Dépistage des dysplasies et cancers coliques dans les MICI

J.M. REIMUND
(Caen)

Introduction

Un à deux pour cent des cancers colorectaux (CCR) observés dans la population générale compliquent une maladie inflammatoire chronique de l'intestin [MICI : rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn (MC)]. Il est actuellement admis que ce risque est globalement 2,5 à 5,6 fois plus important chez les malades ayant une MICI, comparés à la population générale appariée pour l'âge [1-3].

La recherche de la dysplasie est au cœur du dépistage du cancer colorectal dans les MICI.

Comme pour le CCR sporadique, le CCR compliquant les MICI survient à partir de lésions épithéliales dysplasiques, unanimement considérées comme précancéreuses, même si leur potentiel propre à évoluer vers un CCR reste parfois difficile à prédire, en particulier pour les dysplasies de bas grade (DBG) [4-7]. Le diagnostic de dysplasie repose sur l'identification en microscopie optique après coloration à l'hématoxyline-éosine, de modifications architecturales et d'anomalies cytologiques particulières [8]. En fonction de leurs caractéristiques, de leur association et de leur intensité, on distingue essentiellement les DBG de celles de haut grade (DHG) [8], en muqueuse plane ou en muqueuse surélevée, dont la signification en terme de pronostic et donc de prise en charge thérapeutique diffère nettement [4-9] (Figure 1).

Quelle est la fréquence de la dysplasie et du cancer colorectal au cours des MICI ?

Si l'incidence de la dysplasie dans les MICI est mal connue, le risque de développer un CCR a fait l'objet de nombreux travaux [1-3, 10]. Chez les malades ayant ou ayant eu une RCH étendue (pancolite ou RCH dépassant l'angle colique gauche) une méta-analyse récente a estimé le risque de CCR à 2 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 8 % à 20 ans et 18 % à 30 ans [11]. Dans la MC, le risque relatif (RR) de CCR varie de 0,89 à 3,4 [3]. Dans l'étude de population incluant le plus grand nombre de malades [1], le RR global pour la MC était de 2,5 et augmentait jusqu'à 5,6 lorsque n'étaient considérés que les malades ayant une atteinte colique isolée. Ce travail, ainsi par exemple que celui de Gillen *et al.* [12] rapportant un RR augmentant de 3,4 à 18,2 chez les malades présentant une MC colique étendue, ancienne et n'ayant jamais été opérés du côlon, montrent que comme dans la RCH, certains facteurs propres à la maladie (ancienneté, type et extension de l'atteinte, etc.) influencent le risque de développer un CCR dans la MC.

Définir la population à surveiller : quels sont les facteurs de risque de cancer colorectal dans les MICI ?

Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés (Tableau I), certains propres à la RCH, d'autres partagés par la RCH et la MC.

Etendue de la maladie

Dans la RCH, le CCR survient essentiellement chez les malades ayant une colite étendue ou un antécédent de colite dépassant l'angle gauche. Lorsque la colite ne dépasse pas l'angle gauche, le risque de CCR est faible (RR : 2,8 en cas de colite gauche *versus* 14,8 en cas de pancolite), très faible lorsque l'atteinte est limitée au recto-sigmoïde (RR : 1,7), et pratiquement nul en cas de proctite [13].

Durée et âge de début de la maladie

Avant 8 à 10 ans d'évolution, ce risque n'est pas plus élevé que dans la population générale [3, 11, 14, 15]. Ce n'est qu'après qu'il augmente d'environ 0,5 à 1 % par an. Les patients dont la maladie débute tôt dans la vie ont un risque plus élevé de développer un

Tirés à part : Jean-Marie Reimund, Département d'Hépato-Gastro-Entérologie et Nutrition, Centre Hospitalier Universitaire de Caen, avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen Cedex.

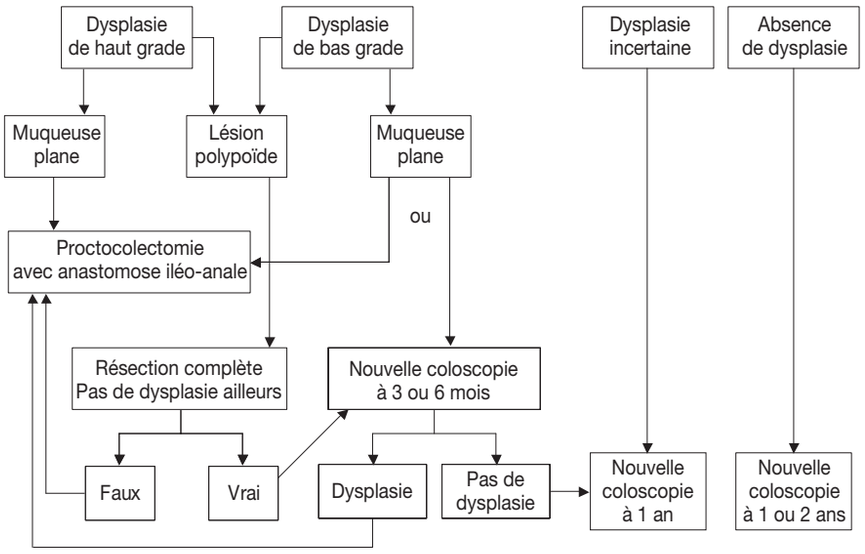


Figure 1. – Arbre décisionnel après une coloscopie de surveillance chez un malade présentant une RCH [d'après Itzkowitz, réf. 15].

TABLEAU I
Principaux facteurs de risque de cancer colorectal au cours de la RCH[1]

Facteur de risque	Importance relative	Risque relatif
Extension de la colite	++++	14,8
Durée de la maladie	++++	5 à 19
Association avec une CSP[2]	+++	9 à 18
Age de début de la maladie	++	20 (< 30 ans)
Antécédents familiaux de CCR[3]	+	2 à 26
Présence de sténoses	++	
Traitement par dérivés salicylés	+ (protecteur)	
Supplémentation en folates	(+) (protecteur)	
Sévérité de l'inflammation	(+)	
Présence d'une iléite de reflux	?	

[1] Certains facteurs n'ont pas été traités dans le texte, leur importance étant pour l'instant considérée comme marginale.
[2] CSP : cholangite sclérosante primitive.
[3] CCR : cancer colorectal.

CCR. Ceci est vrai pour la RCH où le risque de CCR après 35 années d'évolution a été évalué par Ekbom *et al.* [13] à 40 % chez les malades chez lesquels le diagnostic était posé avant l'âge de 15 ans alors qu'il n'était que de 25 % pour ceux âgés de 15 à 39 ans au moment du diagnostic, mais aussi pour la MC où le RR de CCR chez les malades ayant une colite isolée passait de 5,6 à 20,9 chez ceux âgés de moins de 30 ans au moment du diagnostic [1]. Le rôle propre de l'âge de début de la maladie reste cependant controversé : la plupart des auteurs considèrent que l'augmentation d'incidence chez les malades ayant développé une MICI tôt dans la vie est vraisemblablement, au moins en partie, une conséquence de la plus longue durée d'évolution de la maladie.

Sévérité de l'inflammation

Le rôle de l'inflammation reste discuté. Il n'en est pas moins que certains médiateurs inflammatoires produits en excès dans les MICI participent probablement au développement du CCR [16]. Ceci est en particulier le cas pour certaines cytokines qui favorisent la prolifération cellulaire épithéliale d'une part, et inhibent la mort cellulaire programmée (ou apoptose, qui constitue l'un des mécanismes d'élimination des cellules néoplasiques) d'autre part. Il apparaît ainsi que le TNF-α et l'interféron (IFN)-γ, l'interleukine (IL)-4 et l'IL-13 par exemple, pourraient modifier soit le degré de glycosylation du mucus, soit l'expression de certains récepteurs membranaires au pôle apical des cellules épithéliales coliques. Ces anomalies rendraient les colonocytes plus sensibles à certaines lectines intraluminales, favorisant ainsi la prolifération épithéliale. Ces cytokines activeraient également le métabolisme de l'acide arachidonique en augmentant l'expression et/ou l'activité des cycloxygénases (en particulier de leur forme inductible COX-2) et de la 5-lipoxygénase [17]. Il en résulterait une diminution du pool d'acide arachidonique non estérifié responsable d'une diminution de l'apoptose, elle-même favorable à la tumorogenèse [18]. Jusqu'ici, un seul travail clinique rapporte une relation entre risque de CCR et inflammation dans la RCH [19] montrant dans une étude rétrospective que la sévérité de l'inflammation évaluée sur des critères endoscopiques ou histologiques augmente significativement le risque de CCR (de 2,5 et 5,1 respectivement). Ces données confortent l'utilisation de traitements non seulement pour contrôler les symptômes cliniques mais également pour diminuer l'intensité des lésions inflammatoires intestinales endoscopiques et/ou histologiques avec pour objectif de réduire le risque de CCR dans les MICI. Ces résultats constituent également une base rationnelle pour évaluer l'intérêt potentiel d'une chimioprévention du CCR (au moins dans la RCH, aucun travail n'étant disponible pour l'instant dans la MC).

Influence du traitement

Quelques travaux résumés par Eaden [20], Lim et Hanauer [21], et Itzkowitz et Harpaz [15] indiquent qu'un traitement par les dérivées salicylés – sulfasalazine ou dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) – pourrait diminuer le risque de CCR dans la RCH. Ceci est en particulier le cas d'une étude cas-contrôle publiée récemment par Eaden *et al.*

[22], qui montrait chez 102 malades ayant une RCH qu'une prise régulière de dérivés 5-ASA diminuait le risque de CCR de 75 %, voire de 81 % lorsque la prise de 5-ASA comme facteur « protecteur » était ajustée pour les autres variables étudiées. Les mécanismes d'action proposés pour expliquer cet effet préventif potentiel ont fait l'objet d'une revue générale récente [23]. Certaines études ont remis en question l'intérêt du 5-ASA dans la prévention de la survenue d'un CCR au cours des MICI. Ceci est en particulier le cas d'une étude rétrospective publiée en 2003 par Bernstein *et al.* [24]. Cependant, comme le soulignent Desreumaux et Romano [25], plusieurs biais peuvent expliquer l'absence d'effet préventif du 5-ASA dans ce travail, parmi lesquels son manque de puissance (25 malades seulement ont été inclus : 14 MC et 11 RCH), la durée limitée de la prise de 5-ASA avant le diagnostic de CCR, et l'absence de prise en considération pour l'analyse de l'effet préventif éventuel, des dysplasies (DBG et DHG) alors même qu'elles constituent les lésions précancéreuses des CCR dans les MICI. A ce stade, l'analyse de l'ensemble des données disponibles suggère donc que le 5-ASA a probablement la capacité de réduire le risque de CCR dans les MICI, même si des études supplémentaires sont nécessaires pour répondre définitivement à cette question et pour mieux comprendre comment il participe au contrôle de la prolifération et de la différenciation des cellules épithéliales dans les MICI [25].

Antécédents familiaux de cancer colorectal

Un antécédent familial de CCR augmente le risque de survenue de CCR dans la RCH [26, 27] et dans la MC [27]. A l'inverse, le fait d'avoir un parent du 1er degré ayant une MICI n'augmente pas le risque de CCR chez les apparentés sains [28].

Présence d'une iléite de reflux

Heuschen *et al.* ont suggéré que la présence d'une iléite de reflux était un facteur de risque indépendant de survenue d'un CCR dans la RCH [29]. Ces résultats n'ont cependant pas été retrouvés récemment dans une étude cas-contrôle publiée par Rutter *et al.* [30].

Association à une cholangite sclérosante primitive

Un certain nombre d'études indiquent que les 2 à 5 % de malades ayant une cholangite sclérosante primitive (CSP) associée à une RCH ont un risque plus élevé de CCR [31-33]. Par exemple, dans une étude cas-contrôle, Broome *et al.* [32] observent un risque cumulé de CCR au cours de la RCH de 9 % après 10 ans d'évolution de la maladie chez les malades ayant une RCH et une CSP associées, de 21 % après 20 ans et de 50 % après 25 ans, comparé à 2 %, 5 % et 10 % respectivement chez des malades ayant une RCH sans CSP. Ce risque persiste même après transplantation hépatique pour la CSP [34].

Dépistage du CCR au cours des MICI [9]

Comment identifier une dysplasie au cours d'une coloscopie ?

La recherche de la dysplasie repose sur la pratique de biopsies multiples au cours des coloscopies de surveillance. Les biopsies sont réalisées sur toute lésion surélevée mais également en grand nombre en muqueuse plane tout le long du cadre colique, d'autant plus que la très grande majorité des dysplasies diagnostiquées le sont en muqueuse plane [35].

Dysplasie en muqueuse plane

La dysplasie en muqueuse plane est très difficile à reconnaître à l'endoscopie. Le plus souvent, aucune anomalie macroscopique ne peut être détectée. La seule anomalie parfois visible est une légère distorsion des vaisseaux de la muqueuse, comparée à la normale. Lorsqu'il existe des modifications visibles, celles-ci sont souvent discrètes. C'est en particulier pour cette raison (mais aussi pour ne pas compliquer inutilement l'interprétation anatomopathologique) qu'il est recommandé de réaliser les coloscopies de dépistage en phase quiescente de la maladie pour éviter autant que possible toute confusion avec des lésions régénératives de la muqueuse [8, 36]. Quand des anomalies muqueuses sont visibles, elles se présentent habituellement sous la forme de plages discrètement décolorées ou, à l'inverse, de plaques érythémateuses planes ou à peine surélevées qui peuvent en imposer pour de simples lésions cicatricielles. La muqueuse peut également apparaître un peu épaissie, prendre un aspect granuleux ou présenter de fines nodularités, et parfois, à l'examen minutieux, apparaître discrètement villeuse [35]. Ces anomalies sont réparties de façon aléatoire, souvent en mosaïque, et peuvent ainsi être assez facilement méconnues.

Certaines modifications récentes des techniques endoscopiques ont été proposées pour améliorer les performances du dépistage coloscopique des dysplasies et des CCR dans les MICI. Il en est ainsi des méthodes de coloration (chromoendoscopie) utilisant le bleu de méthylène [37, 38] ou l'indigo carmin [39, 40]. Dans un travail prospectif randomisé et contrôlé récent, Kiesslich *et al.* [38] ont exploré 165 patients ayant une RCH depuis plus de 8 ans. Chez la moitié d'entre eux la coloscopie incluait un marquage de l'ensemble du cadre colique au bleu de méthylène (0,1 %) combiné à une exploration utilisant un endoscope grossissant. A côté des biopsies systématiques réalisées en muqueuse plane d'apparence macroscopique normale même après coloration, les auteurs ont également fait des biopsies sur toutes les zones où la coloration était irrégulière. Trente-quatre lésions dysplasiques (confirmation histologique) ont été diagnostiquées chez les 84 malades ayant eu une chromoendoscopie contre 10 chez les 81 patients ayant eu un examen conventionnel ($p < 0,03$) [38]. Une coloration par vaporisation d'indigo carmin a également été proposée par certaines équipes. Ce colorant permet de rehausser les irrégularités mêmes minimes de la muqueuse colique. Dans une étude ouverte, Matsumoto *et al.* [39] rapportent les résultats de la coloration à l'indigo carmin (0,2 %) réalisée chez 57 malades ayant une RCH et ayant eu une

ou plusieurs coloscopies de surveillance entre 1995 et 2002 (117 examens au total). La chromoendoscopie à l'indigo carmin était plus sensible (85,7 % *versus* 38,1 %) et tout aussi spécifique (88,5 % *versus* 90,6 %) que la coloscopie conventionnelle [39]. La valeur prédictive négative était comparable pour les deux techniques (respectivement 99,6 % et 98,2 %) mais la valeur prédictive positive restait très faible dans les deux cas même si elle était supérieure après coloration (16,5 % *versus* 9,8 %) [39]. En utilisant la même technique, Rutter *et al.* confirment l'intérêt des techniques de chromoendoscopie pour le diagnostic des lésions dysplasiques coliques planes chez les malades ayant une MICI [40]. Il reste maintenant à déterminer quelle méthode de « coloration » doit être préférée, en terme de rendement diagnostique, de facilité de réalisation et de reproductibilité inter- et intra-observateurs, et enfin sur le plan coût/efficacité [41].

D'autres techniques ont été proposées comme la coloration au crésyl violet ou au cristal violet, l'endoscopie de fluorescence utilisant l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) ou encore l'utilisation du laser confocal. Leur évaluation est en cours et les données actuelles les concernant, résumées ailleurs [9, 42, 43].

Dysplasie en muqueuse surélevée

A partir des années 1980, un certain nombre de travaux ont insisté sur l'importance de la découverte de lésions surélevées appelées DALMs (pour *Dysplasia-Associated Lesions or Masses*) comme indicateur majeur du risque de CCR chez les malades ayant une RCH évoluant depuis plus de 8 à 10 ans [4, 44-46]. Ces lésions peuvent se présenter sous la formes : a) de plaques surélevées de surface irrégulière comprenant parfois des zones discrètement nodulaires mal délimitées ; b) de lésions polypoïdes ou nodulaires uniques, le plus souvent sessiles, beaucoup plus rarement pédiculées [44-47], mates de surface ou ayant une muqueuse légèrement inflammatoire, et grossièrement circonscrite lorsque la lésion est sessile ; ou encore c) comme un regroupement habituellement dans une même zone de la muqueuse colique de plusieurs polypes le plus souvent sessiles, dont la taille peut varier de 5 mm à plusieurs centimètres [35, 38]. Dans ce dernier cas, l'opérateur doit s'efforcer de rechercher ceux qui sont atypiques, larges, durs ou ulcérés et les biopsier spécifiquement.

Toutes les lésions surélevées ou polypoïdes ne sont cependant pas des DALMs et il est parfois difficile de les distinguer des pseudo polypes inflammatoires ou d'adénomes coliques sporadiques qui peuvent se développer tout autant chez les malades ayant une MICI que dans la population générale. Certains pseudo polypes inflammatoires ne peuvent ainsi être définitivement distingués des DALMs qu'après que l'analyse histologique a formellement éliminé l'existence d'une dysplasie. Le diagnostic différentiel est encore plus difficile lorsqu'il existe un doute entre DALM et adénome colique [8]. Certains auteurs ont proposé de considérer les lésions polypoïdes avec dysplasie comme étant des DALMs chez les malades de moins de 40 ans, et plutôt comme des adénomes sporadiques (encore appelés ALMs pour Adenoma-Like Masses par certains auteurs) chez les patients plus âgés [48]. Une telle attitude est cependant difficile à justifier, encore moins à recommander, compte tenu de l'importance du risque de CCR associé, chez les malades ayant une DALM qui aurait été abusivement considérée comme un adénome sporadique. D'autres auteurs ont essayé d'identifier des caractéristiques cliniques, endoscopiques et/ou anatomopathologiques (incluant des analyses moléculaires), sans toutefois pouvoir définitivement résoudre cette question [48, 49]. Peut-être les nouvelles techniques d'endoscopie permettront t-elles d'améliorer nos capacités à distinguer ces différents types de lésions.

Cas particulier des sténoses

Certains travaux montrent que la fréquence des dysplasies augmente à proximité des sténoses [30, 50] avec une probabilité de trouver un cancer 10 fois plus élevée lorsqu'il existe une sténose colique (six fois plus élevée en cas de MC, 30 fois plus élevée dans la RCH où le cancer est trouvé dans 20 % à 40 % des sténoses, surtout si elles sont ulcérées), ceci d'autant plus que la sténose apparaît tardivement, est localisée sous l'angle colique gauche, et devient symptomatique [50]. Dans ces situations, un brossage et des biopsies multiples doivent être réalisées à proximité et dans la sténose.

Stratégie de surveillance

Ces différents éléments ont conduit à proposer une stratégie de dépistage du CCR, d'abord chez les malades ayant une RCH, puis, par extension, chez ceux ayant une MC. Compte tenu des facteurs de risque, cette surveillance concerne essentiellement les malades ayant une atteinte colique étendue au-delà de l'angle colique gauche, chez lesquels la maladie a commencé tôt dans la vie et dure depuis plus de 8-10 ans (cf. supra).

Elle consiste à rechercher systématiquement et minutieusement, selon un calendrier bien défini, une dysplasie sur des biopsies endoscopiques [51, 52]. La coloscopie doit être totale, réalisée en période de quiescence de la maladie, en particulier afin de ne pas confondre à l'examen histologique des lésions dysplasiques avec des lésions régénératives. Des biopsies (2 à 5 selon les auteurs, couvrant les 4 quadrants) doivent être réalisées tous les 10 cm en muqueuse macroscopiquement normale, ainsi que sur toute irrégularité de la muqueuse : modification de la coloration, plaque surélevée ou lésion polypoïde. Pour ces dernières, certains auteurs préconisent une polypectomie dont l'intérêt thérapeutique sera discuté plus loin [52-54]. La probabilité de détecter une dysplasie augmente bien entendu avec le nombre de biopsies réalisées. En revanche, la morbidité et le coût de l'examen augmentent proportionnellement.

Le rythme de la surveillance varie selon les auteurs : une coloscopie tous les ans ou tous les deux ans pour certains, une coloscopie tous les 3 ans après 10 ans d'évolution de la maladie, puis tous les 2 ans après 20 ans d'évolution et enfin un examen annuel après 30 ans d'évolution pour d'autres [55]. Chez les malades ayant une CSP associée, compte tenu de l'augmentation de l'incidence du CCR dans cette

situation clinique particulière [55], la plupart des auteurs proposent une surveillance coloscopique annuelle à partir du moment où le diagnostic de CSP a été posé.

Cette stratégie est cependant souvent difficile à réaliser parce que contraignante pour le malade, coûteuse et présentant une morbidité non nulle, autant d'éléments réduisant sa pratique ainsi que son observance à long terme. L'idéal serait bien sûr de pouvoir disposer d'autres marqueurs de risque de dégénérescence néoplasique, d'accès plus simple, permettant de limiter encore davantage le nombre de malades concernés par la surveillance endoscopique. Une piste intéressante est représentée par les travaux récents montrant que la recherche de marqueurs moléculaires dans les selles pourrait à l'avenir éventuellement permettre une « pré-sélection » des malades à haut risque de présenter un CCR [56, 57].

Conduite à tenir sur le plan thérapeutique : les recommandations françaises [51, 52]

Que faire lorsqu'on découvre une dysplasie ? Plusieurs cas de figure sont possibles (Figure 1) et nous rapportons ici les conclusions des recommandations de pratiques cliniques publiées récemment [51] :

- *« Compte tenu de la difficulté et des conséquences de ce diagnostic, toute dysplasie, qu'elle soit de bas grade, de haut grade ou incertaine, doit être confirmée par un second anatomopathologiste (grade C) ».*
- *« La découverte d'une dysplasie de haut grade sur une muqueuse colique plane, confirmée par un second pathologiste, doit conduire à pratiquer une coloproctectomie (grade C) »* avec idéalement anastomose iléo-anale et mucosectomie, compte tenu du risque élevé de CCR synchrone sur le restant du côlon [51, 52].
- *« La conduite à tenir en cas de découverte d'une dysplasie de bas grade sur une muqueuse plane, après confirmation par un second pathologiste, reste controversée, certains préconisant une proctocolectomie, d'autres une surveillance endoscopique rapprochée. Aucune recommandation ne peut être proposée »* [5, 7, 15]. Jusqu'à récemment, l'attitude la plus communément répandue était de refaire une coloscopie avec biopsies multiples 6 mois plus tard. Certains travaux récents incitent cependant de plus en plus d'équipes à considérer la proctocolectomie comme l'attitude la plus logique, et par voie de conséquence celle qui devrait être suivie, ceci d'autant plus : a) que la dysplasie constitue sans équivoque une lésion précancéreuse ; b) qu'un cancer est découvert sur la pièce de colectomie chez 19 % des malades chez lesquels une DBG était trouvée sur des biopsies systématiques [4] ; c) que dans un tiers des cas, la DBG est la seule anomalie histologique découverte sur la pièce de colectomie de malades opérés d'un CCR [58] ; d) que la séquence DBG/DHG/CCR n'est pas toujours observée [5], et surtout ; e) que dans la plupart des études, 30 à 70 % des DBG, qu'elles soient uni- ou mulitifocales, évoluent dans les 5 ans vers une DHG, une DALM ou un CCR [5, 7, 58-61] (même si dans deux autres études, ce pourcentage est nettement moins important [6, 62].
- *« La découverte d'une dysplasie incertaine sur une muqueuse colique plane doit conduire, après confirmation par un second pathologiste, à une surveillance endoscopique rapprochée (grade C), par exemple après 6 mois ».*
- *« Après polypectomie, ou à défaut biopsies, en cas de constatation d'une dysplasie sur une lésion surélevée pédiculée ou sessile siégeant dans une zone non atteinte macroscopiquement et histologiquement par la colite, la lésion doit être considérée comme un adénome sporadique ne nécessitant que la surveillance habituelle à ce type de lésion (grade C) ».* Si la lésion n'a pas été enlevée, il faut bien entendu la réséquer en totalité.
- *« Lorsqu'une lésion polypoïde siège dans une zone atteinte ou préalablement atteinte par la colite, et si elle ressemble à un polype sporadique, une polypectomie est suffisante à condition que la lésion soit un simple adénome et ait été enlevée totalement ou puisse l'être ultérieurement, qu'il n'y ait pas de dysplasie à sa base, ni d'autres zones dysplasiques dans le côlon, que ce dernier puisse être surveillé facilement et pour certains, que le malade soit âgé de plus de 40 ans (grade C) ».*
- *« Si la lésion dysplasique ne ressemble pas à un polype adénomateux banal et si de la dysplasie est trouvée également au pourtour de la lésion ou à distance sur le côlon, la lésion doit être considérée comme une dysplasie associée à une lésion ou masse (DALM). Elle nécessite alors, après confirmation par un second pathologiste, la réalisation d'une proctectomie (grade C) ».*
- Si les biopsies sont négatives la surveillance seule est de mise.

Résultats de la surveillance

L'analyse des résultats de la surveillance est difficile, en particulier compte tenu, des impératifs méthodologiques de ces études nécessitant l'inclusion d'un nombre important de malade et un suivi prolongé (15 à 20 ans), des difficultés à maintenir la compliance des malades au programme d'étude, des potentiels refus de colectomie par des malades chez lesquels une DBG ou une DHG ont été trouvées, et surtout de l'impossibilité, pour des raisons éthiques, de faire des études contrôlées comportant un groupe de malades n'ayant pas de surveillance coloscopique.

Malgré des résultats contradictoires, certains travaux permettent d'espérer une diminution de la mortalité par CCR chez les malades ayant une surveillance régulière. Ceci est par exemple suggéré dans un travail rétrospectif de Choi *et al.* [63] montrant que la surveillance permet, dans leur série, de détecter un CCR à un stade précoce chez 80 % des malades contre 41 % chez des RCH n'ayant pas été surveillés. Dans cette étude, la mortalité des deux groupes à 5 ans après le diagnostic de CCR était également significativement meilleure dans le

groupe surveillé (77 % *versus* 36 %, $p < 0,03$). D'autres études ont trouvé des résultats globalement comparables [64-66].

Coût/bénéfice de la surveillance

L'évaluation du rapport coût/bénéfice est également difficile du fait de l'absence d'étude contrôlée, de la variabilité des données entre les études disponibles, et comme évoqué au paragraphe précédent du fait des limites dans l'appréciation des résultats des stratégies de surveillance. Plusieurs auteurs [67-69] rapportent une évaluation du coût de la surveillance : celui-ci ne semble pas supérieur à celui de la surveillance des œsophages de Barrett ni à celui du dépistage du CCR dans la population générale par une coloscopie totale tous les 5 ans [70].

Conclusion

Le risque de développer un CCR dans le cours évolutif d'une RCH ou d'une MC est significativement augmenté, tout particulièrement chez les malades ayant ou ayant eu une colite étendue et une maladie évoluant depuis plus de 8 à 10 ans. De nombreux auteurs recommandent de ce fait, une surveillance endoscopique dont l'objectif essentiel est, à côté de la recherche de lésions macroscopiques, celle de lésions microscopiques précancéreuses sur des biopsies étagées réalisées de manière systématique, les dysplasies. En attendant de disposer d'outils de dépistage moins contraignants, plus économiques et au moins aussi efficaces que la surveillance endoscopique, la fréquence de la progression de la dysplasie de bas ou de haut grade vers un cancer et la présence régulière de lésions plus évoluées sur les pièces de colectomie que l'anomalie ayant conduit au geste chirurgical chez les malades ayant une MICI, semble donc justifier les stratégies de dépistage systématique proposées par la plupart des experts, sous réserve de veiller à ce qu'elles soient réalisées de manière adéquate.

RÉFÉRENCES

1. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990; 336: 357-9.
2. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliewer E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. Cancer 2001; 91: 854-62.
3. Eaden J. Review article: colorectal carcinoma and inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2004; 20 (Suppl 4): 24-30.
4. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. Lancet 1994; 343: 71-4.
5. Ullman T, Croog V, Harpaz N, Sachar D, Itzkowitz S. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2003; 125: 1311-9.
6. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DAF, Axon ATR. Ten year follow-up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. Gut 2003; 52: 1127-32.
7. Bernstein CN. Ulcerative colitis with low-grade dysplasia. Gastroenterology 2004; 127: 950-6.
8. Flejou JF. Lésions précancéreuses et MICI : aspects anatomo-pathologiques. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 (Suppl 5): D140-8.
9. Reimund JM. Lésions précancéreuses et MICI : aspects endoscopiques. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 (Suppl 5): D149-56.
10. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl 2): 1-5.
11. Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2000; 48: 526-35.
12. Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. Gut 1994; 35: 651-5.
13. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990; 323: 1228-33.
14. 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.
15. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2004; 126: 1634-48.
16. Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer: IBD-associated and sporadic cancer compared. Trends Mol Med 2002; 8: 10-6.
17. Agoff SN, Brentnall TA, Crispin DA, Taylor SL, Raaka S, Haggitt RC, et al. The role of cyclooxygenase 2 in ulcerative colitis-associated neoplasia. Am J Pathol 2000; 157: 737-45.
18. Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott M. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2000; 97: 11280-5.
19. 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.
20. Eaden J. Review article: the data supporting a role for aminosalicylates in the chemoprevention of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl 2): 15-21.
21. Lim WC, Hanauer SB. Controversies with aminosalicylates in inflammatory bowel disease. Rev Gastroenterol Disord 2004; 4: 104-17.
22. Eaden J, Abrams K, Ekbom A, Jackson E, Mayberry J. Colorectal cancer prevention in ulcerative colitis: a case-control study. Aliment Pharmacol Ther 2000; 14: 145-53.
23. Allgayer H. Review article: mechanisms of action of mesalazine in preventing colorectal carcinoma in inflammatory bowel disease. Aliment Pharmacol Ther 2003; 18 (Suppl 2): 10-4.
24. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. Does the use of 5-aminosalicylates in inflammatory bowel disease prevent the development of colorectal carcinoma? Am J Gastroenterol 2003; 98: 2784-8.
25. Desreumaux P, Romano O. 5-aminosalicylés et cancer colorectal : rôle préventif au cours des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ? Gastroenterol Clin Biol 2004; 28: 509.
26. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM.

Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis: a case-control study. Gastroenterology 1998; 115: 1079-83.

27. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2001; 120: 1356-62.
28. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R, et al. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Lancet 2001; 357: 262-6.
29. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal cancer in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2001; 120: 841-7.
30. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Cancer surveillance in long-standing ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut 2004; 53: 1813-16.
31. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? Gut 2001; 48: 430-4.
32. Broome U, Löfberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. Hepatology 1995; 22: 1404-8.
33. Loftus EV Jr, Harewood JC, Loftus GC, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD: a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. Gut 2005; 54: 91-6.
34. Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. Hepatology 1998; 27: 685-90.
35. Tytgat GNJ, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Eur J Cancer 1995; 31A: 1174-7.
36. Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. Semin Diagn Pathol 2002; 19: 31-7.
37. Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, Slezak P. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. Gastrointest Endosc 1995; 42: 114-22.
38. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, 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.
39. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. Am J Gastroenterol 2003; 98: 1827-33.
40. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, Forbes A, Price AB, Talbot I. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004; 53: 256-60.
41. Hata K, Watanabe T, Shinozaki M, Kojima T, Nagawa H. To dye or not to dye? That is beyond question! Optimising surveillance colonoscopy is indispensable for detecting dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004; 53: 1722.
42. Hommes DW, Van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2004; 126: 1561-73.
43. Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaedinger J, Enders M, Delaney P, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. Gastroenterology 2004; 127: 706-13.
44. Blackstone MO, Riddell RH, Gerald 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.
45. Butt JH, Konishi F, Morson BC, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. Dig Dis Sci 1983; 28: 18-26.
46. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, Sivak MV, Rankin GB, Sullivan BH. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. Gastroenterology 1985; 89: 1342-6.
47. Torres C, Antonioli D, Odze R. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. Am J Surgical Res 1998; 22: 275-84.
48. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis: a clinical, pathological, and molecular review. Am J Gastroenterol 1999; 94: 1746-50.
49. Fogt F, Urbanski RJ, Sanders M, Furth EE, Zimmerman RL, Deren JJ, et al. Distinction between dysplasia-associated lesion or mass (DALM) and adenoma in patients with ulcerative colitis. Hum Pathol 2000; 31: 288-91.
50. Gumaste V, Sachar B, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. Gut 1992; 33: 938-41.
51. Marteau P, Seksik P, Beaugerie L, Bouhnik Y, Reimund JM, Gambiez L, et al. Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 (Cahier 2): 955-60.
52. Flourié B, Abitbol V, Lavergne-Slove A, Tennenbaum R, Tiret E. Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Situations particulières au cours du traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Gastroenterol Clin Biol 2004; 28 (Cahier 2): 1031-8.
53. Engelsgjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. Gastroenterology 1999;117: 1288-94.
54. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. Gastroenterology 1999; 117: 1295-300.
55. Eaden JA, Mayberry JF, and the British Society for Gastroenterology and the 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.
56. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. N Engl J Med 2002; 346: 311-20.
57. Ahlquist DA. Stool-based tests for colorectal cancer: clinical potential and early results. Rev Gastroenterol Disord 2002; 2 (Suppl 1): S20-6.

58. Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. Semin Diagn Pathol 1996; 13: 339-57.
59. Woolrich AJ, DaSilva MD, Korelitz BI. Surveillance in the routine management of ulcerative colitis: the predictive value of low-grade dysplasia. Gastroenterology 1992; 103: 431-8.
60. Lindberg B, Persson B, Veress B, Ingelman-Sundberg H, Granqvist S. Twenty years' colonoscopic surveillance of patients with ulcerative colitis. Detection of dysplastic and malignant transformation. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 1195-204.
61. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, Kreel I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? Dis Colon Rectum 2000; 43: 1575-81.
62. Befrits R, Ljung T, Jaramillo E, Rubio C. Low-grade dysplasia in extensive, long-standing inflammatory bowel disease: a follow-up study. Dis Colon Rectum 2002; 45: 615-20.
63. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ Jr, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1993; 105: 418-24.
64. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994; 107: 934-44.
65. Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Colon cancer surveillance in chronic ulcerative colitis: historical cohort study. Am J Gastroenterol 1990; 85: 1083-7.
66. Karlén P, Kornfeld D, Broström O, Löfberg R, Persson PG, Ekbom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? Gut 1998; 42: 711-4.
67. Collins RH, Feldman M, Fordtran JS. Colon cancer, dysplasia and surveillance in patients with ulcerative colitis: a critical review. N Engl J Med 1987; 316: 1654-8.
68. Jones HW, Grogono J, Hoare AM. Surveillance in ulcerative colitis: burdens and benefits. Gut 1988; 29: 325-31.
69. Sonnenberg A, El-Serag HB. Economic aspects of endoscopic screening for intestinal precancerous conditions. Gastrointest Endosc Clin North Am 1997; 7: 165-84.
70. Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis: a review. Am J Gastroenterol 2000; 95: 2710-9.

Cancer colique associé aux MICI
Fréquence dans la MC

- Risque relatif (RR) global
  - *2,5 (1) à 3,4 (2)*
- RR dans une population « cible »
  - *formes coliques isolées : 5,6 (1)*
  - *MC colique étendue, ancienne, n'ayant jamais été opérée : 18,2 (2)*

(1) Ekbom A *et al.* Lancet 1990;336:357
(2) Gillen CD *et al.* Gut 1994;35:651

Principaux facteurs de risque

Facteur de risque	Importance relative	Risque relatif
Extension de la colite	++++	14,8
Durée de la maladie	++++	5 à 19
CSP associée	+++	9 à 18
Age de début de la RCH	++	20 (< 30 ans)
ATCD familial de CCR	+	2 à 26
Présence d'une sténose	++	
5-ASA : prise prolongée	+ (protecteur)	
Suppl. en folates	(+) (protecteur)	
Sévérité de l'inflammation	(+)	
Iléite de reflux	+	

Cancer colique et MICI

- Lésions « précancéreuses » ?

OUI
les dysplasies

- Groupe à risque ?

OUI

Comment identifier une dysplasie au cours d'une coloscopie ?

- Aspect endoscopique :
  - ***lésions planes*** **(les plus fréquentes : 95 %)**
  - **plus rarement elles sont *surélevées* appelées *DALMs* pour *Dysplasia-Associated Lesions or Masses***

Dysplasies et cancer colique dans les MICI

- Dysplasie de haut grade (DHG) :
  - *Sur DALM : 43 % de cancers coliques sur la pièce opératoire* (1)
  - *En muqueuse plane : 42 % à 67 %* (1,2)
- Dysplasie de bas grade (DBG) :
  - *Sur DALM : 43 % de cancers coliques* (1)
  - *En muqueuse plane : 29 % à 54 %* (1-3)

(1) Bernstein CN *et al*. Lancet 1994;343:71
(2) Connell WR *et al*. Gastroenterology 1994;107:934
(3) Ullman T *et al.* Am J Gastroenterol 2002;97:922

Dysplasie en muqueuse plane

- Muqueuse d'aspect normal :
  - ***discrète distorsion des vaisseaux***
  - ***biopsies étagées multiples***
    - **il faut entre 33 et 65 biopsies pour être sûr de détecter le grade le plus élevé de dysplasie**

Rubin CE *et al*. Gastroenterology 1992;103:1611

- Modifications visibles
- Techniques de coloration
- Autres améliorations techniques

Dysplasie en muqueuse plane

- Muqueuse d'aspect normal :
  - ***biopsies étagées multiples (tous les 10 cm)***
  - ***réalisées en période de quiescence de la maladie***
  - ***2 à 5 biopsies tous les 10 cm***

Rubin PH *et al*. Gastroenterology 1992;103:1611

  - ***peut-être davantage au niveau du côlon distal***

Choi PM. Gastroenterology 1993;104:666

Dysplasie en muqueuse plane

- Muqueuse d'aspect normal
- Modifications visibles :
  - ***plages décolorées***
  - ***plaques érythémateuses planes ou à peines surélevées***
  - ***Muqueuse un peu épaissie, aspect granuleux ou fines nodulations***
- Techniques de coloration
- Autres améliorations techniques

Limites de l'endoscopie

- Préparation optimale du côlon
- Expertise de l'opérateur
- Durée de l'examen
- Accepter de ne pas avoir détecté une dysplasie en muqueuse plane

Dysplasie : DALM

- Plaque surélevée de surface irrégulière avec des zones nodulaires
- Lésion polypoïde ou nodulaire unique, le plus souvent sessile
- Regroupement de plusieurs polypes dans une même zone du côlon

Dysplasie en muqueuse plane

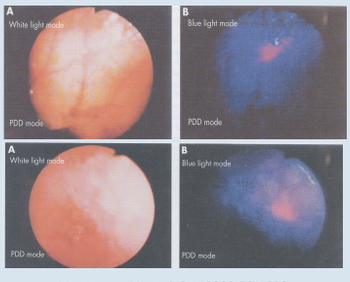
- Muqueuse d'aspect normal
- Modifications visibles
- Techniques de coloration :
  - ***bleu de méthylène 0,1 %*** *(1)*
  - ***indigo carmin 0,2%*** *(2,3)*
  - ***endoscopie de fluorescence après administration d'acide 5-aminolévulinique*** *(4)*

(1) Kiesslich R *et al*. Gastroenterology 2003;124:880
(2) Matsumoto T *et al*. Am J Gastroenterol 2003;98:1827
(3) Rutter MD *et al*. Gut 2004;53:256
(4) MessmannH *et al.* Gut 2003;52:1003

Conclusions

- Le risque de cancer colique est significativement augmenté dans les MICI
  - *ayant ou ayant eu une atteinte colique « étendue »*
  - *avec une maladie évoluant depuis plus de 8 – 10 ans*
  - *et éventuellement certains autres facteurs de risque*
- Sa prévention repose sur le dépistage endoscopique
  - *systématique et selon une procédure « standardisée »*
  - *aidé idéalement de techniques endoscopiques complémentaires (en particulier les techniques de coloration)*
- Des progrès sont nécessaires (et semblent possibles) pour mieux sélectionner les malades à risque

Endoscopie de fluorescence après administration de 5-ALA



Messmann H *et al.* Gut 2003;52:1003

Dysplasie en muqueuse plane

- Muqueuse d'aspect normal
- Modifications visibles
- Techniques de coloration
- Autres améliorations techniques
  - ***endoscope grossissant*** *(1)*
  - ***laser confocal*** *(2)*

(1) Kiesslich R *et al.* Gastroenterology 2003;124:880
(2) Kiesslich R *et al.* Gastroenterology 2004;127:706