

Dépistage et surveillance endoscopique des tumeurs colorectales

Introduction

En 2003, 950 000 coloscopies totales ont été réalisées en France dont 14 % (133 000) pour surveillance après polypectomie et 21 % (200 000) pour dépistage. Parmi ces examens de dépistage, 79 % (160 000 examens) étaient réalisés chez des patients présentant un antécédent familial au premier degré de néoplasie colique, 8 % (16 000 examens) après une recherche de saignement occulte dans les selles positive et 15 % (30 000 examens) sur la demande du patient en dehors de tout facteur de risque. Parmi ces 950 000 coloscopies, 22 % (220 000) ont été associées à une polypectomie. Ces deux derniers chiffres soulignent la nécessité de maîtriser les indications de l'endoscopie de dépistage ou de la surveillance endoscopique après polypectomie ou résection chirurgicale d'un CCR.

Bien que l'histoire naturelle de l'adénome colorectal et que le pourcentage de cancers colorectaux (CCR) développés sur adénome demeurent mal connus, la réduction de l'incidence du CCR dans les populations soumises à une surveillance endoscopique après exérèse d'adénome, souligne la validité de la séquence adénome-CCR et l'importance de porter avec exactitude les indications de la coloscopie de dépistage ou de surveillance. En effet, dans les séries endoscopiques ou

autopsiques 40 à 50 % des hommes et 30 à 40 % des femmes âgées de 70 ans ont des adénomes alors que la fréquence cumulée de CCR est respectivement de 4,9 et 2,9 % chez l'homme et chez la femme âgés de 74 ans.

En France, les premières recommandations de pratique clinique (RPC) et les référentiels étaient basés sur les propositions publiées en 1996 sous l'égide de l'ANDEM complétées en 1998 par la conférence de consensus sur le cancer du côlon. À côté de leur relative ancienneté, l'émergence de nouvelles entités (adénome plan, adénome dentelé), la diffusion et la codification des traitements endoscopiques des adénomes (mucosectomie), la progression de 16 % de l'incidence du CCR ajustée à l'espérance de vie en passant de 24 000 à 36 000 cas entre 1980 et 2000 ainsi que la demi-vie des recommandations ou référentiels estimée à 5 ans justifient l'actualisation des référentiels qui a été réalisée en France selon la procédure mise en place par l'ANAES et publiée en Juin 2004.

Cette actualisation n'a d'intérêt et de valeur que si elle est associée à une diffusion et à une appropriation des recommandations par les gastroentérologues : c'est à cette condition que nous pourrions identifier les interrogations persistantes et préciser la place et la part du dépistage et de la surveillance endoscopique des tumeurs colorectales.



D. HERESBACH
(Rennes)

Contexte et objectif

En France, nos référentiels (RPC de l'ANDEM de 1996 et Conférence de Consensus de l'ANAES de 1998) avaient permis de proposer des recommandations pour la plupart des situations cliniques mais quelques interrogations persistaient. Concernant l'adénome colique, la conduite à tenir en cas d'antécédent familial au premier degré d'adénome ou d'antécédent familial d'adénome de plus de 1 cm, demeurait sans recommandation. En cas d'antécédent personnel d'adénome de moins de 1 cm, la surveillance préconisée était comparable à celle de la population générale sans que celle-ci soit définie. Concernant le CCR, en cas d'antécédent familial survenu après 60 ans ou d'antécédent familial au second degré, la conduite à tenir demeurait inconnue. En cas d'antécédent personnel de CCR, une coloscopie de contrôle à trois ans était préconisée sauf en cas de présence d'au moins trois adénomes synchrones dont 1 de plus de 1 cm ou vilieux, situation dans laquelle elle était réalisée à un an. Ce délai n'était pas en adéquation avec les recommandations émanant des Sociétés Américaines de Cancérologie (ACS) ou des Standards Option Recommendation (SOR). Enfin, le contrôle endoscopique en cas d'adénome transformé bien que précisé,

souffrait d'une définition fluctuante au vu des modifications des classifications anatomo-pathologiques de la dysplasie ou des carcinomes survenus sur adénome colique.

Les objectifs de notre exposé sont de rappeler à partir de l'actualisation de la RPC endoscopie digestive basse en 2004 :

- 1) La place du dépistage endoscopique en précisant à quel sujet et à quel rythme il doit être réalisé ;
- 2) La place de la surveillance endoscopique après polypectomie ;
- 3) Les modalités de la surveillance endoscopique après chirurgie pour tumeur colorectale.

Dépistage endoscopique des tumeurs colorectales

Le risque cumulé de CCR en France est de 3 et 5 % respectivement chez la femme et l'homme âgés de 74 ans. Chez le sujet à risque moyen de CCR défini globalement par l'absence d'antécédent familial ou personnel de néoplasie (de type adénome ou carcinome) ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, le dépistage repose sur la recherche de saignement occulte dans les selles (RSOS) tous les 2 ans entre 50 et 74 ans lorsque ce dépistage est un dépistage de masse et organisé à l'échelle d'un groupe. En fait, il n'existe pas de recommandation à l'échelon individuel, et le choix entre les avantages ou limites d'un dépistage non endoscopique par RSOS ou endoscopique, relève du colloque singulier entre le gastro-entérologue et son patient : trois essais contrôlés et randomisés évaluant l'impact du dépistage par rectosigmoidoscopie souple, sont en cours (USA, Italie et Angleterre) et devront bientôt être comparés à la réduction de mortalité par CCR de 14 % après dépistage de masse par RSOS. Avant la RPC de 2004, le sujet à risque élevé de CCR était défini par l'existence d'un antécédent familial d'adénome, l'existence d'un antécédent familial de CCR ou l'existence d'un antécédent personnel de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. Un antécédent personnel d'adénome

ou de CCR, bien que participant à la définition du risque élevé de CCR ne relève pas d'un dépistage endoscopique mais d'une surveillance qui sera traitée ultérieurement. Cependant, seule la présence d'un antécédent familial de CCR survenu avant 60 ans chez un apparenté au premier degré, justifiait d'une coloscopie totale tous les 5 ans dès l'âge de 45 ans et les autres situations ne relevaient pas d'un dépistage endoscopique. Le risque très élevé de CCR était défini par la présence d'un antécédent familial de polypose adénomateuse familiale (PAF) ou d'un cancer héréditaire sans polypose (HNPCC) ou de la présence d'une autre polypose (syndrome de Peutz-Jeghers, polypose juvénile). Chez ces sujets à risque très élevé, une rectosigmoïdoscopie souple annuelle dès la puberté et jusqu'à 40 ans, était recommandée chez les membres de la famille d'un sujet atteint de PAF ainsi qu'une coloscopie totale tous les 2 ans dès l'âge de 25 ans chez les membres de la famille d'un sujet atteint d'HNPCC.

Chez les sujets à risque moyen, la révision 2004 de la RPC a proposé que le dépistage endoscopique soit recommandé si les symptômes digestifs apparaissent après 50 ans ou avant 50 ans, en l'absence de réponse à un traitement symptomatique (accord professionnel). En cas de rectorragie chronique, une coloscopie totale est indiquée si cette rectorragie est rouge foncé ou si elle est isolée, rouge vif et survenant après 50 ans. Dans ces conditions, un CCR est observé dans 2 à 11 % et un adénome colique dans 6 à 30 %. Devant une rectorragie de sang rouge, le risque relatif du diagnostic de néoplasie colique de type adénome ou carcinome est significativement multiplié par 3,7 après 40 ans et par 2,6 en cas d'exploration par coloscopie totale. En cas de rectorragie isolée, rouge vif survenant avant 50 ans, le choix entre une exploration par coloscopie totale ou rectosigmoïdoscopie souple ne peut être recommandé, un adénome avancé proximal isolé n'étant présent que chez 1 à 3 % des sujets asymptomatiques ou symptomatiques, cette fréquence étant d'autant plus faible que le sujet est jeune (0,6 % entre 40 et 49 ans).

Le sujet à risque moyen de CCR peut également relever du dépistage endoscopique dans d'autres situations cliniques particulières. En cas d'endocardite à *Streptococcus bovis* ou du groupe D, la fréquence des adénomes était dans une étude cas/témoin, respectivement de 47 % vs 23 % et celle des adénocarcinomes rectocoliques de 9,4 % vs 3,1 %. La littérature n'apporte pas d'argument pour étendre cette recommandation aux autres types d'endocardite ou de septicémie. Avant ou après transplantation d'organe chez un sujet à risque moyen asymptomatique, il est difficile de faire des recommandations pour l'exploration endoscopique systématique du côlon car l'augmentation du risque relatif de CCR dans les différents registres est inconstamment significative, bien qu'il soit augmenté dans le registre scandinave de transplantation rénale (risque relatif 3,2 ; IC 95 % 1,6-5,8). En cas de diverticulose, la coloscopie n'est pas indiquée pour sa surveillance et l'endoscopie digestive basse est contre-indiquée lorsque le diagnostic d'une inflammation aiguë d'une diverticulose colique a pu être posé par d'autres moyens diagnostiques. À distance de cette complication, une endoscopie totale est recommandée en cas d'indication opératoire ou de doute diagnostique avec une pathologie néoplasique.

Chez le sujet à risque élevé de CCR, le dépistage endoscopique du CCR est en revanche recommandé ; chez les personnes ayant un antécédent familial de CCR au premier degré, survenu avant 60 ans ou en cas de deux ou plusieurs antécédents familiaux au premier degré quel que soit l'âge de survenue. La surveillance doit débuter à l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de CCR chez le cas index. En cas d'antécédent familial de CCR survenu chez un apparenté au premier degré après 60 ans, le risque de CCR est inconstamment supérieur à celui de la population générale, une méta-analyse ayant établi ce risque relatif à 1,8 (IC 95 % 1,5-2,2), alors qu'une étude transversale à large échelle (30 350 sujets) ayant retrouvé un risque relatif à 1,4 (IC 95 % 0,7-3,1) lorsque l'âge du cas index était de plus de 64 ans. En cas d'antécédent familial



de CCR au second degré, le risque relatif est différent chez l'homme et chez la femme et respectivement égal à 1,5 (1,0-2,0) et à 1,3 (0,9-1,7). Aucune recommandation sur le dépistage n'est proposée à partir des données disponibles actuellement dans la littérature. Dans toutes ces situations de dépistage, chez le sujet à risque élevé de CCR, après trois coloscopies normales espacées chacune de 5 ans, la surveillance peut être espacée, et la surveillance peut être interrompue lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans (accord professionnel).

Le sujet avec antécédent familial d'adénome est également un sujet à risque élevé de CCR qui relève également du dépistage endoscopique. Une coloscopie de détection est recommandée en cas d'antécédent familial au premier degré d'adénome survenu avant 60 ans, la surveillance débutant à l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de l'adénome chez le cas index. Dans une méta-analyse, le risque relatif de CCR était multiplié par 1,9 chez les patients présentant un antécédent familial d'adénome colique et par 4,4 (2,2-8,8) ou 2,6 (1,5-4,6) si cet antécédent survenait chez le cas index respectivement avant 50 ou avant 60 ans. Les patients atteints d'acromégalie intègrent également le groupe des sujets à risque élevé de CCR. Une coloscopie de détection est recommandée chez les patients atteints d'acromégalie une fois le diagnostic d'acromégalie établi. Les différentes études rétrospectives ou prospectives en population et leur méta-analyse, ont mis en évidence une augmentation du risque de CCR égal à 2 (IC 95 % 1,4-2,9). La surveillance ultérieure dépend du résultat de la première coloscopie. En cas de néoplasie, elle est identique à celle de la population à risque élevé de CCR sans acromégalie (accord professionnel).

Le dépistage endoscopique est également indiqué chez les sujets à risque très élevé de CCR. L'endoscopie digestive basse est recommandée chez les membres de la famille d'un sujet atteint de PAF porteur de la mutation ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité. La détection s'effectue par rectosigmoïdoscopie souple à partir de l'âge

de 10-12 ans avec un rythme annuel. En cas d'anastomose iléo-rectale après colectomie, il est recommandé de maintenir la surveillance du rectum restant par rectosigmoïdoscopie souple avec un rythme annuel. Dans les familles atteintes d'une mutation du gène associé à un phénotype de PAF atténuée, la détection de néoplasie et la surveillance du côlon est recommandée à partir de l'âge de 30 ans par coloscopie totale avec chromoendoscopie sur un rythme annuel. En cas de polyposse colique dans une famille ne présentant pas de mutation sur le gène APC, la recherche de mutation sur d'autres gènes (MYH) doit être envisagée. Si elle est présente, une coloscopie totale de dépistage est recommandée à l'âge de 30 ans. En cas de coloscopie négative, un rythme spécifique de surveillance ne peut pas être actuellement recommandé.

Une surveillance par coloscopie totale est recommandée chez les membres d'une famille porteurs de la mutation ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité de la mutation codant pour un CCR héréditaire sans polyposse (HNPPC). Ce dépistage débute à l'âge de 20-25 ans puis tous les 2 ans. Après traitement chirurgical d'un premier CCR, il est recommandé de maintenir cette surveillance au même rythme à la recherche d'une lésion métachrone.

Chez les membres de la famille d'un sujet atteint de polyposse juvénile (\geq à 3 polypes hamartomateux), une coloscopie totale dès l'âge de 10-15 ans ou plus tôt en cas de symptôme, est recommandée tous les 2-3 ans. Chez le sujet atteint de la polyposse juvénile, le rythme de la surveillance par coloscopie est identique.

Chez les membres d'une famille d'un sujet atteint de syndrome Peutz-Jeghers, en l'absence de symptôme, la surveillance par coloscopie totale est recommandée à partir de 18 ans puis tous les 2-3 ans. Chez le sujet atteint par un syndrome de Peutz-Jeghers, le rythme de la surveillance par coloscopie sera identique.

En présence d'antécédents familiaux de polyposse hyperplasique, les données de la littérature ne permettent pas de recommander un rythme de sur-

veillance particulier. Cependant, la surveillance à 5 ans des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux hyperplasiques est recommandée quand ils sont : de grande taille (\geq 1 cm), ou multiples ($n \geq$ 5) et de siège colique ou siègeant dans le colon proximal dans un contexte d'antécédent familial de polyposse hyperplasique.

Surveillance endoscopique après polypectomie

Ces sujets font partie du groupe à risque élevé de CCR lorsqu'il s'agit d'adénome. L'actualisation de la RPC endoscopie digestive basse a été l'occasion de rappeler l'intérêt d'utiliser des classifications homogènes concernant la macroscopie et l'histologie des polypes. Il est en particulier recommandé d'utiliser pour l'aspect endoscopique ou macroscopique, la classification de Paris (2002) qui différencie les aspects polypoïdes (0-I) pouvant être pédiculés ou sessiles des formes non polypoïdes (0-II) qui dans leur forme a, b ou c sont respectivement légèrement élevés, plans ou légèrement déprimés et la forme (0-III) qui est la forme ulcérée ou excavée. Sur le plan anatomo-pathologique, il est recommandé d'adopter la classification de Vienne dans sa version révisée (2002) qui classe les néoplasies en néoplasies absentes (1), indéfinies (2), de bas grade (3), de haut grade (4) avec la dysplasie de haut grade habituelle (4.1), le carcinome *in situ* (4.2), la suspicion d'invasion de la muqueuse (4.3), le cancer intra-muqueux (4.4) et qui comporte également le stade infiltrant la sous-muqueuse (5). Un adénome est par définition un état dysplasique. Un adénome en dysplasie de bas grade ou anciennement appelé bénin appartient donc à la catégorie 3 de la classification de Vienne.

En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse endoscopique ou en cas de confirmation histologique du caractère incomplet de l'exérèse d'adénome en dysplasie de bas grade ou d'un adénome avancé de catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne,

un contrôle par coloscopie à trois mois est recommandé. Un adénome avancé est défini par une taille \geq à 1 cm ou la présence d'un contingent villositaire ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ* (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne).

En cas d'exérèse complète à la coloscopie, un contrôle est recommandé à 3 ans en cas : d'adénome avancé ou d'un nombre d'adénomes \geq à 3 ou d'adénome chez un patient ayant un antécédent familial de CCR. Lorsque la coloscopie à 3 ans est normale, une coloscopie de contrôle à 5 ans est recommandée. Après deux coloscopies de surveillance normales séparées de 5 ans, une surveillance à 10 ans est proposée.

Un premier contrôle par coloscopie est recommandé à 5 ans, dans tous les autres cas (adénome non avancé, en nombre inférieur à 3 et en l'absence d'antécédent familial de CCR).

Après deux coloscopies de surveillance normales séparées de 5 ans, une surveillance à 10 ans est recommandée. Cet espacement est basé sur deux études rétrospectives, où la fréquence cumulée d'adénome était de 10 et 40 % si la coloscopie précédente et initiale post-opératoire était négative ou positive ainsi que de 15 et 40 % lorsque la coloscopie préalable (faite dans l'intervalle) était négative ou positive.

La surveillance des adénomes plans et des adénomes festonnés ne diffère pas des adénomes en dysplasie de bas grade ou des adénomes avancés ; c'est-à-dire une coloscopie de contrôle à 3 ou 5 ans selon la taille et l'existence d'un contingent villositaire, le degré de dysplasie, le nombre et la présence d'un antécédent familial de CCR. En effet, la fréquence des dysplasies de haut grade ou des carcinomes dans des séries d'adénomes festonnés comparés aux adénomes tubuleux était respectivement de 2 vs 18 % et de 4 vs 10 %. La fréquence des dysplasies de haut grade est plus élevée dans les adénomes plans que dans les adénomes polypoïdes dans les études endoscopiques prospectives et respectivement varie de 5-18 % *versus* 0-9 %. La fréquence des lésions de dysplasie de catégorie 4 ou 5 de la classification de

Vienne dans les adénomes plans demeure corrélée à la taille et à l'aspect déprimé des adénomes et à titre d'exemple est de 4 *versus* 29 % dans les adénomes plans de moins et de plus de 10 mm respectivement.

Un adénome dit transformé est un adénome présentant un foyer localisé ou étendu d'adénocarcinome superficiel quelles que soient l'étendue et la profondeur d'infiltration. Il appartient aux catégories 4.3 (suspect d'invasion intra-muqueuse), 4.4 (invasion intra-muqueuse) et 5 (infiltration sous muqueuse) de la classification de Vienne. Après exérèse endoscopique en une seule pièce d'un adénome transformé de catégorie 4, si la résection complète est confirmée histologiquement, un contrôle endoscopique à 3 ans est recommandé.

Après exérèse endoscopique d'un adénome transformé, un contrôle endoscopique précoce à 3 mois puis à 3 ans est recommandé : en cas de néoplasie de catégorie 4, quand il existe un doute sur le caractère complet de la résection, ou en cas de néoplasie de catégorie 5 (infiltrant la sous-muqueuse) pour lequel une colectomie complémentaire n'a pas été décidée.

Surveillance endoscopique après chirurgie pour tumeur colorectale

Ces sujets font partie du groupe à risque élevé de CCR. Après chirurgie d'exérèse d'un CCR, si la coloscopie avant l'intervention n'a pas été complète, une coloscopie de contrôle est recommandée dans les six mois puis à 2-3 ans, puis à 5 ans si elle est normale. Si la coloscopie avant l'intervention était complète, une coloscopie de contrôle est recommandée à 2-3 ans, puis à 5 ans si elle est normale. Après trois coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé et lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue.

Le contrôle endoscopique à un an en cas d'antécédent personnel de CCR

associé à la présence de trois adénomes synchrones dont un de taille supérieure à 1 cm et/ou comportant un contingent villositaire voire le contrôle par coloscopie totale systématique un an après chirurgie pour tumeur colorectale a été abandonné. Le risque de CCR métachrone varie de 1 à 5 % et il est estimé à 3 % à 20 ans et à 5 % en cas d'adénome synchrone. Par ailleurs, le délai médian de CCR métachrone est de 18 mois, 40 % survenant avant 2 ans. L'âge du patient opéré pour tumeur colorectale n'a pas été pris en considération même si le risque relatif de CCR métachrone est différent chez la femme et chez l'homme et respectivement égal à 1,3 (1,0-1,6) avant 65 ans et à 2,3 (1,8-2,9) chez l'homme avant 60 ans.

Conclusions

Devant la multitude des recommandations et leur caractère évolutif, il est important de souligner les changements apportés par la révision en 2004 de la RPC endoscopie digestive basse.

Chez le sujet à risque moyen présentant des symptômes digestifs, elle a repris la recommandation en fonction de l'âge (après 50 ans) mais elle a introduit la notion chez le sujet avant 50 ans de résistance au traitement symptomatique. Concernant la rectorragie, alors que l'hémorragie basse d'origine hémorroïdaire était un diagnostic d'élimination et qu'il était nécessaire d'exclure une autre cause avant un traitement par hémorroïdectomie, la RPC de 2004 a clairement séparé le cadre de la rectorragie aiguë de la rectorragie chronique et celle chronique rouge foncé de la rectorragie rouge vif en prenant comme critère principal l'âge de survenue avant ou après 50 ans. Il est clair que l'exploration après 50 ans va révéler un certain nombre de lésions auxquelles la rectorragie ne pourra pas être imputée ; ce choix a été cependant réalisé en raison du taux de faux négatif que l'on peut accepter au cours d'une consultation auprès du gastroentérologue sans fausser la relation médecins-patients.



Chez le sujet à risque élevé, la présence d'un antécédent familial au premier degré d'adénome fait rentrer le patient dans cette catégorie nécessitant un dépistage et une surveillance endoscopique. En cas d'antécédent personnel d'adénome, le délai et le rythme du suivi ont été clairement séparés pour deux types d'adénomes. L'espacement du contrôle par coloscopie totale après deux coloscopies de contrôle normales séparées de 5 ans invite à recommander deux rythmes : t0, t5, t10 et t20 ans pour les premiers et t0, t3, t8, t13 et t23 ans pour les seconds.

Le premier contrôle par coloscopie totale en cas d'antécédent personnel de CCR a été retardé à 2-3 ans à condition que la coloscopie pré-opératoire soit de bonne qualité et complète. Enfin, le sujet atteint d'acromégalie entre dans la catégorie des sujets à risque élevé de CCR.

Concernant les patients à risque très élevé de CCR, les changements concernent le dépistage par coloscopie totale

chez les membres de famille atteints de PAF atténuée, le maintien d'un rythme de contrôle endoscopique identique à la recherche de lésion métachrone après chirurgie d'exérèse pour une tumeur colorectale dans le cadre d'un syndrome HNPCC et l'intégration dans ce groupe des sujets et des membres de la famille porteurs d'une mutation incriminée dans les autres polyposes (gène MYH).

Enfin, en cas d'adénome transformé, l'intégration de la classification de Vienne vise à homogénéiser nos conduites en stratifiant la conduite sur la classe 4 ou 5 de la classification et le caractère complet ou incomplet de l'exérèse endoscopique.

Cette actualisation de la RPC en 2004 laisse naturellement un certain nombre d'interrogations qu'il convient de souligner et pour lesquelles il est souhaitable d'obtenir des arguments pour préciser la conduite à tenir. Il s'agit en particulier du dépistage et de la surveillance des patients présentant un

antécédent familial de CCR et surtout d'adénome après 60 ans chez le cas index. L'espacement après deux endoscopies normales est-il suffisant ou trop éloigné ? La surveillance d'un rectum après colectomie totale doit-il se faire à la même fréquence qu'après colectomie segmentaire en cas de CCR chez un sujet atteint de syndrome HNPCC ? Quel rythme de surveillance appliquer au patient atteint d'une polypose avec adénome ne relevant pas de mutation du gène APC ? Quelle surveillance endoscopique appliquer aux adénomes de la classe 5 de la classification de Vienne rééséqués par mucosectomie en fonction du nombre de critères de sécurité présent ou absent ?

RÉFÉRENCE

WWW.ANAES.fr RPC endoscopie digestive basse parue en juin 2004.