) et de 0,61 pour la dysplasie de haut grade. Point important, le diagnostic de dysplasie de bas grade ou de haut grade requiert la concordance de deux anatomopathologistes indépendants. La confirmation du diagnostic de dysplasie de bas grade par un pathologiste expert augmente le risque d'évolution vers une dysplasie de haut grade ou un cancer (référence 23).

Marqueurs génétiques et moléculaires

L'aneuploïdie (24), la mutation (25) ou la perte d'hétérozygotie de p53 (26), l'instabilité des microsatellites (27), l'instabilité chromosomique (28), le raccourcissement des télomères (29), l'entropie chromosomique (30), l'anticorps anti p53 dans le sérum (31) ont été proposés en complément de la recherche de dysplasie du côlon. Aucun de ces marqueurs n'atteint le niveau de fiabilité nécessaire à l'utilisation en pratique courante.

Quand effectuer le dépistage du cancer du côlon chez les patients atteints de RCH ?

Les sociétés savantes (ECCO, American College of Gastroenterology et British society for Gastroenterology) recommandent de commencer le dépistage par coloscopie 8 ans après le diagnostic de la maladie, quelle que soit

l'extension de la RCH au diagnostic (12, 38, 39). Toutefois, une étude récente effectuée chez 149 patients atteints de CCR et de RCH montre un taux élevé (22 %) de cancer avant l'âge théorique du début de dépistage par coloscopie (8 d'évolution de la RCH) (40). En raison du risque particulièrement élevé de cancer colorectal associé à la cholangite sclérosante primitive, il est recommandé (12) de réaliser une coloscopie de dépistage dès le diagnostic, puis tous les ans ; certains auteurs recommandent de faire de même chez les malades qui ont des apparentés au premier degré atteints de CCR (41). Les recommandations sont indiquées dans le tableau I. Un point important doit être précisé, l'atteinte histologique qui définit l'extension en surface et non seulement l'atteinte endoscopique. En effet, des lésions dysplasiques sont possibles au sein d'une inflammation microscopique. Autrement dit, si un malade a une rectite endoscopique et une inflammation histologique de l'ensemble du côlon, il doit être soumis à la même stratégie de dépistage qu'un patient ayant une pancolite endoscopique. De plus, il faut tenir compte des variations d'étendue de la RCH en fonction du temps et c'est l'extension cumulée qui compte.

Le groupe Cochrane a évalué le bénéfice du dépistage du cancer et de la dysplasie par coloscopie et biopsies étagées (42). Les cancers détectés par le programme de surveillance sont détectés à un stade moins avancé et ont un meilleur pronostic. Des éléments indirects suggèrent que la surveillance coloscopique diminue la mortalité associée au CCR au cours de la RCH (42).

Les enquêtes effectuées aux États-Unis, au Royaume-Uni et en France montrent que les recommandations sur le dépistage du CCR au cours des MICI sont assez mal suivies (43-45). Dans une enquête effectuée aux États-Unis et publiée en 2007, un tiers des gastro-entérologues prélevaient moins de 20 biopsies étagées (45).

Tableau 1. Date du début et fréquence des coloscopies de surveillance

	British Society of Gastroenterology (2002) [23]	American College of Gastroenterology 2004 [24]	ECCO 2008 [9]
Date de la première coloscopie Pancolite Colite gauche Proctite	8-10 ans 15-20 ans -	8-10 ans Idem -	6-8 ans 6-8 ans 6-8 ans
Fréquence des coloscopies Pancolite Colite gauche Après 10 ans Après 20 ans Après 30 ans Proctite (atteinte limitée au rectum sans inflammation endoscopique ni microscopique en amont)	 Tous les 3 ans Tous les 2 ans Tous les ans	Tous les 2 ans Tous les 2 ans Tous les 2 ans Tous les 2 ans Tous les 2 ans	Tous les 1-2 ans (malades à haut risque) Tous les 3-4 ans (malades à faible risque) Pas de coloscopie de surveillance
Cholangite sclérosante Date de la 1 ^{re} coloscopie Rythme des coloscopies Après transplantation	Au diagnostic Tous les ans Tous les ans	Au diagnostic NP NP	Au diagnostic Tous les ans

La coloscopie standard

La coloscopie standard avec biopsies étagées a longtemps été la méthode de référence dans la détection de la dysplasie. Il a été montré qu'au moins 33 biopsies devraient être prélevées des différents segments du côlon pour atteindre 90 % de sensibilité pour la détection de la dysplasie (32-35). Ses modalités sont les suivantes : 4 biopsies en muqueuse plane tous les 10 cm (5 cm dans le rectosigmoïde), chaque quadruplet dans un flacon séparé, biopsies de toutes les lésions suspectes, biopsies de la muqueuse plane autour de la base des polypes dans un flacon séparé, traitement des poussées inflammatoires avant les coloscopies de surveillance, utilisation d'un endoscope de petit calibre pour prélever à l'intérieur des sténoses (36).

L'aspect endoscopique du côlon est corrélé au risque de cancer ou de dysplasie. Il est élevé quand il y a des lésions actives, une sténose (4,62 IC95 % 1,03-20,8) et des pseudo-polypes (OR 2,29 ; IC 95 % 1,28-4,11), et faible quand la coloscopie est normale (0,38 IC 95 % 0,19-0,73 ; référence 37).

Chromoendoscopie

La technique de la chromoendoscopie consiste à examiner la muqueuse colique à la lumière standard avant toute instillation puis après instillation avec un cathéter spray soit de bleu de méthylène à la concentration de 0,1 % soit d'indigo carmin à la concentration de 0,1 à 0,8 %. Le pit pattern de chaque lésion suspecte peut être ainsi mieux analysé (46).

Les essais randomisés comparant la chromoendoscopie à la coloscopie standard montrent une supériorité de la première sur la seconde (46-49). La chromoendoscopie met en relief des lésions dysplasiques qui, sans elle, passeraient inaperçues et peuvent être ignorées par les biopsies étagées prélevées au hasard. Les lésions identifiées peuvent être en relief, planes ou déprimées (50). L'examen de la muqueuse colorée permet, en principe, de distinguer les polypes hyperplasiques (pit pattern 1 ou 2), les plus nombreux, des lésions néoplasiques (pit pattern 3, 4 ou 5). Toutefois, la concordance entre le pit pattern et l'histologie n'est pas parfaite dans la RCH car l'inflammation muqueuse

sans dysplasie peut donner un aspect de pit pattern 3 (50). C'est pourquoi toutes les lésions repérées doivent être biopsiées ainsi que la muqueuse adjacente, dans des flacons séparés. L'histologie différencie les DALM (dysplasia associated lesion or mass) des ALM (adenoma-like mass). Dans les premières, il y a de la dysplasie au sein et au pourtour ou à distance des lésions ; leur traitement est la coloproctectomie. Dans les secondes, la dysplasie est au sein de la lésion mais pas autour ni à distance de celle-ci ; la résection endoscopique est une option chez les malades qui adhèrent à une surveillance endoscopique renforcée.

Selon ECCO, la chromoendoscopie avec biopsies dirigées est la méthode de choix pour la surveillance des MICI anciennes. Cette recommandation est fondée sur les résultats des essais randomisés qui ont comparé les coloscopies de surveillance avec biopsies systématiques aux coloscopies avec chromoendoscopie et biopsies ciblées. Le rendement des biopsies ciblées était bien meilleur que celui des biopsies systématiques qui était très faible. Ces résultats ont été obtenus au sein de centres de références très spécialisés. On ne sait pas s'ils peuvent être reproduits « dans la vraie vie » par des praticiens moins entraînés. C'est l'objet d'un travail prospectif du GETAID : l'étude DYSCO. En attendant ces résultats, la prudence recommande aux endoscopistes de pratiquer des biopsies ciblées et au hasard.

Nouvelles techniques endoscopiques

Plusieurs techniques de traitement de la lumière se proposent d'améliorer la détection de la dysplasie des MICI. Elles n'ont pour l'instant pas montré d'avantage comparativement à la coloscopie standard. L'autofluorescence utilise une lumière bleue qui met en évidence du tissu néoplasique sans nécessité d'injecter de fluorophores exogènes. Cette technique a été évaluée dans une étude

qui a intégré NBI, autofluorescence et coloscopie à haute résolution pendant le même examen [51]. Cinquante patients ont été tirés au sort entre endoscopie à haute résolution puis autofluorescence ou l'inverse ; dans un second temps, tous les malades ont eu un examen par NBI et des biopsies multiples. Dans le groupe qui a commencé par l'autofluorescence, la réalisation d'une coloscopie haute résolution dans un second temps n'a pas permis de mettre en évidence de lésion supplémentaire. Par contre, dans le groupe qui a commencé par la coloscopie haute résolution, 6 lésions ont été manquées mais ensuite repérées par l'autofluorescence. Toutes les lésions retrouvées ont été ensuite regardées avec le NBI. Dans cette étude, l'apport du NBI paraît limité car l'autofluorescence avait une sensibilité de 100 % et les biopsies ciblées sur toutes les lésions permettaient de déterminer leur nature.

L'endomicroscopie confocale à balayage laser permet une visualisation « micro-anatomique » de la muqueuse et du chorion. Dans une étude randomisée portant sur 382 patients [52] l'endomicroscopie confocale augmentait significativement la détection de la dysplasie de bas grade et de haut grade comparativement à la chromoendoscopie ($p < 0,001$ et $p < 0,001$ respectivement). Quelques mois après sa publication, cet article a été retiré par ses auteurs (53).

Que faire devant une dysplasie ?

La présence d'une dysplasie de haut grade en muqueuse plane est une indication à la coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale (12). Une dysplasie de haut grade au sein d'une ALM n'est pas une indication chirurgicale si la lésion est réséquée endoscopiquement en totalité. La présence d'une DALM est une indication à la coloproctectomie, quel que soit le degré de dysplasie. En effet, chez les malades colectomisés pour une DALM en dysplasie de bas grade, le taux de

CCR synchrone trouvé sur la pièce opératoire est de 41 % (54). De plus, 64 % des malades porteurs d'une DALM en dysplasie de bas grade, qui ne sont pas opérés évoluent vers la dysplasie de haut grade ou le CCR (54). La présence d'une dysplasie de bas grade en muqueuse plane pose le problème le plus difficile. Dans une métaanalyse récente, le taux de CCR synchrone sur la pièce de colectomie, était de 22 % et le taux de progression vers la dysplasie de haut grade, de 14,6 % (54). Le taux d'évolution vers le CCR ne pouvait pas être déterminé avec précision dans cette métaanalyse. Le consensus d'ECCO dit que chez un malade ayant une dysplasie de bas grade en muqueuse plane, on a le choix entre une proctocolectomie ou une coloscopie de surveillance dans les 3 à 6 mois (12).

Particularités liées à la maladie de Crohn

Cancer colorectal

Le risque de CCR au cours de la MC étendue sur plus d'un tiers de la surface du côlon est comparable à celui observé chez les malades atteints de RCH (55). Il concerne surtout les malades qui ont une atteinte colique et, à un moindre degré ceux qui ont une atteinte iléo-colique (56). Une série comparative de CCR associés à la MC ou à la RCH montre des similitudes entre les deux maladies : en particulier, une fréquence identique de dysplasie adjacente et à distance du cancer (57). Une étude a donné les résultats de la surveillance coloscopique des MC du côlon, effectuée selon les mêmes modalités que la RCH (58). Deux cent cinquante-neuf malades suivis ont eu un total de 663 coloscopies de surveillance de 1980 à 1998. Une dysplasie ou un cancer ont été détectés dans 16 % des cas. L'actualisation des données de cette cohorte confirme l'intérêt des coloscopies de surveillance au cours de la MC colique (59). Une conférence de consensus recommande que

les patients atteints de MC du côlon soient surveillés de la même façon que les RCH (60).

Deux situations cliniques ont une place à part :

- la sténose colique.

Dans la RCH, toute sténose du côlon doit être considérée comme néoplasique jusqu'à preuve du contraire (biopsies après dilatation endoscopique). Il existe toutefois d'authentiques sténoses inflammatoires au cours de la RCH. Dans la MC, la sténose colique est fréquente, indépendamment du CCR. Le risque néoplasique doit être pris en compte, surtout après 8 ans d'évolution de maladie. C'est dans cette situation qu'il faut discuter une dilatation pour permettre des biopsies de la sténose.

- La sténose anale. Plusieurs cas de cancer épidermoïde ou glandulaire du canal anal ont été décrits chez des malades ayant une sténose. Cela justifie la réalisation d'un examen annuel du canal anal sous anesthésie générale (60).

Adénocarcinome de l'intestin grêle (ACG)

L'ACG au cours de la MC n'est pas exceptionnel. Une métaanalyse regroupant des études de population a estimé le ratio standardisé d'incidence au cours de la MC à 27,1 (61). Dans une série de 1 935 patients présentant une MC du grêle au diagnostic, si le risque cumulatif d'ACG n'était estimé qu'à 0,2 % (IC95 % 0-0,8) après 10 ans d'évolution, ce risque s'élevait à 2,2 % (0,7-6,4) après 25 ans d'évolution (54). L'ACG du grêle au cours de la MC touche des adultes jeunes (médiane 43 ans) et est localisé à l'iléon dans 95 % des cas. Le diagnostic est difficile : seuls 5 % des diagnostics d'ACG au cours de la MC sont faits en préopératoire. Dans la majorité des cas, il s'agit d'une mauvaise surprise pour le chirurgien voire pour l'anatomopathologiste sur la pièce de résection intestinale, chez un patient opéré pour une

occlusion du grêle sur MC sténosante, révélant un cancer à un stade déjà avancé (62). Il semble que la cancérogenèse du grêle au cours de la MC suive les mêmes étapes que dans celle du CCR dans la RCH : inflammation-dysplasie-cancer (63, 64).

Les facteurs de risque de l'ACG sont mal connus car les données sont peu nombreuses et ont été recueillies sur un petit nombre de malades (65-67). L'étude du GETAID a comparé 29 patients atteints de MC avec ACG, à 87 patients avec MC sans ACG, appariés sur l'âge, le sexe, la localisation et la durée d'évolution de la MC (67). La prise d'aminosalicylés pendant au moins 2 ans, et un antécédent de résection intestinale étaient des facteurs de risque indépendants d'absence d'ACG. L'effet protecteur de la chirurgie s'explique par l'exérèse de la portion d'intestin malade, venant ainsi stopper (ou plutôt décaler dans le temps) la séquence inflammation-dysplasie-cancer. La durée moyenne d'évolution entre les premiers symptômes de la MC et le diagnostic d'ACG était de 15 ans. Cette durée d'évolution de la MC apparaît comme un facteur de risque évident d'ACG (67).

La plupart des ACG sont localisés au niveau de l'iléon et devraient être accessibles au dépistage de dysplasie et de cancer par l'iléocoloscopie ou l'entéroscopie basse et les biopsies. Une étude effectuée sur 8 pièces de résection intestinale d'ACG chez des patients atteints de MC montrait de la dysplasie adjacente à la tumeur chez 6 patients (64). Par analogie avec la RCH, la mise en évidence de dysplasie pourrait indiquer un risque accru d'évolution vers un ACG mais aussi probablement d'ACG synchrone et constituer une indication chirurgicale. L'étude DYDJI du GETAID a pour but de déterminer si l'on peut déceler de la dysplasie par des biopsies du grêle chez des malades ayant une MC iléale ancienne.

L'intérêt potentiel de la VCE est limité par l'absence de prélèvements histologiques et le risque d'occlusion en cas

de sténose du grêle est une situation fréquente au cours de la MC.

Contrairement à l'ACG *de novo*, le diagnostic radiologique d'ACG au cours de la MC est rendu difficile par l'inflammation du grêle et sa difficulté à la distinguer d'une sténose néoplasique. L'entéroscanner a une bonne sensibilité et spécificité pour la détection des tumeurs du grêle sporadiques mais ses performances n'ont pas été évaluées dans la population des malades atteints de MC. Elles sont, à notre avis, bien moins bonnes en raison de la difficulté du diagnostic différentiel chez ces malades entre sténose inflammatoire et néoplasique. En effet, les ACG au cours de la MC se présentent le plus souvent comme une sténose régulière non ulcérée.

Conclusion

La prévention du CCR chez les malades atteints de MICI repose sur la prise de salicylés et la réalisation de coloscopies de surveillance.

La détection précoce du CCR associé à la RCH repose sur la coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies ciblées sur les lésions visibles. On peut améliorer le dépistage et le diagnostic précoce des cancers du côlon associés à la RCH :

- par l'éducation des malades : il s'agit de les informer qu'ils ont un risque majoré de cancer du côlon mais que celui-ci peut être maîtrisé par la prise régulière d'aminosalicylés et la réalisation de coloscopies de surveillance avec chromoendoscopie tous les 2 ans à partir de 8 ans d'évolution. Beaucoup de patients ignorent ce message simple (67) ;
- par la meilleure application des recommandations par les gastro-entérologues.

Pour l'essentiel, les modalités de la surveillance de la MC du côlon sont identiques à celles de la RCH. Le dépistage et le diagnostic précoce de la dysplasie et du cancer du grêle

pourraient consister en l'iléocoloscopie avec biopsies de l'iléon terminal inflammatoire.

Références

1. Jensen AB, Larsen M, Gislum M, Skriver MV, Jepsen P, Norgaard B, et al. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:1283-7
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526-35
3. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, Williams CB, Price AB, Talbot IC, Forbes A. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006 ;130:1030-8
4. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R, Ekblom A, Askling J. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009;136:1561-7. Comment in: *Gastroenterology*. 2009 ;137:1857-8; author reply 1858.
5. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990;323:1228-33.
6. Solberg IC, Lygren I, Jahnsen J, Aadland E, Høie O, Cvancarova M, Bernklev T, Henriksen M, Sauar J, Vatn MH, Moum B; IBSEN Study Group. Clinical course during the first 10 years of ulcerative colitis: results from a population-based inception cohort (IBSEN Study). *Scand J Gastroenterol*. 2009;44:431-40
7. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1345-53.
8. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut*. 2005;54:1573-8.
9. Eaden J, Abrams K, Ekblom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:145-53.
10. Rubin DT, Losavio A, Yadron N, Huo D, Hanauer SB. Aminosalicilate therapy in the prevention of dysplasia and colorectal cancer in ulcerative colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4:1346-50.
11. Rubin DT, Lashner BA. Will a 5-ASA a day keep the cancer (and dysplasia) away ? *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:1354-6.
12. Biancone L, Michetti P, Travis S, Escher J, Moser G, Forbes A, et al. European evidence-based consensus on the management of ulcerative colitis: special situations. *J Crohn Colitis* 2008;2:63-92.
13. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, Rumbles S, Schofield G, Kamm M et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004;126:451-9
14. Lashner BA, Heidenreich PA, Su GL, Kane SV, Hanauer SB. Effect of folate supplementation on the incidence of dysplasia and cancer in chronic ulcerative colitis. A case-control study. *Gastroenterology* 1989;97:255-9
15. Lashner BA, Provencher KS, Seidner DL, Knesebeck A, Brzezinski A. The effect of folic acid supplementation on the risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1997;112:29-32.
16. Matula S, Crooq V, Itzkowitz S, Harpaz N, Bodian C, Hossain S, et al. Chemoprevention of colorectal neoplasia in ulcerative colitis: the effect of 6-mercaptopurine. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:1015-21.
17. Beaugerie L, Seksik P, Bouvier AM, Carbonnel F, Colombel JF, Faivre J, et al. Thiopurine therapy is associated with a three-fold decrease in the incidence of advanced colorectal neoplasia in IBD patients with longstanding extensive colitis: results from the CESAME cohort. *Gastroenterology* 2009;136:A54.
18. Carrat F, Seksik P, Bouvier AM, Brousse N, Carbonnel F, Colombel JF, Faivre J, Flejou JF, Maynadie M, Dupas JL, Gendre JP, Godeberge P, Hugot JP, Lemann M, Nahon S, Sabate JM, Beaugerie L, Tucat G. Aminosalicylates, Thiopurines and the Risk of Colorectal Cancer in Inflammatory Bowel Diseases: A Case-Control Study Nested in the CESAME Cohort. *Gastroenterology* 2010;138:S47.
19. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47 :251-5.
20. Goldblum JR. The histologic diagnosis of dysplasia, dysplasia-associated lesion or mass and adenoma: a pathologist's perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003;36: S63-9.
21. Odze RD, Tomaszewski JE, Furth EE, Feldman MD, Diallo R, Poremba C, et al. Variability in the diagnosis of dysplasia in ulcerative colitis by dynamic telepathology. *J Oncol Rep* 2006;16:1123-9.
22. Eaden J, Abrams K, McKay H, Denley H, Mayberry J. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. *J Pathol*. 2001;194:152-7
23. Van Der Schaik FDM, ten Kate FJW, Offerhaus JA, et al. Misclassification of dysplasia in inflammatory bowel disease: consequences for progression to advanced neoplasia. *Infl Bowel Dis* 2011, sous presse.
24. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992,103:1611-1620.
25. Brentnall TA, Crispin DA, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Rubin CE, Stevens AC, et al. Mutations in the p53 gene: an early marker of neoplastic progression in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994, 2:369-78.
26. Burmer GC, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Crispin DA, Brentnall TA, Kolli VR, et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology* 1992, 103:1602-10.

27. Brentnall TA, Crispin DA, Bronner MP, Cherian SP, Hueffed M, Rabinovitch PS, et al. Microsatellite instability is present in non-neoplastic mucosa from patients with chronic ulcerative colitis. *Cancer Res* 1996;56:1237-40.
28. Willenbacher RF, Zelman SJ, Ferrell LD, Moore II DH, Waldman FM. Chromosomal alterations in ulcerative colitis-related neoplastic progression. *Gastroenterology* 1997, 113:791-801.
29. O'Sullivan JN, Bronner MP, Brentnall TA, et al. Chromosomal instability in ulcerative colitis is related to telomere shortening. *Nat Genet* 2002, 32: 280-4.
30. Bronner MP, O'Sullivan JN, Rabinovitch PS, Crispin DA, Chen L, Emond MJ, et al. Genomic biomarkers to improve ulcerative colitis neoplasia surveillance. *Am J Pathol.* 2008;173: 1853-60.
31. Yoshizawa S, Matsuoka K, Inoue N, Takaishi H, Ogata H, Iwao Y, et al. Clinical significance of serum p53 antibodies in patients with ulcerative colitis and its carcinogenesis. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13:865-73.
32. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BH, Levin B. Dysplasia associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
33. Brostrom O, Lofberg R, Ost A, Reichard H. Cancer surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: a clinical, endoscopic, and histological study. *Gut* 1986;27:1408-13.
34. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
35. Reiser JR,Waye JD, Janowitz HD, Harpaz N. Adenocarcinoma in strictures of ulcerative colitis without antecedent dysplasia by colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89:119-22.
36. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* 2004;126:1634-48.
37. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk *Gut.* 2004;53:1813-6.
38. Eaden JA, Mayberry JF. British Society for Gastroenterology; Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 2002;51 Suppl 5:V10-2.
39. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults (update): American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99:1371-85.
40. Lutgens M, Vleggaar F, Schipper M, Stokkers P, Van der Woude C, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008;57: 1246-51.
41. Bernstein CN. Surveillance programmes for colorectal cancer in inflammatory bowel disease : have we got it right ? *Gut* 2008; 57:1194-6.
42. Collins PD, Mpofu C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *The Cochrane Library* 2008, Issue 4.
43. Eaden JA, Ward BA, Mayberry JF. How gastroenterologists screen for colonic cancer in ulcerative colitis: an analysis of performance. *Gastrointest Endosc.* 2000 ;51:123-8.
44. Rodriguez SA, Collins JM, Knigge KL, Eisen GM. Surveillance and management of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc.* 2007;65:432-9.
45. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2006;130: 1030-8
46. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler H, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene Blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
47. Hurlstone D, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross S. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut* 2008;57:196-204
48. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot IC. Pan-colonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. *Gut.* 2004;53:256-60
49. Hurlstone DP, Sanders DS, Lobo AJ, McAlindon ME, Cross SS. Indigo carmine-assisted high-magnification chromoscopic colonoscopy for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis: a prospective evaluation. *Endoscopy.* 2005;37:1186-92
50. Matsumoto T, Iwao Y, Igarashi M, Watanabe K, Otsuka K, Watanabe T, et al Endoscopic and chromoendoscopic atlas featuring dysplastic lesions in surveillance colonoscopy for patients with long-standing ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2008; 14:259-64.
51. Van den Broek F, Fockens P, Van Eeden S, Reitsma J et al. Endoscopic tri-modal imaging for surveillance in ulcerative colitis : randomised comparison of high-resolution endoscopy and autofluorescence imaging for neoplasia detection; and evaluation of narrow-band imaging for classification of lesions. *Gut* 2008; 57:1083-89
52. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Confocal chromoscopic endomicroscopy is superior to chromoscopy alone for the detection and characterisation of intraepithelial neoplasia in chronic ulcerative colitis. *Gut.* 2008;57:196-204.
53. Hurlstone DP, Kiesslich R, Thomson M, Atkinson R, Cross SS. Retraction. *Gut.* 2008;57:1634
54. Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, Mayberry JF. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:657-68
55. Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis: implications for carcinogenesis and prevention. *Gut* 1994;35:950-4
56. von Roon AC, Reese G, Teare J, Constantinides V, Darzi AW, Tekkis PP. The risk of cancer in patients with

- Crohn's disease. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:839-55.
57. Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L, Parc R, Bennis M, Tiret E, et al. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. *Histopathology* 2007;50:574-83
 58. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology*. 2001 ; 120:820-6
 59. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis: results of a surveillance program spanning 25 years. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2008;6: 993-8
 60. Itzkowitz SH, Present DH for the Crohn's and colitis foundation of America colon cancer in IBD study group. Consensus conference: Colorectal cancer screening and surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11: 314-21
 61. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TL. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:2724-9.
 62. Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, Flourie B, Bouche O, Cadiot G, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis*. 2005;11:828-32.
 63. Watermeyer G, Lockett M, Govender D, Mall A. Crohn's disease-associated small bowel adenocarcinoma with pre-existing low-grade dysplasia: a case report. *Am J Gastroenterol*. 2007;102:1545-6
 64. Sigel JE, Petras RE, Lashner BA, Fazio VW, Goldblum JR. Intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a report of 30 cases with a focus on coexisting dysplasia. *Am J Surg Pathol*. 1999;23:651-5.
 65. Lashner BA. Risk factors for small bowel cancer in Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 1992 ;37:1179-84.
 66. Solem CA, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Loftus EV, Jr. Small intestinal adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Inflamm Bowel Dis*. 2004 ;10:32-5.
 67. Piton G, Cosnes J, Monnet E, Beaugerie L, Seksik P, Savoye G, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol*. 2008 ;103:1730-6.

Les 5 points forts

- ❶ L'enjeu de la prévention et du diagnostic précoce du cancer de l'intestin chez les patients atteints de MICI est une réduction de la mortalité spécifique chez des malades jeunes à très haut risque.
- ❷ L'utilisation des aminosalicylés en prévention du cancer du côlon chez les malades atteints de RCH est recommandée.
- ❸ Les patients à risque, candidats au dépistage du cancer du côlon, ont une RCH étendue au côlon gauche ou en amont, ou une MC du côlon atteignant au moins un tiers de la surface muqueuse évoluant depuis au moins 8 ans. Les malades qui ont une colite inflammatoire et une cholangite sclérosante sont à risque, quelle que soit la durée d'évolution de la maladie.
- ❹ La chromoendoscopie à l'indigo carmin avec biopsies est la méthode de choix pour le dépistage de la dysplasie et du cancer du côlon chez les malades atteints de MICI.
- ❺ L'iléoscopie avec biopsies devrait permettre le dépistage des lésions de dysplasie et de la plupart des adénocarcinomes de l'intestin grêle.

Question à choix unique

Question 1

Madame L, 65 ans, a une RCH pancolique qui évolue depuis 25 ans. Elle n'a reçu, depuis le début de sa maladie, que des salicylés et deux cures de corticoïdes. Elle est quiescente au moment de la coloscopie de surveillance avec chromoendoscopie. La préparation est parfaite, le côlon est cicatriciel avec quelques plages d'érythème et des pseudopolypes. Il y a une formation sessile, bien limitée, de 15 mm du sigmoïde, avec un pit pattern 3. Que décidez-vous ?

- A. Une résection endoscopique
- B. Des biopsies ciblées
- C. Des biopsies au pourtour de la lésion
- D. Une destruction au plasma d'argon

Question 2

L'anatomopathologiste répond qu'il s'agit d'une lésion adénomateuse en dysplasie de bas grade avec des biopsies au pourtour inflammatoires sans dysplasie. Les autres biopsies sont des pseudopolypes ou des zones inflammatoires. Que décidez-vous ?

- A. Proctocolectomie totale
- B. Demander un deuxième avis auprès d'un anatomopathologiste indépendant
- C. Refaire une coloscopie avec chromoendoscopie dans un an
- D. Vérifier la bonne observance des salicylés

Notes