



HAL
open science

Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales et Cancer colorectal : facteurs de risque et résultats ontologiques à long terme

Antoine Thicoïpé

► **To cite this version:**

Antoine Thicoïpé. Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales et Cancer colorectal : facteurs de risque et résultats ontologiques à long terme. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01245784

HAL Id: dumas-01245784

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01245784>

Submitted on 17 Dec 2015

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
UFR des sciences médicales

Année 2015

Thèse n° 3155

Thèse pour l'obtention du
Diplôme d'état de docteur en médecine

Présentée et soutenue publiquement

Le 16/10/2015 à Bordeaux

Par Antoine THICOÏPE

Né le 09/01/1987 à Bordeaux

<p>MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES ET CANCER COLORECTAL : FACTEURS DE RISQUE ET RESULTATS ONCOLOGIQUES A LONG TERME ETUDE MONOCENTRIQUE 2004-2014</p>
--

Directeur de thèse

Monsieur le docteur Quentin DENOST

Rapporteur

Monsieur le professeur Eddy COTTE

Jury

Monsieur le professeur David LAHARIE	Président
Monsieur le professeur Christophe LAURENT	Juge
Monsieur le professeur Eric RULLIER	Juge
Monsieur le docteur Edouard CHABRUN	Juge
Monsieur le docteur Denis SMITH	Juge
Monsieur le docteur Quentin DENOST	Juge

REMERCIEMENTS

A notre président de jury,

Monsieur le professeur David LAHARIE

Professeur des universités, praticien hospitalier, docteur en sciences biologiques.
Secrétaire du Groupe d'Etude Thérapeutique sur les Affections Inflammatoires du tube Digestif

Vous nous faites l'honneur de juger ce travail et d'accepter d'en présider le jury. Votre rigueur, votre investissement professionnel et votre connaissance des maladies inflammatoires chroniques intestinales sont immenses et vous ont permis de structurer toute la filière de soins dédiée aux MICI sur Bordeaux et en Aquitaine. Soyez assurés de notre reconnaissance et de notre admiration.

A notre juge,

Monsieur le professeur Christophe LAURENT

Professeur de chirurgie viscérale et digestive, praticien hospitalier, docteur en sciences biologiques. Chef de pôle des maladies digestives du CHU de Bordeaux

Vous transmettez quotidiennement votre dynamisme et votre expérience, au bloc opératoire ou ailleurs. Votre dextérité chirurgicale est un exemple, en donnant l'apparence de la simplicité. Votre disponibilité et vos conseils sont précieux. Soyez assurés de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le professeur Eric RULLIER

Professeur de chirurgie générale, praticien hospitalier. Chef de service de chirurgie digestive et transplantation hépatique du CHU de Bordeaux

Vous nous faites l'honneur de juger notre travail. Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre savoir-faire, de votre jugement, de votre expérience clinique et opératoire, particulièrement en coelioscopie. Vous nous transmettez également votre intérêt pour l'innovation chirurgicale et la recherche clinique. Votre rigueur et l'ardeur de votre engagement professionnel sont un exemple qui a façonné notre culture chirurgicale et imprégnera notre pratique future. Soyez assurés de notre reconnaissance et de notre admiration.

A notre juge,

Monsieur le docteur Denis SMITH

Docteur en médecine, praticien hospitalier.

Votre implication dans le domaine de la cancérologie, notamment colorectale fait de vous une référence dans ce domaine et rend indispensable votre présence dans ce jury. Nous avons pu estimer la justesse vos décisions au cours de nombreuses concertations pluridisciplinaires, mais aussi apprécier vos qualités humaines. Soyez assurés de notre profond respect.

A notre juge,

Monsieur le docteur Edouard CHABRUN

Docteur en médecine, praticien hospitalier

Nous avons pu admirer tes prouesses dans la pratique de l'endoscopie, jusqu'à des situations cliniques proches de l'atavisme chirurgical, mais aussi l'étendue de tes qualités humaines et professionnelles. Nous espérons encore avoir de nombreuses occasions de collaborer. Sois assuré de notre respect et de notre gratitude.

A notre juge et directeur de thèse,

Monsieur le docteur Quentin DENOST

Docteur en médecine, chef de clinique-assistant des hôpitaux, docteur en sciences biologiques

Ta sérénité dans l'exercice de la chirurgie est un exemple, de même que ton esprit de synthèse. Ton accompagnement dans ce travail a été constant malgré les contraintes géographiques et temporelles. Sois assuré de mon profond respect.

A notre rapporteur,

Monsieur le professeur Eddy COTTE

Professeur de chirurgie générale, praticien hospitalier, docteur en sciences biologiques, Secrétaire général du groupe Getaid-chirurgie

Vous nous faites l'honneur de rapporter et critiquer ce travail. Votre expertise à la fois en chirurgie oncologique colorectale, notamment dans la prise en charge des carcinomes péritonéaux, et en chirurgie des MICI est reconnue et appréciée au travers de vos publications et conférences. Soyez assurés de notre profonde reconnaissance.

A l'ensemble des professionnels auprès de qui j'ai eu le plaisir d'apprendre et travailler au long de ma formation :

A l'ensemble des médecins ayant contribué à ma formation initiale et mes années d'externat, notamment le Pr Maité Longy-Boursier et le Pr Gérard Janvier, dans les services desquels j'ai pu découvrir la chirurgie digestive et la cancérologie au début de ma formation et y déterminer une voie à suivre, le Dr Pierre Cabanié et l'équipe de chirurgie gynécologique de la clinique Bordeaux-Nord pour leur « initiation » chirurgicale.

A l'équipe de chirurgie viscérale du centre hospitalier de Périgueux : Dr Stéphane Loze, Dr Jean-François Pichon, Dr Daniel Bercovici, Dr Matthieu Scheffler, m'ayant permis de découvrir l'univers de la chirurgie viscérale. J'espère continuer à travailler et me former à vos côtés.

A l'équipe de chirurgie orthopédique et traumatologie du centre hospitalier de Pau : Dr Eric Hammel, Dr Henri Duraffour, Dr André Seguet, Dr Igor Benezis, Dr Gilles Mouret, Dr Maxime Laporte. Même si je ne pratiquerai pas votre spécialité, j'ai pu m'épanouir dans votre service et en rapporter quelques très bons souvenirs.

A l'équipe de chirurgie viscérale, urologique, thoracique et vasculaire du centre hospitalier de Bayonne : Dr Renaud Gontier, Dr Florence Mazères, Dr Jean-pierre Guichandut, Dr Habib Taoufik, Dr Laurent Mascle, Dr Antoine Douard, Dr Yann Lammertin, Dr Benjamin Chevalier, Dr Karine Gavina, Dr Ute Duranteau, aux équipes infirmières et secrétaires de chirurgie A2, C2 et du bloc opératoire. Malgré un exercice multidisciplinaire, vous recherchez le haut-niveau avec une exigence permanente, ces quelques mois passés avec vous ont été particulièrement formateurs, et j'espère que nous aurons à nouveau l'occasion de collaborer.

Au service de chirurgie digestive et endocrinienne de la Maison du Haut-Levêque : Dr Tristan Wagner, Dr Jean-Charles Vignal, Dr Laura Etchehoury, Dr Sébastien Murcia, Pr Denis Collet, aux équipes infirmières et au secrétariat, notamment Catherine Capet pour son aide dans la réalisation de ce travail. Ce semestre fut riche d'enseignements et j'espère poursuivre dans cette voie.

A l'équipe du service de chirurgie vasculaire et digestive de l'hôpital Pellegrin : Dr Vincent Dubuisson (pour ton engagement permanent et tes phrases clés au service du patient), Dr Gérard Sassoust (parce que la chirurgie amène toujours à évoquer autre chose), Dr Xavier Bérard, Dr Anaëlle David, Dr Jérémie Chayet, Dr Julien Morin, Dr Dorothée Trombert, Dr

Vincenzo Brizzi, Pr Eric Ducasse, Pr Dominique Midy. Votre activité, malgré sa diversité, réussit à concilier savoir, savoir-faire, savoir-être et savoir-vivre. J'ai pu acquérir auprès de vous de nombreuses connaissances que je tacherai de mettre en pratique.

Aux différentes équipes médico-chirurgicales des groupes Digestif, Gyneco et Sarcomes de l'Institut Bergonié : Dr Grégoire Desolneux (pour ton enthousiasme si communicatif et une constante discussion « extra-chirurgicale »), Pr Serge Evrard (pour votre ouverture d'esprit au delà de la seule chirurgie viscérale et votre constante recherche de la nouveauté), Pr Emmanuel Bussièrès, Dr Eberhard Stocklè (parce que ta rigueur et ta patience sont incroyables, et parce qu'une intervention réussie se reconnaît à des photos), Dr Jeremy Vara, Dr Noémie Baget, Dr Mathilde Doublier, Dr Frédéric Guyon, Dr Marion Fournier, Dr Christine Tunon de Lara, Dr Xavier Carrat, Pr Dominique Béchade (pour votre patience et vos explications), Dr Marianne Fonck (parce qu'avec une certaine intuition, on peut exercer une médecine « à la carte »), Dr Yves Becouarn, Dr Nathalie Le Gall, Dr Delphine Garbay, Dr Anne Floquet, à l'équipe d'anesthésie et aux équipes infirmières des 1^{er}, 2^{ème} et 5^{ème} étages, du bloc opératoire et des endoscopies. Cette découverte du monde particulier de la lutte contre le cancer a compté et comptera beaucoup dans mon parcours professionnel. J'espère poursuivre cet esprit transdisciplinaire et humaniste qui ne peut qu'optimiser ma pratique chirurgicale.

Au service de chirurgie viscérale de l'hôpital Saint-André : Dr Mathieu Martenot (ta conscience professionnelle et ta détermination sont pour moi un exemple), Dr Jean-Christophe Gineste, Pr Jean Saric (votre expérience et vos enseignements sont un modèle et je suis heureux d'en avoir bénéficié), Dr Laurence Quintane, Dr Vincent Blondeau. Aux équipes paramédicales des unités 10, 12 et 18 et du bloc AB: Flora, Joëlle, Frédérique, Anabelle, Delphine, Perrine, Ombeline, et les autres... qui m'ont accompagné et soutenu dans chacun de mes semestres successifs. A l'équipe de recherche clinique : Maylis, Stéphanie et Hélène, et au secrétariat : Linda, Adeline, Pascale, Florence pour leur aide précieuse, durant mes semestres d'internat et dans la réalisation de ce travail. Aux anesthésistes et à l'équipe de l'unité 11, parce qu'on ne peut pas être chirurgien seul. Vous avez été la maison mère de ma formation pour acquérir les règles de la pratique et de la réflexion chirurgicale. J'espère poursuivre encore cet apprentissage et cette formation permanente.

A mes différents co-internes avec qui j'ai pu partager mes nombreux doutes : de chirurgie digestive : Etienne Buscail, Charline Bonheme, Arnaud Pontailler, Bertrand Célérier, Hélène Gersen, Joanna Zemour, Magali Cabau, Romain Didaitter, Fleur Plumereau, Sophie Martelotto, Vincent Launay, Olivier Degrandi, Louis Darce, Jean-Philippe Adam, Pauline Jaffrezic, Mathieu Miguet, Axel Kraentzler... ou d'ailleurs : Jean-maxime Alet, Tiphaine Menez, Marie Stahl, Adèle Dessaint, Cécile Bardy, Pascaline Quincy, Caroline Caradu, Julie Brouillet, Aurélie Cluzeaud, Jeremy Fabre, Vincent Comat, Gratianne Cognet, Laure Terme, Laure de Rosamel, Olivia Martin, Adeline Guillaume. Aux différents autres « futurs confrères », hépato-gastro-entérologues, oncologues, endocrinologues, urgentistes et anesthésistes-réanimateurs, que j'ai côtoyé quotidiennement durant ces cinq années d'internat.

A mes amis, déjà médecins ou « en devenir » ... et aux autres !

Noémie et Sylvain, Bérénice et Jean-baptiste, Thibaut C, Amandine et Pierre B, et les autres : peut-être recréerons-nous une nouvelle « concertation » pluridisciplinaire au P66.

Geoffroy et Laure, Pierre-jean, Kevin, Pierre C et Pauline, Clémence et Pierre D, Marion, Ludivine, Marie B, Camille R, Sophie, Marie D, Mélanie B, Thibaut V, Raphaël, etc. Nos études respectives nous ont orienté vers des chemins différents, nous nous retrouverons.

Elise et Guillaume, Stéphanie et Pierre-michel, Lemy et Justin, Magalie et Robin, Pierre-Louis et Chris, Alexandre D, Cécile et Geoffroy, Marion L ... votre rencontre est plus tardive mais tout aussi durable. Nous resterons en contact, même après votre dispersion géographique.

A ma famille,

Michel et Laurence, sans qui je ne serais évidemment pas là, pour leur soutien inconditionnel. J'espère que par ce travail – et au delà – vous serez fiers de moi.

Julien, Paul, Anne-marie pour votre présence constante.

Hugues, Xavier, Jacques-Henri, Noëlle et Jean-Pierre qui m'ont montré un deuxième exemple de la famille.

Claire, pour aller demain dans la même direction.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS	2
TABLE DES MATIERES	8
INTRODUCTION	11
1 CONTEXTE	12
1.1 EPIDEMIOLOGIE	12
1.2 MECANISMES	13
1.2.1 <i>Par instabilité microsatellitaire</i> :	13
1.2.2 <i>Par l'intervention du stress oxydatif</i> :	14
1.2.3 <i>Par des mutations spécifiques</i> :	14
1.2.4 <i>Par l'intervention du système immunitaire antitumoral</i> :	15
1.2.5 <i>Autres mécanismes potentiels</i> :	16
1.2.6 <i>Dysplasie et états précancéreux</i>	16
1.3 FACTEURS DE RISQUE POTENTIELS DE DEGENERESCENCE	17
1.3.1 <i>Evolution « naturelle » de la maladie</i>	17
1.3.1.1 Type de maladie	17
1.3.1.2 Evolution temporelle	18
1.3.1.3 Sévérité de la maladie	18
1.3.1.3.1 Inflammation, fréquence et gravité des poussées	18
1.3.1.3.2 Etendue	19
1.3.1.3.3 Localisation :	19
1.3.1.3.4 Phénotype sténosant / fistulisant	19
1.3.1.3.5 Atteinte valvulaire iléo-colique :	20
1.3.2 <i>Terrain génétique et familial</i>	20
1.3.3 <i>Comorbidités</i>	21
1.3.3.1 Cholangite sclérosante primitive	21
1.3.3.2 Autres maladies inflammatoires / métaboliques	21
1.3.4 <i>Environnement et mode de vie</i>	22
1.3.5 <i>Médicaments</i>	22
1.3.5.1 Rationnel :	22
1.3.5.2 Salicylés :	23
1.3.5.3 Immunosuppresseurs :	23
1.3.5.4 Anti-TNF :	24
1.3.5.5 Autres traitements :	24
1.4 CARACTERISTIQUES CLINIQUES	24
1.4.1 <i>Multifocalité</i>	25
1.4.2 <i>Cancer sur intestin exclu</i>	25
1.4.3 <i>Atteinte ano-rectale</i>	25
1.5 DEPISTAGE	26
1.5.1 <i>Endoscopie conventionnelle</i>	26
1.5.2 <i>Evolutions</i>	26
1.5.3 <i>Alternatives</i>	27
1.5.4 <i>Recommandations pour le dépistage</i>	27
1.5.5 <i>Prise en charge de la dysplasie et du CCR</i> :	28
1.6 PRONOSTIC	29
1.6.1 <i>Survie</i>	29
1.6.2 <i>Récidive</i>	30
1.6.3 <i>Facteurs pronostiques</i>	30
1.7 TRAITEMENTS SPECIFIQUES CCR/MICI	30
1.7.1 <i>Médicaux</i>	30
1.7.1.1 Radiothérapie	31
1.7.1.2 Chimiothérapie anticancéreuse	31
1.7.2 <i>Chirurgicaux</i>	32
1.7.2.1 Exérèse oncologique ?	32
1.7.2.2 Totalisation de la colectomie ?	32

1.7.2.3	Rétablissement de continuité digestive ?	33
2	OBJECTIFS	35
2.1	OBJECTIF PRINCIPAL	35
2.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	35
3	PATIENTS ET METHODES	36
3.1	TYPE D'ETUDE.....	36
3.2	POPULATION.....	36
3.3	DONNEES.....	38
3.3.1	<i>Recueil des données</i>	38
3.3.2	<i>Définitions</i>	38
3.3.2.1	Bilan	38
3.3.2.1.1	Endoscopie :	38
3.3.2.1.2	Imagerie :	38
3.3.2.2	Chirurgie :	39
3.3.2.3	Autres définitions.....	40
3.3.2.3.1	Diagnostic :.....	40
3.3.2.3.2	Inflammation et type histologique :	40
3.3.2.3.3	Traitements :	40
3.3.2.3.4	Morbimortalité.....	41
3.3.2.3.5	Suivi:	41
3.3.2.3.6	Récidive :	42
3.4	CRITERES DE JUGEMENT.....	42
3.4.1	<i>Critère de jugement principal</i>	42
3.4.2	<i>Critères de jugement secondaires</i>	43
3.5	ANALYSE STATISTIQUE	43
3.5.1.1	Descriptive	43
3.5.1.2	Analytique	43
4	RESULTATS	45
4.1	POPULATION D'ETUDE : ANALYSE DESCRIPTIVE.....	45
4.1.1	<i>Caractéristiques des patients opérés pour MICI (Cohortes A et B)</i>	45
4.1.1.1	Caractéristiques de la MICI	45
4.1.1.1.1	Diagnostic.....	45
4.1.1.1.2	Bilan préopératoire.....	46
4.1.1.1.3	Traitements	46
4.1.1.2	Caractéristiques chirurgicales.....	47
4.1.2	<i>Caractéristiques du CCR sur MICI (Cohorte B)</i>	51
4.1.2.1	Prévalence.....	51
4.1.2.2	Caractéristiques de la MICI	52
4.1.2.3	Topographie	52
4.1.2.4	Anatomopathologie	53
4.1.2.5	Aspects endoscopiques.....	53
4.1.2.6	Aspects iconographiques	54
4.1.2.7	Traitements des cancers sur MICI	55
4.1.2.7.1	Chirurgie des cancers sur MICI	55
4.1.2.7.2	Traitements médicaux.....	56
4.1.2.8	Suivi.....	56
4.1.3	<i>Caractéristiques des patients témoins avec CCR sporadique (Cohorte C)</i>	57
4.1.3.1	Caractéristiques démographiques.....	57
4.1.3.2	Caractéristiques tumorales.....	58
4.1.3.3	Caractéristiques chirurgicales.....	58
4.2	FACTEURS DE RISQUE DE DEGENERESCENCE DES MICI COLIQUES (COHORTES A ET B)	60
4.3	PRONOSTIC ET SURVIE DU CCR-MICI (COHORTES B ET C)	64
4.3.1	<i>Comparabilité des groupes</i>	64
4.3.1.1	Caractéristiques démographiques.....	64
4.3.1.2	Caractéristiques tumorales.....	65
4.3.1.3	Caractéristiques chirurgicales.....	66
4.3.1.4	Suites post-opératoires.....	67
4.3.2	<i>Suivi</i>	68
4.3.3	<i>Survies globale et sans récurrence</i>	69

5	DISCUSSION.....	71
5.1	POPULATION D'ETUDE.....	71
5.2	CARACTERISTIQUES DU CCR-MICI	72
5.3	RISQUE DE DEGENERESCENCE.....	74
	5.3.1 Populations comparées	74
	5.3.2 Cholangite sclérosante primitive.....	75
	5.3.3 Symptomatologie extra-digestive	75
	5.3.4 Absence d'activité clinique / endoscopique	75
	5.3.5 Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs.....	76
	5.3.6 Etendue de la maladie inflammatoire	76
	5.3.7 Résection colorectale antérieure.....	77
	5.3.8 Autres facteurs de risque potentiels.....	77
	5.3.9 Evaluation globale du risque de dégénérescence	78
5.4	PRONOSTIC	80
	5.4.1 Survie globale	80
	5.4.2 Facteurs pronostiques.....	81
5.5	LIMITES DE L'ETUDE :	83
	5.5.1 Caractère rétrospectif.....	83
	5.5.2 Caractère unicentrique.....	83
	5.5.3 Sélection des patients	84
	5.5.4 Durée d'étude	85
	CONCLUSION	87
	BIBLIOGRAPHIE.....	88
	ANNEXES	103
	<i>Liste des tableaux</i>	<i>103</i>
	<i>Liste des figures</i>	<i>104</i>
	LISTE D'ABREVIATIONS	105
	FICHE DE RECUEIL DE DONNEES	106
	CLASSIFICATION DE DINDO-CLAVIEN	108
	SERMENT D'HIPPOCRATE	109
	ABSTRACT	110
	RESUME	111

INTRODUCTION

Décrites dès le début du siècle dernier par le médecin américain Burrill Crohn comme des entités indépendantes, les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI) sont des pathologies digestives chroniques, fréquentes et potentiellement graves. (1) (2) (3)

L'évolution naturelle de ces pathologies, caractérisées par une inflammation chronique d'étiologie multifactorielle : génétique, dysimmunitaire et environnementale, est marquée notamment par une symptomatologie digestive : sténoses et/ou fistules, et extra-digestive, permettant de décrire différents phénotypes évolutifs. (4) (5) (6) (7) (8) (9)

Parmi les autres complications potentielles, la dégénérescence carcinomateuse, bien que rare, constitue un problème à la fois diagnostique et thérapeutique. Si cette évolution semble évitable par un suivi endoscopique et des explorations radiologiques, des diagnostics fortuits restent possibles, y compris à des stades avancés. (10) (11) Possiblement induite par l'inflammation, elle pourrait présenter des caractéristiques oncogénétiques, anatomopathologiques et pronostiques particulières. (12) (13) (14)

La prise en charge de cette dégénérescence est ainsi source de difficultés, à la fois dans son diagnostic, dans l'évaluation individuelle du pronostic qui lui est associé, et également dans la stratégie thérapeutique, notamment chirurgicale.

1 CONTEXTE

1.1 Epidémiologie

Même s'il est le cancer associé le plus fréquemment aux MICI, le cancer colorectal (CCR) reste, à la fois dans la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), relativement rare. Depuis 1928, de nombreux travaux ont tenté d'en évaluer le risque de survenue, avec une estimation entre 1,6% et 3 % à 15 ans, et jusqu'à 12,6% à 20 ans. (15) (16) (17) Ce risque semble ainsi considérablement accru, avec un ratio standardisé de 5,7 par rapport à la population générale. (18)

Des études récentes ont été réalisées sur de larges cohortes de population permettant d'estimer plus précisément le risque de dégénérescence des MICI. Ainsi, Bernstein, et al. rapportaient en 2001 une élévation du risque de survenue de CCR avec un ratio par rapport à la population générale de 2,7 pour le cancer colique et 1,9 pour le cancer rectal chez les patients présentant une RCH. (19) Ce risque semblait également augmenté chez les patients atteints d'une maladie de Crohn, estimé à 2,5% à 20 ans et 7,6% à 30 ans. (20) D'autres équipes ont confirmé ce surrisque (21) (22) (23), avec une incidence plus ou moins importante selon de multiples facteurs : localisation géographique, mode de vie, caractéristiques cliniques de la MICI, etc. (24) (25) (26)

En France, Peyrin-Biroulet, et al. ont rapporté une proportion de 0,1% de patients atteints de MICI parmi une large cohorte régionale de 19451 patients atteints de CCR. (27) Ces résultats ont été renforcés par la publication d'une cohorte française, Cesame, de 19000 patients atteints de MICI, dans laquelle les auteurs rapportaient 34 cas de CCR, soit 0,2%, confirmant la faible prévalence de cette situation clinique. (28)

Ces résultats ont pu être confirmés par plusieurs méta-analyses internationales : Eaden, et al. ont ainsi retrouvé sur 116 études chez des patients atteints de RCH une prévalence du CCR de 3,7%, et une incidence de 0,3%. Le risque cumulé était de 2% à 10 ans, 8% à 2 ans et 18% à 30 ans d'évolution de la MICI. (29) Ceci a également été retrouvé dans la maladie de Crohn avec atteinte colique, avec un risque relatif de survenue de 2,6. (30) (31)

Bien que les caractéristiques épidémiologiques de la survenue de CCR sur MICI restent difficiles à estimer du fait de nombreux biais et de variations géographiques et temporelles (32) (33) (34), la dégénérescence, avec une prévalence inférieure à 5%, pourrait être responsable de 10% des décès des patients présentant une MICI. (35)

1.2 Mécanismes

La survenue de CCR sur MICI, du fait de l'existence d'une inflammation chronique et de caractéristiques épidémiologiques propres, soulève, en parallèle des processus usuels d'oncogénèse, et de la classique séquence adénome/polype-cancer colorectal, l'hypothèse de mécanismes de carcinogénèse spécifiques. (36) (37)

1.2.1 Par instabilité microsatellitaire :

Une plus grande fréquence des mutations du système MSI a été retrouvée dans plusieurs travaux sur des biopsies coliques de patients présentant une MICI dégénérée (67% vs 25% de statut MSI+). (38) (39) En outre, le profil des anomalies retrouvées semble différent de celui de tumeurs sporadiques. (40)

1.2.2 Par l'intervention du stress oxydatif :

Une augmentation du stress oxydatif a été retrouvée dans les CCR associés aux MICI, avec un rôle pléiotrope dans l'initiation et la progression de ces tumeurs, celui-ci ayant potentiellement un impact tant au niveau cellulaire que moléculaire : augmentation des espèces oxydantes produites par la réaction inflammatoire, interactions entre voies de signalisation liées à l'inflammation et à la multiplication cellulaire, facilitation d'altérations génétiques promotrices. (41) L'acide 5-amino-salicylique (5-ASA) et d'autres anti-inflammatoires pourraient avoir un effet anti-carcinogène par interaction avec ces mécanismes oxydatifs. (42)

1.2.3 Par des mutations spécifiques :

Ces mutations sont souvent « conductrices » et activent des voies de transduction « croisées » entre inflammation et division cellulaire.

Les altérations de P53 peuvent entrer en jeu dans les mécanismes de carcinogénèse : dans un travail récent, 87,5% des patients avec une hyperexpression tissulaire de p53 présentaient une dysplasie ou un cancer contre 17% des témoins. (43)

Les mutations d'APC sont également retrouvées mais ne semblent pas spécifiquement impliquées dans la carcinogénèse du CCR-MICI : un seul cas a été observé lors d'un travail sur 30 CCR survenant sur MICI (3%) versus 26% des 42 CCRS-témoins. (44)

La voie Ras semble également impliquée dans les CCR associés aux MICI : lors de l'étude de pièces opératoires de 6 CCR survenant sur MC, des anomalies de p53 ont été identifiées dans 6 cas sur 6, d'APC dans 2 cas sur 6 et de Kras dans 3 cas sur 6 (50%) à la fois

dans la région tumorale et en zone saine, suggérant une implication parallèle de ces 3 mécanismes dans la carcinogénèse. (45) La perte de P53 est ainsi généralement précoce, les mutations d'APC plus tardives et moins fréquentes que pour le CCRS. (46)

1.2.4 Par l'intervention du système immunitaire antitumoral :

Les mécanismes impliquant l'immunité anti-tumorale sont probablement multiples, impliquant à la fois l'induction par le biais de l'immuno-surveillance tumorale et la progression tumorale du fait d'une immuno-édition différente.

Les modifications du microbiote et de la stimulation antigénique entraînent des interactions spécifiques avec l'immunité innée. L'implication du microbiote peut passer par la production d'espèces pro- ou anti-carcinogènes, ainsi la production locale de butyrate a pu être évoquée comme facteur antiprolifératif. (47) Ces modifications du microbiote dérégulent la réponse immunitaire digestive, par exemple par l'intermédiaire de NOD2/CARD15, entraînant une inhibition de la réponse immunitaire antitumorale locale. (48)

Au niveau de la reconnaissance antigénique, l'inhibition du TLR-4 par un anticorps spécifique dans des études murines réduit la survenue de polypes et de CCR. De plus, l'analyse anatomopathologique de biopsies de patients porteurs de MICI retrouve une corrélation entre l'expression du TLR-4 et la survenue de CCR (92%), dysplasie de haut-grade (78%), bas-grade (53%) et l'absence de dysplasie (21%), suggérant l'influence de ce mécanisme dans la cancérogénèse liée aux MICI. (49)

Des mécanismes liés à la transduction semblent également entrer en jeu dans la survenue du CCR associé aux MICI : une hyperexpression de l'IL21 a été retrouvée sur des biopsies de patients successifs, avec une implication confirmée par des travaux sur des modèles murins. (50) De manière comparable, l'implication d'autres effecteurs comme l'IL6,

STAT3, Smad7 ou l'IL23 a pu être étudiée avec la fréquente survenue d'un déséquilibre de la réponse immunitaire : Th1 plus importante, Th17 moindre, faisant suspecter leur rôle dans la dérégulation immunitaire anti-tumorale. (51) (52) (53)

1.2.5 Autres mécanismes potentiels :

Des mécanismes d'instabilité chromosomique et des télomères ont également été évoqués comme pouvant participer à la dégénérescence des MICI, de même que la méthylation CpG ou encore des altérations des mécanismes d'apoptose. (32) (54)

Ainsi, de multiples voies de carcinogénèse sont mises en jeu à la fois au niveau de la cellule épithéliale colique, du stroma adjacent, de la microvascularisation, et de la réponse immunitaire anti-bactérienne et anti-tumorale. Ceci est d'autant plus complexe que s'associent ensemble plusieurs mécanismes distincts : indépendants et liés à l'inflammation. (55) Ces phénomènes s'entrecroisent avec la machinerie cellulaire de l'inflammation, en faisant un modèle d'étude particulier de carcinogénèse. (56)

Quoique encore mal comprise, cette carcinogénèse est probablement à l'origine d'une biologie tumorale différente et d'un comportement tumoral (localisation, évolution locale et métastatique, facteurs de risques et pronostic) particulier malgré des formes anatomopathologiques proches du CCR sporadique. (12) (57)

1.2.6 Dysplasie et états précancéreux

Tous ces mécanismes moléculaires, connus ou non, induisent macroscopiquement une évolution progressive selon une séquence dysplasie-cancer, différente de la séquence classique adénome-cancer. (58)

La dysplasie définit un ensemble de modifications cytologiques et histologiques épithéliales précédant le développement d'un adénocarcinome. Différents stades de dysplasie avec anomalies anatomopathologiques de sévérité croissante ont pu être décrits par Ridell : dysplasie absente, indéfinie ou positive de bas et haut-grade. (59) Ce diagnostic de dysplasie est néanmoins difficile avec un continuum anatomopathologique des aspects de bas-grade, haut-grade puis de carcinome invasif rendant cette classification subjective. (60) (61)

Cette séquence dysplasie-cancer et l'existence de facteurs de risque anatomopathologiques permettent un dépistage basé sur la mise en évidence et le traitement de la dysplasie, bien avant le stade de cancer invasif. De plus, des lésions macroscopiques caractéristiques sont fortement associées à la dysplasie : lésion plane atypique, ou surélevée (Dysplasia-Associated Lesion or Mass – DALM), facilitant sa reconnaissance en endoscopie et permettant des biopsies ciblées, même si cette identification reste imparfaite. (62) (63)

1.3 Facteurs de risque potentiels de dégénérescence

1.3.1 Evolution « naturelle » de la maladie

1.3.1.1 Type de maladie

Le risque de dégénérescence est similaire entre MC et RCH : chez des patients opérés pour MICI colique ou rectale, la survenue de CCR ne diffère pas selon le type de maladie. Néanmoins, le pronostic du CCR survenant sur MC semble plus péjoratif. (64) (65)

1.3.1.2 Evolution temporelle

La durée d'évolution de la MICI est probablement un facteur important : une étude récente reprenant 67 CCR survenant sur MICI rapporte une durée médiane d'évolution de 17 ans entre diagnostic de MICI et de CCR, suggérant que la dégénérescence intervient après une durée d'inflammation prolongée. (66) La plupart des études épidémiologiques sur le risque de CCR associé aux MICI retrouve une corrélation entre durée d'évolution et survenue de cancer, le risque étant particulièrement significatif au delà d'une période initiale de 8 à 10 ans d'évolution. (29)

L'âge au diagnostic a également été retrouvé dans plusieurs travaux, mais n'est pas nécessairement un facteur indépendant de la durée d'évolution étant donné la possibilité d'évolution asymptomatique prolongée avant le diagnostic clinique de MICI ou de CCR. (67)

1.3.1.3 Sévérité de la maladie

1.3.1.3.1 Inflammation, fréquence et gravité des poussées

L'intensité de l'inflammation muqueuse semble entrer en jeu dans la dégénérescence. Une étude a pu démontrer qu'une inflammation plus sévère, évaluée histologiquement par l'infiltrat en polynucléaires neutrophiles sur des biopsies de patients suivis pour MICI, était associée à un risque majoré de survenue de CCR (HR=4,7). (68) Ceci a également été retrouvé dans des travaux plus récents, avec des risques relatifs respectifs de 3 et 3,68. (69) (70)

L'inflammation a également été estimée par différents marqueurs, dont la vitesse de sédimentation (VS) et la protéine réactive au polysaccharide C (CRP) qui ont été proposés comme des facteurs de risque de survenue de CCR, suggérant un effet de l'intensité de l'inflammation, mesurable par ces marqueurs biologiques. (71)

1.3.1.3.2 Etendue

L'étendue anatomique entre également en jeu dans la dégénérescence. L'étude française Cesame, retrouvait une ancienneté de la MICI supérieure à 10 ans et une extension colique supérieure à 50 % comme facteurs de risque (SIR=7,0) de survenue de CCR. Le risque semble donc surtout élevé dans les atteintes pancoliques. (28) Au delà de la localisation digestive, une atteinte extra-intestinale pourrait témoigner de l'étendue et de la gravité de la maladie mais n'a pas été étudiée comme facteur de risque indépendant. (7)

1.3.1.3.3 Localisation :

La localisation anatomique pourrait également modifier le risque de CCR : des travaux retrouvaient un délai significativement plus court entre DBG et DHG ou CCR en cas d'atteinte distale sur le cadre colique (en aval de l'angle colique gauche – HR=5). De plus, la localisation tumorale semble corrélée avec localisation de l'inflammation, plus fréquente en aval de l'angle colique gauche. (72) (64)

1.3.1.3.4 Phénotype sténosant / fistulisant

L'existence d'une sténose colique pourrait être un marqueur indépendant de risque, avec une prévalence estimée à 4,4% de CCR sur les sténoses visibles en endoscopie, bien supérieure à celle retrouvée en l'absence de sténose. (SIR = 6,5). Une étude française a estimé ce chiffre à 3,5% de dysplasie et/ou CCR sur une sténose colique. La différence entre sténose inflammatoire, active ou non, témoin de l'activité de la MICI ou sténose tumorale, possiblement indépendante des phénomènes inflammatoires n'est cependant pas équivoque. (25) (73) (74) (75)

1.3.1.3.5 Atteinte valvulaire iléo-colique :

Une iléite dite « de reflux » est une entité marquée par l'atteinte inflammatoire de la dernière anse iléale, de physiopathologie mal définie possiblement liée à un reflux par incontinence de la valvule de Bauhin et/ou une extension de phénomènes inflammatoires locaux. Son existence propre est controversée mais elle a été rattachée à un risque majoré de CCR (OR=3,53) dans 2 études récentes. Néanmoins, il n'est pas évident qu'il s'agisse d'un mécanisme indépendant mais plutôt du simple reflet de l'extension en pancolite. (76) (77)

1.3.2 Terrain génétique et familial

Le sexe ne semble pas intervenir dans le risque de CCR. Un seul travail a retrouvé un risque de dégénérescence faiblement majoré dans le sexe masculin (RR 1,6) mais d'autres études n'ont pas confirmé cette hypothèse. (78)

L'influence de facteurs génétiques a été évoquée au cours des mécanismes de carcinogénèse, facteurs à la fois communs au développement des MICI et du CCR, à l'origine d'un risque familial majoré. Dans plusieurs travaux de méthodologies différentes, un antécédent familial de CCR était plus fréquemment retrouvé chez les patients présentant un CCR sur RCH avec un Hazard Ratio entre respectivement 2,33 et 3,4. (79) (80) Ce risque était encore plus élevé (RR=9,2) si l'antécédent était 1^{er} degré et survenait à un âge inférieur à 50 ans chez le cas index. (81)

1.3.3 Comorbidités

De nombreux antécédents médicaux ont été rattachés à une modification du risque de CCR chez les patients porteurs de MICI.

1.3.3.1 Cholangite sclérosante primitive

L'association d'une Cholangite Sclérosante Primitive (CSP) et d'une MICI constitue une association rare, mais à haut risque de dégénérescence. (82) Cette hypothèse résulte d'un travail ancien où une CSP était présente chez 28% des patients ayant développé une dysplasie ou un CCR contre 0% chez ceux présentant une MICI non dégénérée. (83) D'autres travaux ont précisé ce risque de dégénérescence, multiplié par 5 (HR=4,72) en cas d'association à une CSP. Le risque cumulé est ainsi de presque 25% de survenue de CCR à 10 ans du diagnostic de CSP associé à la MICI. (80) (84) Plusieurs méta-analyses récentes ont confirmé ces données. (85) (86) (87)

Sur un plan physiopathologique, les rôles respectifs d'une toxicité de la bile, directe sur l'épithélium colique ou indirecte en entraînant un déficit en folates par exemple, et d'une prédisposition génétique à l'association de CSP et MICI restent débattus. (88)

1.3.3.2 Autres maladies inflammatoires / métaboliques

D'autres pathologies, notamment inflammatoires, ont été incriminées dans la survenue de CCR : l'hyperhomocystéinémie présentait dans 2 travaux une prévalence significativement plus élevée chez les patients présentant une MICI que dans la population générale, et notamment chez ceux présentant une dégénérescence. (89) (90) Egalement, une carence en folates, possiblement liée à une cholestase dans la CSP, a également été proposée, sans véritable justification scientifique, comme facteur de risque de CCR associé aux MICI.

1.3.4 Environnement et mode de vie

Certains éléments environnementaux ont été mis en évidence comme facteurs de risque de survenue de CCR sporadiques : l'obésité, le tabagisme, l'alimentation carnée. (91)(92) (93) (94) Leur rôle sur le microbiote est connu mais, actuellement, aucune donnée bibliographique ne confirme leur rôle favorisant la survenue de CCR chez les patients présentant une MICI. (95)

1.3.5 Médicaments

Déjà reliées à une augmentation du risque néoplasique quelle qu'en soit la localisation, et notamment pour le lymphome et les cancers cutanés épithéliaux, différentes molécules utilisées dans la prise en charge des MICI ont été incriminées comme facteurs de risque ou de protection dans la survenue de CCR. (96) (97) (98)

1.3.5.1 Rationnel :

L'effet thérapeutique des traitements sur la MICI permet dans les cas de bonne réponse thérapeutique une cicatrisation muqueuse qui permet d'améliorer la détection, à la fois en endoscopie et en anatomopathologie des lésions suspectes, améliorant le dépistage des stades précancéreux, pouvant avoir pour effet de réduire la survenue de cancer invasif. De plus, la réduction globale de l'inflammation et des effets propres à chaque molécule pourraient être mis en jeu, avec des actions anti-inflammatoires et antiprolifératives ciblées. (99)

Néanmoins, le risque de retarder le recours à la chirurgie est réel, notamment en raison de l'efficacité clinique des immunosuppresseurs et des anti-TNF, avec rémission clinique prolongée mais inflammation infra-clinique persistante. (100)

1.3.5.2 *Salicylés :*

Plusieurs mécanismes physiopathologiques ont été évoqués, en particulier la modulation de la production de cytokines inflammatoires, l'inhibition de la cyclo-oxygénase, l'inhibition de la production de radicaux oxydatifs, de prostaglandines et leucotriènes. (101)

Une réduction du risque à long terme de cancer colorectal sporadique a été observée avec l'utilisation d'aspirine. (102) Par analogie, il a été recherché un éventuel effet protecteur des autres dérivés salicylés : cette réduction de risque (RR 0,38) a également été retrouvée avec la sulfasalazine (103), ainsi que pour le 5-ASA (RR 0,6). (104) L'utilisation de salicylés a également été retrouvée, sur une étude plus large, comme un facteur protecteur de la dégénérescence. (105)

D'autres travaux n'ont au contraire pas réussi à confirmer une telle différence, possiblement par manque de puissance ou utilisation d'une méthodologie différente. (106) (107) Concernant la durée de traitement, une étude américaine n'observait pas de différence entre 1 et 5 ans de traitement salicylé sur le risque de CCR. (108) Ainsi, l'effet d'un traitement salicylé sur le risque de CCR reste actuellement incertain.

1.3.5.3 *Immunosuppresseurs :*

Plusieurs études ont également été réalisées avec les immunosuppresseurs : l'exposition aux thiopurines a été retrouvée protectrice, à la fois pour l'azathioprine (AZA) (HR=0,28) et la 6-mercaptopurine (6MP), de la survenue de dysplasie de haut grade ou de cancer invasif. (28) (96) (70) Ceci est statistiquement confirmé par la réalisation d'une méta-analyse récente, bien que les mécanismes en cause ne soient pas explicités. (98)

1.3.5.4 Anti-TNF :

Les anti-TNF ont également été étudiés, avec ici-encore un risque théorique ambivalent : majoration de la survenue de cancers du fait de mécanismes propres, mais aussi réduction potentielle du cancer colorectal en minimisant l'inflammation.

Une méta-analyse sur 8 études ne retrouve pas d'effet significatif préventif sauf dans un sous-groupe traité à plus faibles doses, de faible effectif rendant l'interprétation de ce résultat difficile. (109) Une série américaine récente ne retrouve pas de différence de survenue de CCR chez les patients traités ou non par Infliximab (IFX). (110)

1.3.5.5 Autres traitements :

L'acide urso-désoxycholique a été proposé comme ayant un effet protecteur, mais une seule méta-analyse est actuellement disponible et ne retrouve pas d'association (OR 0,81) Son effet pourrait être limité aux patients présentant une association MICI-CSP. (111)

Au total, malgré des données discordantes, il existe un consensus considérant une possible réduction du risque par chimioprévention par 5-ASA dans la RCH et acide urso-désoxycholique dans la CSP. Il n'est pas recommandé actuellement l'utilisation des thiopurines pour un éventuel effet protecteur de survenue de CCR. (112)

1.4 Caractéristiques cliniques

Plusieurs caractéristiques cliniques particulières du CCR associé aux MICI ont été individualisées.

1.4.1 Multifocalité

Une fréquente multifocalité a été retrouvée, avec des localisations tumorales multiples sur le cadre colique, jusqu'à 21% des patients. (113) Une autre étude retrouve 10% de lésions synchrones, significativement plus fréquentes que pour les CCR sporadiques. (114)

1.4.2 Cancer sur intestin exclu

Des dégénérescences surviennent également sur segments digestifs exclus (moignon rectal, rectum restant, etc) nécessitant l'intégration de ces localisations potentielles dans les programmes de surveillance. Un travail ancien évaluait à 4,8% la prévalence du CCR sur rectum restant après colectomie totale. Ce risque serait encore plus important parmi les patients ayant bénéficié d'une colectomie antérieure pour CCR. (115) Néanmoins ces résultats ne sont pas retrouvés dans d'autres travaux plus récents, probablement du fait d'une meilleure surveillance. (116)

1.4.3 Atteinte ano-rectale

Des dégénérescences peuvent survenir au niveau de la jonction ano-rectale, possiblement en relation avec une inflammation chronique sur lésions ano-périnéales de MC : plusieurs cas de fistules « chroniques » dégénérées en adénocarcinome ont été rapportés, avec un pronostic péjoratif du fait d'un fréquent retard au diagnostic. (117) (118)

Des cancers primitifs ou des récurrences peuvent survenir après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale, tant sur l'anastomose que sur le réservoir. (119) Ce risque était significativement plus élevé si la coloproctectomie avait été indiquée pour CCR ou dysplasie. Néanmoins, ce risque reste faible, évalué à 1,5% dans un travail récent, et bien inférieur au risque théorique de dégénérescence avant chirurgie. (120)

1.5 Dépistage

1.5.1 Endoscopie conventionnelle

Avec une meilleure connaissance de la physiopathologie et des facteurs de risque de survenue du CCR sur MICI, plusieurs équipes ont proposé et évalué l'efficacité de différents protocoles de dépistage. (121) (122) (123) Ainsi, un dépistage endoscopique permet de détecter le CCR à un stade plus précoce avec un meilleur pronostic, mais l'observance à moyen et long-terme reste une limite et rien ne confirme une meilleure survie des patients surveillés. (124) (125) (126)

1.5.2 Evolutions

La chromo-endoscopie, permettant par la coloration d'améliorer la sensibilité de détection, notamment des lésions planes, est couramment utilisée : plusieurs travaux ont confirmé une meilleure détection des lésions en chromoendoscopie mais l'impact réel sur la positivité des biopsies réalisées reste discuté. (127) (128)

D'autres techniques plus récentes comme les colorations virtuelles : Narrow-Band-Imaging, l'endomicroscopie confocale... sont également utilisées mais manquent d'évaluation et ne sont pas encore de pratique courante. (129) (130)

Une individualisation du dépistage endoscopique a été proposée, permettant, en définissant des groupes de bas- et haut-risque grâce à différents facteurs cliniques, d'améliorer l'observance et la détection des lésions et d'augmenter les performances de cette stratégie. (131) (132)

1.5.3 Alternatives

Une stratégie de surveillance par radiologie et imagerie de coupe semble actuellement en échec : les lésions infiltrantes et planes sont difficilement mises en évidence et les lésions spécifiques de MICI peuvent engendrer de nombreux faux-positifs et négatifs. Ainsi, si les modalités d'imagerie sont clairement énoncées pour le suivi de lésions inflammatoires, l'intérêt d'un dépistage radiologique de la dégénérescence est nul. (133) (134) L'utilisation de la tomographie par émission de positons (TEP) ne semble pas montrer d'apport, la fixation identique de lésions inflammatoires et néoplasiques sur le même examen empêchant tout diagnostic. (135)

Des examens biologiques, notamment par la recherche de biomarqueurs pourraient présenter un avantage. La calprotectine fécale a été testée, confirmant son intérêt comme marqueur de l'inflammation muqueuse, sans retrouver de performances significatives pour le dépistage du CCR sur MICI. Il n'existe donc pas à l'heure actuelle de modalités biologiques de dépistage. (136)

1.5.4 Recommandations pour le dépistage

L'American Gastroenterological Association (AGA) recommande la réalisation d'une coloscopie de surveillance au maximum 8 ans après le début des symptômes de MICI, avec un intervalle entre 2 coloscopies entre 1 et 3 ans après 2 examens négatifs. (137)

L'European Crohn and Colitis Organisation (ECCO) préconise une coloscopie initiale 6 à 8 ans après le début des symptômes. Le rythme de la surveillance endoscopique dépend ensuite du profil de risque individuel de chaque patient : tous les 1 à 2 ans pour les cas à haut risque et tous les 3 à 4 ans pour les cas à bas risque. Chez les patients avec CSP, la surveillance doit être annuelle. Les formes rectales simples ne sont pas incluses dans cette surveillance. (112) (138) (139)

En France, la Société Française d'Endoscopie Digestive préconise également une stratégie basée sur le risque : la coloscopie initiale doit être programmée 6 à 8 ans après le début de la MICI, la périodicité des examens se situe entre 1 et 4 ans, basée sur un risque simplifié estimé par 4 facteurs (antécédents familiaux, étendue de la MICI, activité endoscopique sous traitement, sténoses ou pseudopolypes), avec une préparation colique optimale, une chromoendoscopie si réalisable et la pratique de biopsies étagées. (140) (141)

1.5.5 Prise en charge de la dysplasie et du CCR :

La Dysplasie de Bas Grade (DBG) mise en évidence en endoscopie doit faire l'objet d'une surveillance renforcée. Le Consensus ECCO recommande en présence de dysplasie une relecture par un second anatomopathologiste expert. Après confirmation du diagnostic histologique, les lésions en relief peuvent être traitées endoscopiquement, notamment par polypectomie. Le risque de CCR associé à la dysplasie de bas-grade n'est pas négligeable nécessitant une surveillance étroite au décours. Il n'y a pas actuellement de données suffisantes pour suggérer le bénéfice d'une colectomie pour les lésions planes résecables endoscopiquement. (112) (142) (143)

Si une Dysplasie de Haut Grade (DHG) est mise en évidence, le risque de dégénérescence en CCR étant important, il est généralement recommandé la réalisation d'une résection chirurgicale. Le consensus ECCO préconise une double lecture anatomopathologique de confirmation. Après confirmation de DHG, il est indiqué une colectomie, prophylactique de la survenue de CCR. Cette colectomie est de type « oncologique » avec résection monobloc et curage ganglionnaire, de même que lors d'un CCR avéré résecable. (112)

La mise en évidence d'une lésion typique de type DALM fait également discuter, pour des raisons identiques de haut risque de dégénérescence, l'indication d'une colectomie, y compris dans l'éventualité de biopsies non-dysplasiques. (112) (144) (145) (146)

Une colectomie prophylactique pourrait également être envisagée dans d'autres situations avant dégénérescence. Certains auteurs la discutent notamment chez les patients à haut-risque et/ou non-compliants aux programmes de dépistage, à mettre en balance avec le risque chirurgical. (21) (147) (148)

1.6 Pronostic

1.6.1 *Survie*

De nombreuses études ont colligé des patients présentant un CCR sur MICI, permettant l'étude de leur survie. Si initialement, la survie après diagnostic de CCR-MICI était extrêmement faible, de l'ordre de 4%, (149) le diagnostic à des stades plus précoces et les progrès des traitements disponibles ont permis d'améliorer cette survie, même si celle-ci reste péjorative comparativement à une MICI non dégénérée avec une mortalité multipliée par 3,8. (114) (150)

Actuellement, plusieurs travaux rapportent des survies globales supérieures à 50% à 5 ans, tous stades confondus, jusqu'à 77% pour des données récentes. (151) (152) Comparativement aux CCR sporadiques, les résultats restent discordants, certaines études retrouvant un moindre pronostic du CCR associé aux MICI, sous réserves de multiples biais et non confirmé par d'autres recherches. (153) (154) (155) (156) Même si les résultats de ces différentes études sont variables, ces cancers survenant sur MICI sont souvent invasifs en dépit de leur petite dimension, mais leur pronostic, longtemps réputé plus péjoratif, semble en fait équivalent à celui des CCR sporadiques.

1.6.2 Récidive

La récurrence de ces cancers n'est pas rare, à la fois locorégionale et métastatique. Une étude récente a objectivé 7,7% de récurrence après chirurgie. (157) Une récurrence locorégionale pourrait être plus fréquente, comparativement au CCR sporadique. (156)

1.6.3 Facteurs pronostiques

Bien que le pronostic des CCR compliquant une MICI semble proche de celui des CCRS, différents facteurs pronostiques pourraient être spécifiques aux CCR-MICI : outre l'extension au diagnostic et le degré de différenciation, l'existence d'une aneuploïdie a été rapportée. (114) (158) Plusieurs formes, de pronostics différents, pourraient exister mais ne sont actuellement pas individualisées. (159)

1.7 Traitements spécifiques CCR/MICI

1.7.1 Médicaux

Actuellement, du fait de la relative rareté de cette pathologie, peu d'études ont spécifiquement analysé les résultats de traitements spécifiques (chimiothérapie, radiothérapie) dans les MICI dégénérées. Les recommandations nationales ne mentionnent pas ces cas spécifiques. (160)

1.7.1.1 Radiothérapie

Les résultats de la radiothérapie réalisée sur CCR-MICI ne semblent pas différer des données connues dans la littérature sur le CCR, à la fois en terme d'efficacité et de complications. (161) Une seule étude retrouve significativement plus de complications liées à la radiothérapie, mais l'irradiation de ces tumeurs fait appel à des protocoles multiples et 20% des complications uniquement sont graves soit un taux similaire à la littérature. (162) Ainsi le risque théorique de toxicité majorée de la radiothérapie en cas d'atteinte rectale des MICI, ne semble pas confirmé.

1.7.1.2 Chimiothérapie anticancéreuse

Peu de données sont disponibles sur l'application de chimiothérapie anticancéreuse chez les patients porteurs de MICI : un travail a évalué le traitement par 5-fluoro-uracile (5FU), conduisant à la conclusion de la faisabilité, sans adaptation malgré la survenue majorée de diarrhées, de cette chimiothérapie chez ces patients. (163) Aucune évaluation concernant des protocoles de chimiothérapie spécifique ou l'usage de thérapies ciblées et/ou anti-angiogéniques n'est rapportée.

Pour les patients sous traitement de leur MICI et notamment sous immunosuppresseurs, une revue détaillant le management des immunosuppresseurs (IS) et anti-TNF en cas de cancer relève une réduction fréquente des posologies d'IS, mais il n'existe pas à l'appui d'observations concernant spécifiquement le cancer colorectal. Il a été évoqué, sur des arguments physiopathologiques, un risque majoré de myelosuppression avec l'association thiopurines et chimiothérapie. (164)

1.7.2 Chirurgicaux

La résection chirurgicale du CCR survenant sur MICI, par analogie avec le CCR sporadique, est à l'heure actuelle le traitement de référence, permettant dans une majorité de cas une prise en charge adaptée et simultanée des 2 pathologies néoplasique et inflammatoire. (165) (166) En effet, au delà de l'objectif oncologique, le geste chirurgical permet une amélioration des symptômes liés à la MICI, sans altérer le pronostic fonctionnel, notamment en cas de résection rectale. (167)

1.7.2.1 Exérèse oncologique ?

L'indication chirurgicale est retenue devant un CCR survenant sur MICI. Une résection chirurgicale de type oncologique est recommandée, par analogie évidente avec le CCR sporadique, y compris en cas de colectomie totale ou coloproctectomie. (168) (169)

1.7.2.2 Totalisation de la colectomie ?

La nécessité d'une résection large par colectomie totale (CT) ou coloproctectomie totale (CPT) se base sur le rationnel connu d'une multifocalité estimée supérieure à 10% à la fois pour la MC et la RCH : il existe ainsi un risque théorique de non-traitement d'un cancer méconnu et de survenue de second cancer après réalisation d'une colectomie segmentaire.

Plusieurs travaux ont comparé le bénéfice d'une exérèse segmentaire ou étendue, sans montrer de différences significatives de survie, de récurrence et de résultat fonctionnel et formulent des conclusions diverses. (170) (171) Outre l'extension du geste chirurgical nécessaire pour lésions multifocales, plusieurs patients ayant bénéficié d'une colectomie segmentaire présentaient une récurrence de dysplasie ou CCR à distance, nécessitant une réintervention. (172)

De plus, aucun travail n'a évalué les possibilités d'exérèses locales, chirurgicales et/ou endoscopiques sous-muqueuses comme traitement du CCR de petite taille survenant sur MICI.

La réalisation d'une coloproctectomie totale est ainsi recommandée en cas de RCH dégénérée, une colectomie totale avec anastomose iléo-rectale restant une option dans des situations sélectionnées. (169) Au total, si une coloproctectomie totale semble adaptée dans le traitement du CCR sur RCH, une exérèse étendue reste controversée dans le CCR sur MC.

1.7.2.3 Rétablissement de continuité digestive ?

Le rétablissement de continuité digestive par anastomose iléo-anale fait néanmoins l'objet de controverses. La réalisation du curage ganglionnaire pourrait en théorie, notamment sur un plan anatomique par la ligature-section à l'origine de l'artère iléo-caeco-appendiculaire, compliquer les possibilités de rétablissement de continuité digestive. Néanmoins, aucun argument bibliographique ne met en relation la réalisation d'un curage ganglionnaire étendu avec le taux de réalisation d'anastomose iléo-anale, ne confirmant pas cette crainte. (173)

Les modalités d'anastomose, avec ou sans mucosectomie complémentaire, ont été débattues, avec les risques d'une part de récurrence inflammatoire et d'autre part de dégénérescence de la collerette muqueuse résiduelle. (174) Les recommandations de l'ECCO (169) rappellent qu'il n'existe aucun argument en faveur d'un avantage oncologique à la mucosectomie, différentes techniques étant réalisables.

Une anastomose iléo-anale peut également être envisagée dans les MC mais reste fonction de l'atteinte ano-rectale, l'abord laparoscopique semble également présenter des avantages indéniables. (175) (176) (168) La réalisation d'un réservoir induit un risque potentiel de dégénérescence de ce réservoir, qui reste néanmoins faible de l'ordre de 1%. (119)

Au total, la dégénérescence des MICI reste rare, avec une incidence actuellement estimée à 1%. Les facteurs de risque potentiels sont nombreux, certains reconnus, mais les données restent contradictoires. En effet, les études de ces facteurs de risque sont de réalisation difficile, sur des périodes longues, notamment avec une évolution parallèle des facteurs environnementaux et des traitements disponibles. Des recommandations de dépistage existent, de plus en plus détaillées, mais reposent sur des données bibliographiques limitées et anciennes. L'efficacité de ces programmes de dépistage reste insuffisante, avec des difficultés diagnostiques et une validité incertaine en situation préopératoire.

La mise en évidence d'une dysplasie ou d'un CCR, dans le cadre du dépistage ou non, appelle une prise en charge médico-chirurgicale spécifique, dont les modalités restent problématiques, même si le traitement semble généralement superposable à celui du CCR sporadique, avec un pronostic globalement similaire.

2 OBJECTIFS

2.1 Objectif principal

L'objectif principal du travail était d'évaluer le pronostic oncologique des patients opérés pour CCR associé à une MICI.

2.2 Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient de :

- Evaluer la qualité de la chirurgie oncologique chez les patients présentant une MICI.
- Evaluer le risque de survenue de CCR sur MICI.
- Identifier les facteurs de risque de survenue de CCR sur MICI.

3 PATIENTS ET METHODES

3.1 Type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective, monocentrique, comparative menée sur 3 cohortes de patients :

- MICI : Patients avec MICI colique sans cancer colorectal (Cohorte A)
- CCR-MICI : Patients avec MICI colique et cancer colorectal (Cohorte B)
- CCR-S : Patients avec cancer colorectal sporadique (sans MICI) (Cohorte C)

3.2 Population

Tous les patients opérés pour MICI au CHU de Bordeaux entre janvier 2004 et décembre 2013 ont été rétrospectivement analysés pour cette étude. Durant cette période, parmi 643 patients hospitalisés présentant une MICI, 503 étaient traités chirurgicalement : 305 pour atteinte grêlique, 192 pour atteinte colique dont 21 MICI dégénérées. Les patients dont la MICI n'était pas histologiquement confirmée ou présentant un cancer autre que colorectal étaient exclus. Les patients présentant une MICI colique, sans et avec CCR, étaient classés en 2 cohortes A et B respectivement.

La Cohorte C était constituée de patients ayant tous bénéficié d'une chirurgie de résection colique ou rectale au CHU de Bordeaux pour CCR sporadique selon un ratio d'appariement 3:1. Les patients étaient appariés en fonction du sexe, de la période de prise en charge, de la localisation (colique/rectale) et du stade tumoral selon la classification TNM. Les patients avec MICI ou prédisposition génétique (PAF, HNPCC) étaient exclus de cette cohorte. La répartition des patients est résumée par la figure 1.

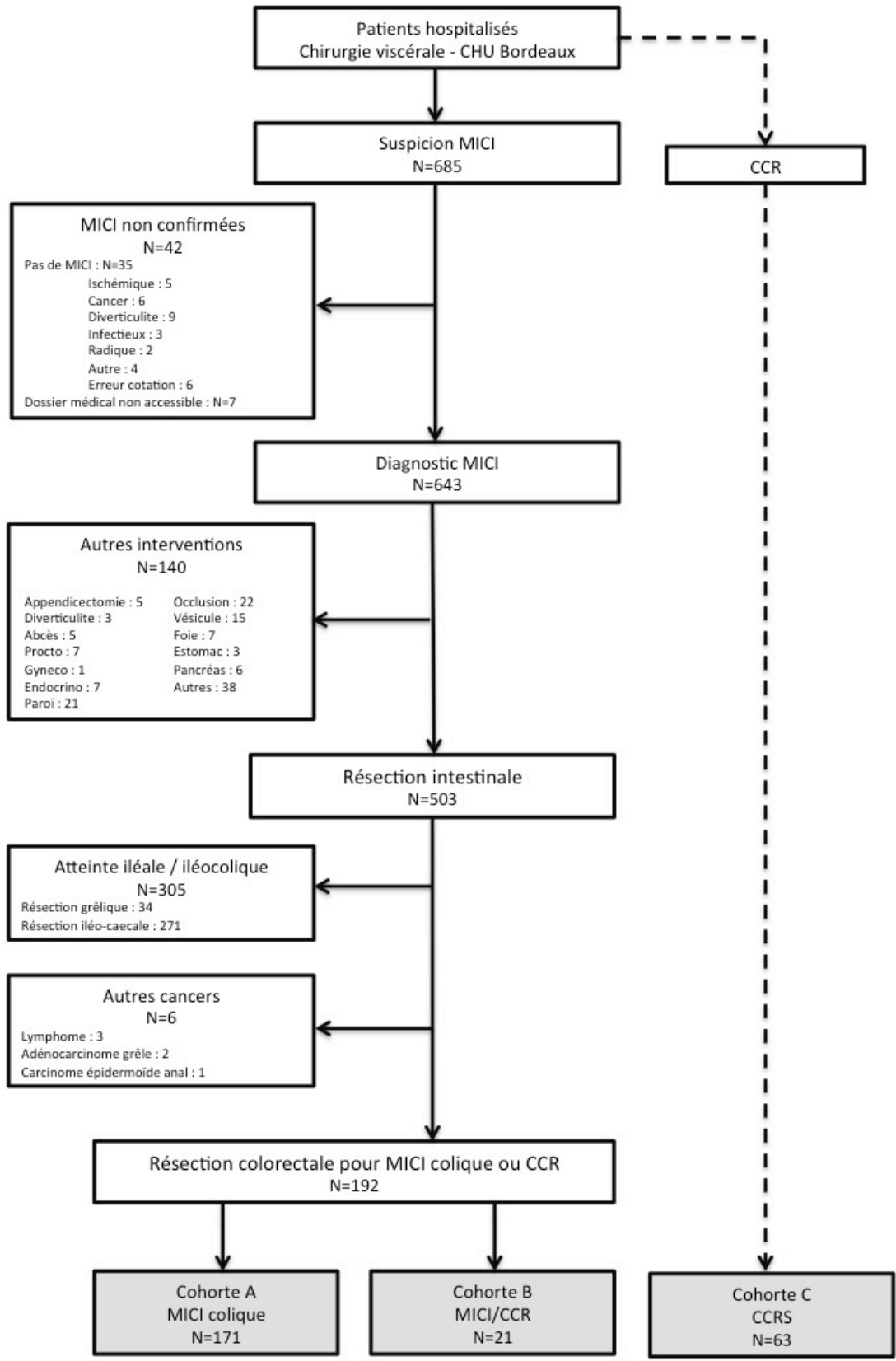


Figure 1 - Flux de patients

3.3 Données

3.3.1 Recueil des données

Les patients des cohortes A et B ont été identifiés à partir des données du Programme de Médicalisation des Systèmes d'Information (PMSI) et confirmés par revue de l'ensemble des dossiers médicaux. Les patients de la cohorte C étaient sélectionnés à partir des bases de données préexistantes des services de chirurgie et d'anatomopathologie du CHU de Bordeaux. L'ensemble des variables était recueilli à partir d'une fiche de données standardisée, disponible en Annexe 1.

3.3.2 Définitions

3.3.2.1 Bilan

3.3.2.1.1 Endoscopie :

L'endoscopie pré-opératoire de référence était l'examen le plus récent au cours de l'année précédant l'intervention chirurgicale, s'il s'agissait d'une coloscopie complète. Si une rectoscopie était réalisée, celle-ci était l'examen de référence en l'absence de coloscopie complète au cours des 6 mois précédents. Une coloscopie complète était définie par la mention explicite d'une intubation caecale dans le compte-rendu d'examen.

3.3.2.1.2 Imagerie :

L'imagerie pré-opératoire de référence correspondait à l'examen radiologique abdominal le plus récent au cours de l'année précédant l'intervention chirurgicale, à l'exception des examens de radiologie conventionnelle.

3.3.2.2 Chirurgie :

Une colectomie segmentaire correspondait à la résection d'un ou plusieurs segments du cadre colique : colectomie droite, colectomie gauche, colectomie transverse, colectomie angulaire gauche ou droite, sigmoïdectomie, définies par les régions de section digestive. Une colectomie droite incluait une section d'amont grêlique sur la dernière anse iléale au dessus de la valvule iléo-caecale. Une proctectomie ou résection rectale antérieure correspondait à une exérèse du rectum entre la charnière recto-sigmoïdienne et la jonction ano-rectale. Le rétablissement de continuité digestive, lorsque réalisé, était variable selon les segments coliques réséqués. L'amputation abdomino-périnéale était définie par une exérèse rectale et de l'anus avec résection de la marge anale et de l'ensemble de l'appareil sphinctérien, nécessitant une colostomie terminale abdominale ou périnéale.

Une colectomie totale comprenait la résection de l'ensemble du cadre colique, entre la dernière anse iléale et le haut-rectum. Une coloproctectomie totale était l'exérèse du rectum et de l'ensemble du cadre colique, définie par des sections digestives en amont sur la dernière anse iléale et en aval à la jonction ano-rectale, impliquant une iléostomie terminale ou un rétablissement de continuité iléo-anal.

Dans les résections intestinales pour MICI, les sections digestives étaient réalisées pour une exérèse complète des lésions macroscopiques, avec une marge longitudinale minimale (2cm) sur l'atteinte inflammatoire mésocolique. La transsection du mésocolon dédié était réalisée proche du segment colique. (177)

Les résections intestinales pour CCR connu en pré-opératoire faisaient appel aux principes oncologiques. Les sections digestives étaient réalisées pour obtenir une marge longitudinale minimale de 5cm en amont et aval de la tumeur. L'exérèse était monobloc, le curage ganglionnaire correspondait à la résection du mésocolon dédié, basé sur les sections vasculaires, artérielles à l'origine : artère iléo-caeco-appendiculaire pour une colectomie droite, artère colique droite pour une colectomie angulaire droite, artère colique moyenne pour une colectomie transverse, artère colique supérieure gauche pour une colectomie

angulaire gauche, artère mésentérique inférieure à l'origine (veine mésentérique inférieure au bord pancréatique) pour une colectomie gauche et de principe à l'origine ou si nécessaire immédiatement en aval de l'artère colique supérieure gauche pour une résection rectale, comprenant une exérèse totale du mésorectum, une exérèse cylindrique pour une amputation périnéale. (178) (179)

3.3.2.3 *Autres définitions*

3.3.2.3.1 Diagnostic :

La date définie de diagnostic de MICI correspondait à la date de début des symptômes si celle-ci était précisée dans le dossier médical du patient. A défaut, la date de la première consultation spécialisée était retenue.

3.3.2.3.2 Inflammation et type histologique :

L'activité inflammatoire était définie par la présence d'infiltrat de cellules inflammatoires sur la pièce d'examen anatomopathologique.

Le type histologique du CCR était celui précisé par le compte-rendu anatomopathologique : un type mucineux ou bague à chaton était retenu s'il était retrouvé un contingent cellulaire > 50%.

3.3.2.3.3 Traitements :

L'existence d'un traitement médicamenteux était confirmée par sa mention dans le dossier médical (courrier médicaux et ordonnances). La durée de traitement retenue correspondait à la période entre sa mention initiale et la plus récente dans le dossier médical.

3.3.2.3.4 Morbimortalité

La morbi-mortalité post-opératoire, enregistrée sur une période de 30 jours post-opératoires, était notifiée grâce à la grille établie par Dindo et Clavien. (180) Celle-ci est résumée en Annexe 2.

Un séjour en réanimation était défini par une admission administrative du patient en service de réanimation ou soins intensifs médicaux et/ou chirurgicaux.

La durée d'hospitalisation était définie par le nombre de jours entiers entre entrée et sortie administrative du patient. Le taux de réhospitalisation correspondait au nombre de réadmissions non programmées en service de chirurgie.

3.3.2.3.5 Suivi:

Les patients opérés pour MICI bénéficiaient d'un suivi post-opératoire comprenant une évaluation chirurgicale à 30 jours, puis un suivi gastroentérologique standardisé, idéalement tous les 6 mois pendant 1 an puis tous les ans en l'absence d'évolution clinique. Une coloscopie complète était programmée à 6 mois post-opératoires.

Les patients présentant un CCR bénéficiaient d'un suivi oncologique standardisé, avec évaluation chirurgicale à 30 jours, puis TDM thoraco-abdomino-pelvien et dosage des marqueurs tumoraux (ACE) à 3 et 6 mois puis tous les 6 mois pendant 5 ans. (165)

La date des dernières nouvelles était celle de la dernière consultation de suivi au CHU de Bordeaux. Pour les patients présentant un CCR, cette date était actualisée par contact (écrit et/ou téléphonique) des différents correspondants en l'absence de données au cours des 6 derniers mois. La durée de suivi était définie à partir de la date d'intervention jusqu'au dernières nouvelles.

3.3.2.3.6 Récidive :

Une récurrence oncologique correspondait à la réapparition iconographique d'une nouvelle lésion tumorale au cours du suivi post-opératoire, y compris en l'absence de symptomatologie clinique. (165)

Une récurrence de la MICI était définie par la réapparition de symptômes en relation avec la MICI ou la découverte de lésions typiques sur des endoscopies systématiques. (181)

La date de récurrence était définie par la première consultation ou le premier examen complémentaire mentionnant l'existence de la récurrence. La survie globale correspondait au délai entre l'intervention chirurgicale et la date des dernières nouvelles ou du décès de toute cause. La survie sans récurrence était définie par la période entre la date d'intervention et la date de récurrence ou de décès lié au CCR.

3.4 Critères de jugement

3.4.1 Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal était la survie, globale et sans récurrence, des patients à 5ans.

3.4.2 Critères de jugement secondaires

Les critères d'évaluation secondaires étaient:

- Le taux de survenue d'un cancer colorectal chez les patients avec MICI selon le type, l'ancienneté et l'activité de la maladie, ainsi que le type de traitement
- La morbi-mortalité post-opératoire
- La qualité de la chirurgie oncologique : taux de R0, nombre de ganglions évalués sur la pièce opératoire, caractère complet du mésorectum en cas de cancer rectal

3.5 Analyse statistique

3.5.1.1 Descriptive

Les données catégorielles étaient exprimées par leur fréquence. Les données quantitatives étaient exprimées par leur moyenne et écart-type. Dans les situations de données hétérogènes, de distribution non normale ou d'effectif réduit, la médiane et les extrêmes étaient utilisés.

3.5.1.2 Analytique

Pour la comparaison de 2 variables qualitatives, un test de X_2 en cas d'effectifs théoriques suffisants (>5) ou le cas échéant un test exact de Fischer étaient utilisés. Les variables quantitatives étaient comparées par un test T de Student en cas d'effectifs théoriques suffisants (>5) ou non-paramétrique de Wilcoxon-Mann-Withney si nécessaire. (182)

L'analyse multivariée était réalisée par régression logistique par un modèle de Cox pour les variables $p < 0,1$. (183) Les analyses des données de survie étaient réalisées par la méthode de Kaplan-Meier et comparées par test du log-rank de Mantel-Cox. (183) (185) L'erreur de première espèce était fixée au seuil $\alpha = 0,05$. Tous les tests étaient bilatéraux.

Les données étaient enregistrées à l'aide des logiciels FileMaker et Microsoft Excel. Les tests statistiques étaient réalisés à l'aide des logiciels R et Spss.

4 RESULTATS

4.1 Population d'étude : analyse descriptive

4.1.1 Caractéristiques des patients opérés pour MICI (Cohortes A et B)

Parmi 685 patients présélectionnés, 643 patients présentaient une MICI, parmi lesquels 503 bénéficiaient d'une résection digestive. Les atteintes coliques représentaient 192 patients, 54% d'hommes (Sex-ratio 1,16).

4.1.1.1 Caractéristiques de la MICI

4.1.1.1.1 Diagnostic

Les patients présentaient une maladie de Crohn dans 46% des cas, l'âge moyen au diagnostic de MICI était de 35 (± 17) ans. La répartition par tranches d'âge est résumée en figure 2.

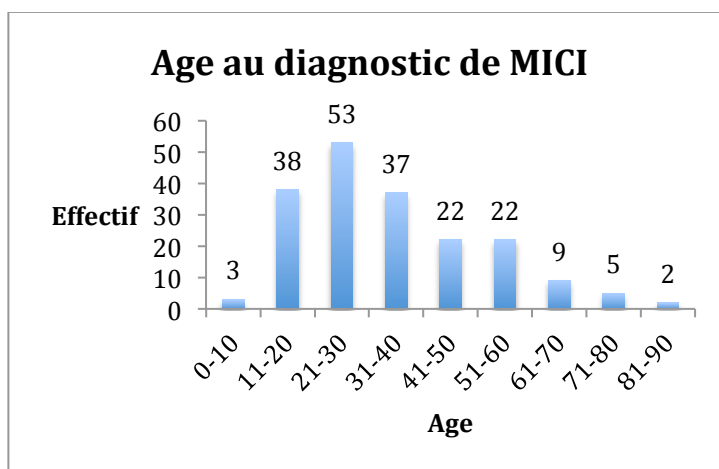


Figure 2 - Age au diagnostic de MICI colique : répartition

Au diagnostic, la symptomatologie était variable mais dominée par des douleurs pour 72% des patients (90% pour MC, 50% pour RCH). L'atteinte était d'emblée pancolique pour 84 patients (46% - 46 RCH, 38 MC).

4.1.1.1.2 Bilan préopératoire

Une endoscopie était réalisée durant les 12 mois précédant l'intervention chez 78% des patients. Le délai médian entre la dernière endoscopie et l'intervention était de 37 (0-356) jours. L'atteinte inflammatoire retrouvée était une pancolite pour 26 patients (17%). Des lésions étaient visualisées dans 51% des cas, dont 42 sténoses (28% - 10 RCH, 32 MC), localisées dans 70% des cas en aval de l'angle gauche.

Un examen iconographique dans les 12 mois précédant l'intervention était réalisé chez 43% des patients, essentiellement par TDM abdominale (73%) Parmi les 42 lésions visualisées, 12 (27%) étaient des complications septiques (abcès, fistule), 50% correspondaient à des sténoses (18 MC, 3 RCH).

4.1.1.1.3 Traitements

Les patients avaient bénéficié de traitements médicaux pour MICI avant intervention chirurgicale dans 82% des cas. 46% des patients avaient eu recours à un traitement salicylé, 71% à un immunosuppresseur, 55% à un traitement par anti-TNF, majoritairement de l'infliximab (75%), au cours de leur prise en charge. La durée cumulée de traitement était en moyenne de 58 (± 60) mois.

4.1.1.2 Caractéristiques chirurgicales

L'âge moyen au moment de l'intervention chirurgicale était de 46 (± 17) ans. La répartition par tranches d'âge est représentée en figure 3. Le délai moyen entre le diagnostic de MICI et l'intervention chirurgicale était de 11 (± 9) ans.

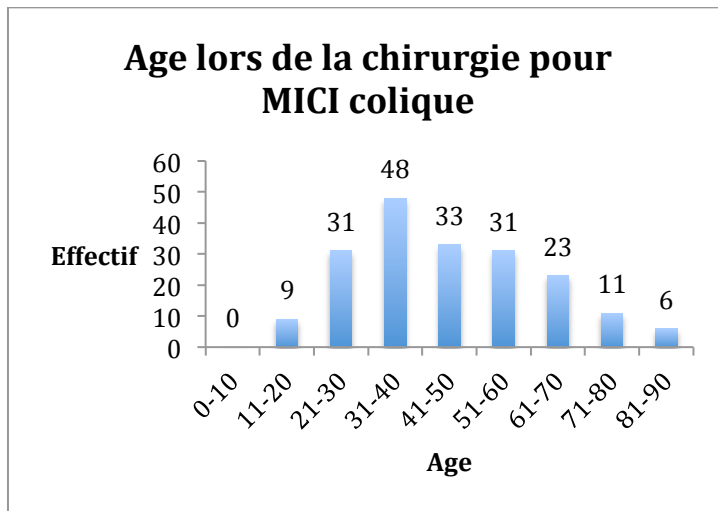


Figure 3 - Age lors de chirurgie pour MICI colique : répartition

Les comorbidités et antécédents étaient variables :

- 138 patients (72%) avaient déjà bénéficié d'une intervention chirurgicale dont 34 appendicectomies (25%) et 33 résections colorectales (24%).
- 93 patients (48%) présentaient des antécédents médicaux significatifs :
 - o 7 patients (8%) présentaient un antécédent de cancer, dont 3 CCR. Ces 3 patients, porteurs de RCH, étaient opérés pour un nouveau CCR.
 - o 24 patients (26%) présentaient une pathologie inflammatoire associée dont 6 CSP. Quatre de ces patients étaient opérés pour CCR.
- Le score ASA moyen était de 1,66.

Les interventions étaient réalisées pour des complications à type de sténose ou d'abcès-fistule chez 22 patients (11% - 19 MC, 3 RCH). Les patients étaient opérés dans 30 cas (16%) pour une dysplasie ou un cancer (potentiel ou avéré), dans 60 cas (32% - 46 RCH, 14 MC) pour une Colite Aiguë Grave (CAG). L'ensemble des indications opératoires est résumé en figure 4. Une intervention en urgence était nécessaire pour 90 patients (47% - MC 38%, RCH 55%).

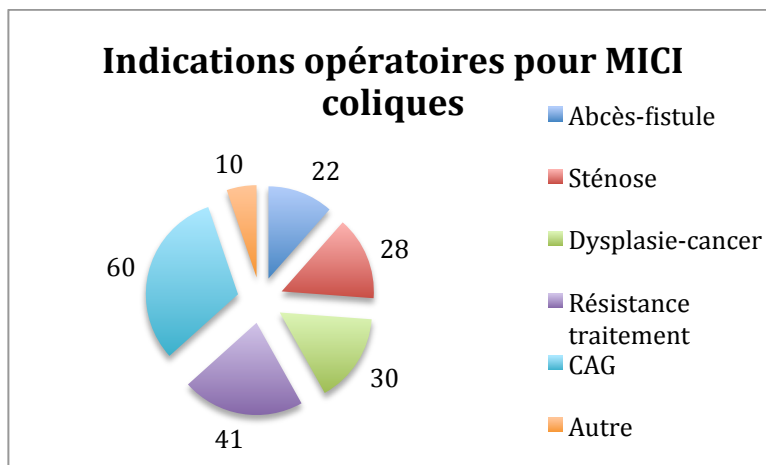


Figure 4 - Indications opératoires pour MICI coliques : répartition

Une résection segmentaire était réalisée pour 69 patients (36%), une colectomie totale ou une coloproctectomie étaient réalisées pour 123 patients (64% - 87 RCH, 36 MC). La répartition des procédures chirurgicales est représentée dans la figure 5.

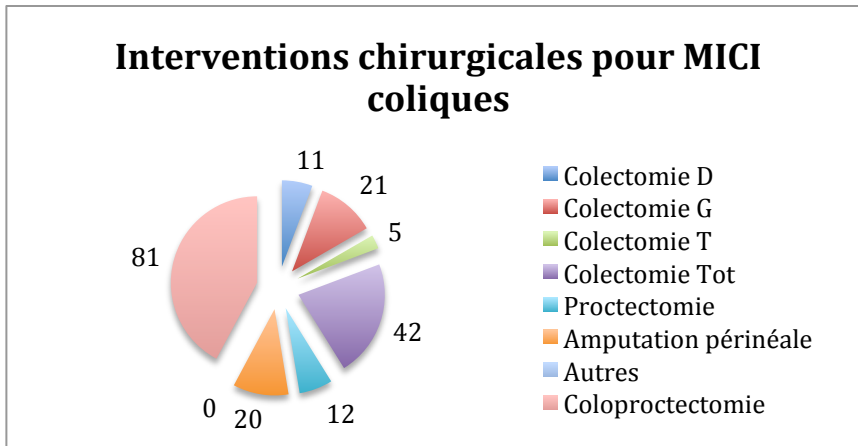


Figure 5 - Répartition des interventions chirurgicales pour MICI coliques

L'abord coelioscopique (conventionnel ou monotrocart) était utilisé pour 76 patients (40% - MC 34%, RCH 45%). Parmi ces interventions, on observait 15 (20%) conversions per-opératoires en laparotomie. Les causes exactes de conversion ne sont pas détaillées dans notre étude. Avec un nombre d'interventions chirurgicales constant pendant la durée de l'étude, on observe une augmentation progressive de l'activité laparoscopique, significative depuis 2009, résumé dans les figures 6A et 6B.

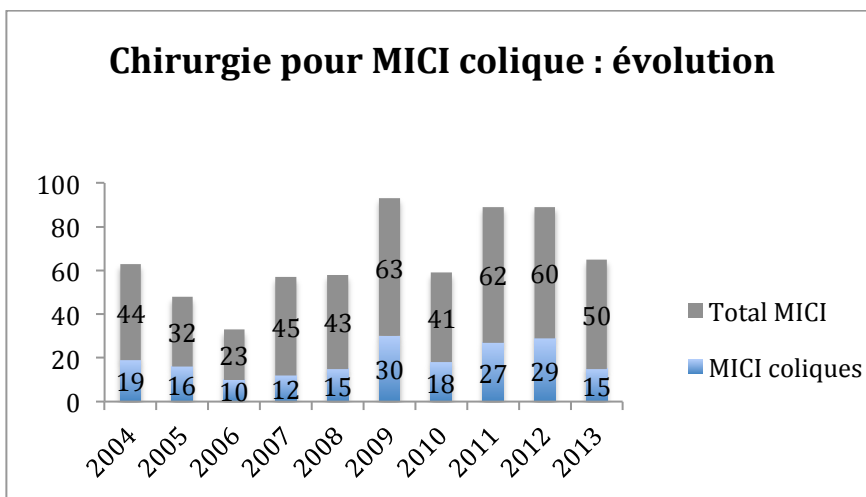


Figure 6 A - Interventions pour MICI : évolution temporelle

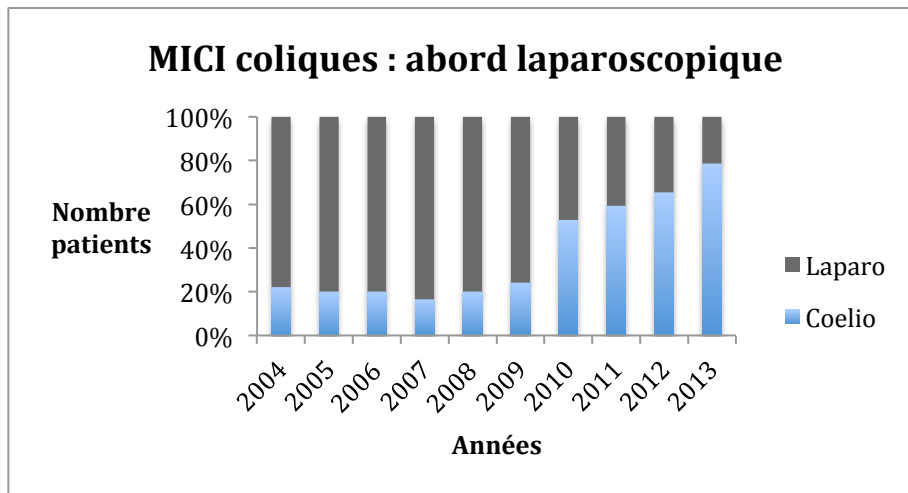


Figure 7 B - Interventions pour MICI colique : évolution de la laparoscopie

La continuité digestive était rétablie d'emblée chez 37 patients (19% - MC 32%, RCH 8%). Une stomie définitive était nécessaire pour 64 patients (34% - MC 41%, RCH 27%).

Les patients décédés durant l'hospitalisation étaient au nombre de 2 (1%). Aucun des patients décédés n'était opéré pour cancer ou dysplasie. Ces décès correspondaient à des situations diverses :

- RCH, 75 ans, colectomie totale en urgence pour CAG, embolie pulmonaire massive post-opératoire, défaillance multiviscérale, décès en réanimation à J54.
- MC, 78 ans, colectomie subtotalaire pour rectorragies sous anticoagulation curative, décompensation cardiaque post-opératoire, décès en soins intensifs cardiologiques à J5.

Un événement compliquant les suites post-opératoires survenait pour 66 patients (36%). Les complications observées comprenaient :

- 65 complications septiques (29%), parmi lesquelles:
 - o 6 (9%) péritonites post-opératoires
 - o 5 (8%) fistules anastomotiques
 - o 18 (28%) abcès intra-abdominaux
- 34 (19%) complications chirurgicales non septiques, dont 25 iléus post-opératoires résolutifs sous traitement médical.
- 31 (17%) complications médicales de causes diverses.

Un événement coté par un score de Dindo-Clavien ≥ 3 était retrouvé pour 33 patients (18%). Une réintervention chirurgicale était nécessaire pour 13 patients (7%), 52 patients (28%) ont séjourné en réanimation. La durée moyenne d'hospitalisation était de 19 (± 10) jours.

Au décours de l'intervention, 42 récurrences cliniques (22% - 31 MC, 11 RCH) de MICI ont été observées au cours d'un suivi post-opératoire médian de 2 (0-10) ans.

4.1.2 Caractéristiques du CCR sur MICI (Cohorte B)

4.1.2.1 Prévalence

Une dégénérescence en CCR survenait pour 21 patients (4% des MICI opérées, 11% des MICI coliques) présentant une MICI, parmi lesquels 12 hommes (57%). Le sex-ratio était de 1,33. L'âge médian à la prise en charge chirurgicale de ces patients était de 49 (23-82) ans.

4.1.2.2 Caractéristiques de la MICI.

Ces cancers survenaient dans 10 cas sur MC (48%) et dans 11 cas sur RCH (52%). L'âge médian au diagnostic de MICI était de 29 (8-69) ans (MC 24 (8-55) ans, RCH 31 (15-69) ans). Au diagnostic, l'étendue était d'emblée pancolique chez 15 patients (80%). Le délai médian d'évolution avant intervention chirurgicale était de 19 (6-44) ans après le diagnostic de MICI.

Au plan thérapeutique, 11 patients (55%) avaient bénéficié d'un traitement salicylé, 10 patients (50%) d'un traitement immunosuppresseur et 4 patients (19%) d'un traitement par anti-TNF. La durée médiane totale de traitement spécifique était de 65 (9-216) mois.

4.1.2.3 Topographie

La tumeur la plus évoluée était plus fréquemment de localisation distale (colique gauche ou rectale - 71%). Une atteinte multifocale était présente chez 3 patients (14%). Pour ces patients présentant des lésions multiples, l'anatomopathologie était similaire entre les différentes localisations. La répartition des lésions est synthétisée en figure 7.

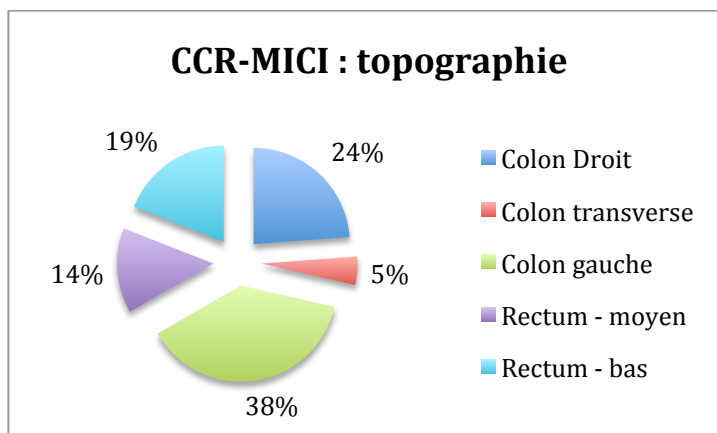


Figure 8 – CCR-MICI : Localisation du CCR

4.1.2.4 Anatomopathologie

Différentes formes anatomopathologiques étaient retrouvées : principalement un adénocarcinome Lieberkhunien (62%). La répartition des formes anatomopathologiques est synthétisée en figure 8.

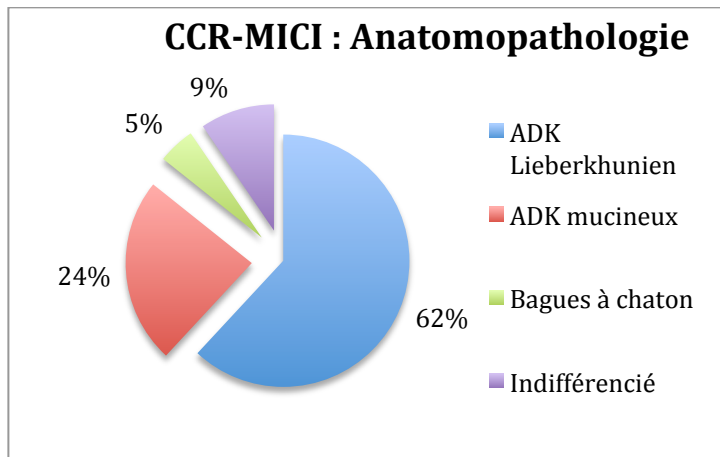


Figure 9 – CCR-MICI : Formes anatomopathologiques

Plusieurs facteurs pronostiques étaient précisés par l'anatomopathologie de la pièce opératoire : 3 patients (15%) présentaient des engainements péri-nerveux, 5 (24%) des embolies vasculaires, 1 (5%) des embolies lymphatiques. Les lésions étaient de stade pT3 ou pT4 chez 17 patients (81%). 5 patients (24%) présentaient une extension ganglionnaire (N+). Des lésions de dysplasie associées, de haut grade étaient présentes chez 3 patients (15%).

4.1.2.5 Aspects endoscopiques

Une coloscopie était réalisée chez 19 patients (90%) durant l'année précédant leur intervention. Celle-ci n'était complète que dans 11 cas (58%), souvent du fait de sténoses. (8 patients – 42%)

Une absence d'atteinte inflammatoire était observée chez 8 patients (42%). Les lésions retrouvées étaient de topographie distale chez 18 patients (75%). L'ensemble de ces lésions endoscopiques est résumé en figure 9.

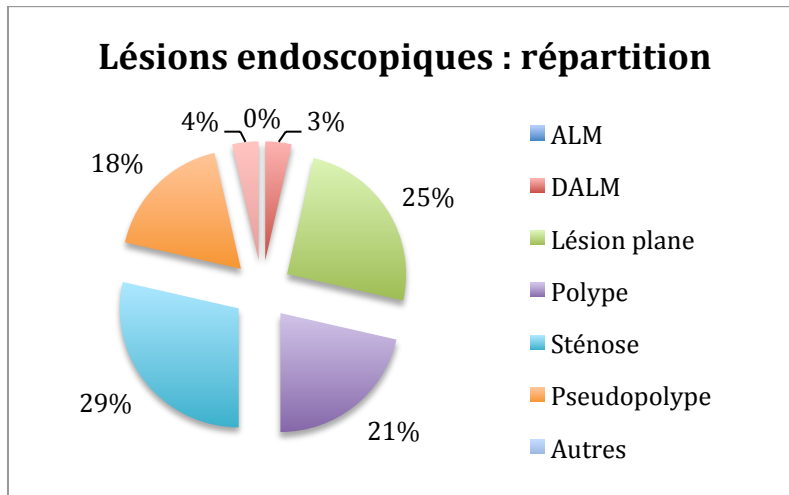


Figure 10 – CCR-MICI : lésions endoscopiques

4.1.2.6 Aspects iconographiques

Une imagerie était réalisée dans 71% des cas, fréquemment par tomodensitométrie (11 patients – 73%) dans le cadre du bilan d'extension pour les cancers connus en préopératoire. Une masse tissulaire était visualisée dans 62% des imageries réalisées pour CCR sur MICI. Une sténose était objectivée, sur signes directs ou indirects, dans 31% des imageries.

4.1.2.7 Traitements des cancers sur MICI

4.1.2.7.1 Chirurgie des cancers sur MICI

Des résections segmentaires ou exérèses locales étaient réalisées pour 11 patients (52%), des résections étendues étaient effectuées pour 10 patients (48%) : 6 patients (28%) avaient été opérés d'une colectomie totale et 4 patients (20%) d'une coloproctectomie. L'intervention était réalisée en urgence pour 3 patients (14%). L'ensemble des procédures chirurgicales est résumé par la figure 10.

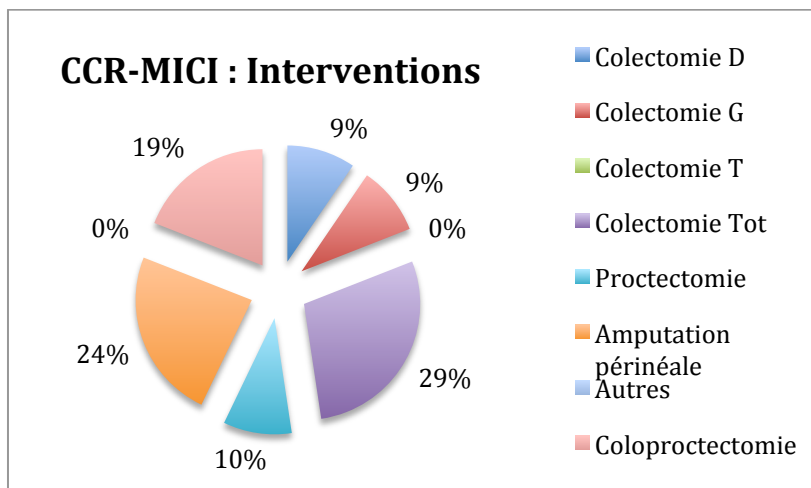


Figure 11 - Interventions chirurgicales réalisées pour CCR-MICI

Un abord laparoscopique était réalisé chez 8 patients (38%), avec 2 conversions per-opératoires en laparotomie (25%). Les patients bénéficiaient d'emblée d'un rétablissement de continuité dans 7 cas (33%). 7 patients (33%) nécessitaient une stomie définitive.

La mortalité des CCR-MICI opérés était nulle. La morbidité post-opératoire était néanmoins significative : 9 patients (43%) présentaient un score de Dindo-Clavien ≥ 3 . Les complications septiques étaient représentées par une fistule anastomotique chez 2 patients (10%) et un abcès abdominal chez 2 patients (10%). 5 patients (24%) présentaient un iléus

post-opératoire. 4 patients (20%) présentait des complications médicales, notamment septiques. Une hospitalisation en service de réanimation était nécessaire pour 6 patients (30%). La durée médiane d'hospitalisation était de 17,5 (8-46) jours.

La résection était R0 pour 18 patients (86%). Le curage ganglionnaire était satisfaisant par rapport à la localisation tumorale dans 80 % des cas (16 patients).

4.1.2.7.2 Traitements médicaux

Des traitements médicaux spécifiques ont été réalisés chez 11 patients (52%) dans la prise en charge de leur CCR :

- 3 patients (14%) ont bénéficié de radiothérapie pré-opératoire (cancer rectal)
- 9 patients (43%) ont bénéficié d'une chimiothérapie adjuvante. Parmi ceux-ci, 2 patients ont été traités avec adjonction d'une thérapie ciblée.

4.1.2.8 Suivi

La survie globale à 5 ans des patients opérés de CCR-MICI était de 81%.

Une récurrence oncologique est survenue pour 3 patients (15%) durant la période de suivi, dans un délai médian de 9 (4-12) mois. 2 présentaient au minimum une récurrence locorégionale.

Une récurrence symptomatique associée à leur MICI est survenue pour 5 patients (24%). Il s'agissait de 3 lésions de pouchites et de 2 récurrences coliques, confirmées par endoscopie.

4.1.3 Caractéristiques des patients témoins avec CCR sporadique (Cohorte C)

4.1.3.1 Caractéristiques démographiques

Le nombre de patients présentant un CCR sporadique était de 63, 37 patients étaient des hommes, le sex-ratio était de 1,42. Le BMI moyen était de 25 (± 4). L'âge était en moyenne de 69 (± 14) ans. Le détail des classes d'âge est résumé en figure 11.

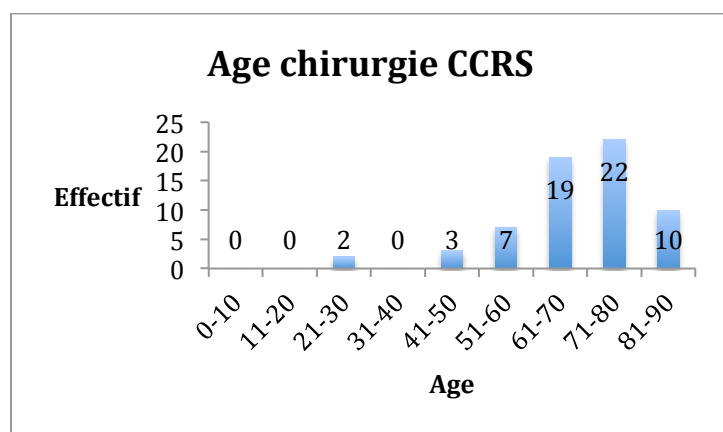


Figure 12 - Age des patients présentant un CCRS

Plusieurs comorbidités significatives étaient enregistrées : une chirurgie abdominale antérieure avait été réalisée chez 26 patients (41%), dont 19 appendicectomies et 2 résections colorectales (1 pour CCR). Des antécédents cardiovasculaires étaient retrouvés pour 38 patients (60%). 12 patients (19%) étaient fumeurs actifs. Des antécédents personnels de cancer étaient présents pour 9 patients (14%), 8 (13%) présentaient des antécédents familiaux néoplasiques. Les caractéristiques démographiques sont rappelées dans le tableau 3.

4.1.3.2 *Caractéristiques tumorales*

Les patients étaient appariés en fonction de la localisation tumorale colique (34 patients – 54%) ou rectale (29 patients – 46%).

Le bilan pré-opératoire pouvait comprendre des examens endoscopiques et/ou iconographiques. Une endoscopie était réalisée en préopératoire chez 59 patients (94%), diagnostiquant ou retrouvant la lésion tumorale, et retrouvant d'autres lésions chez 21 (36%) patients. Une imagerie préopératoire était réalisée chez 60 (95%) patients, comprenant une tomodensitométrie dans 93% des cas, et visualisant la lésion tumorale chez 42 (70%) patients.

La plupart des tumeurs (49 patients - 78%) correspondait à des adénocarcinomes lieberkhuniens. Les autres formes anatomopathologiques se classaient en 12 adénocarcinomes mucineux, 1 tumeur à cellules en bagues à chaton et 1 carcinome indifférencié. Des critères de mauvais pronostic étaient présents sur les pièces opératoires de 26 (41%) patients, comprenant 13 envahissements péri-nerveux (20%), 18 envahissements vasculaires (28%) et 3 aspects de budding (5%). Les caractéristiques tumorales sont rappelées dans le tableau 4.

La stadification TNM objectivait 56 lésions (89%) pT3 ou pT4. Les patients étaient classés N0 dans 60% des cas. 23 patients, suivis pour tumeur rectale, avaient bénéficié d'une radiochimiothérapie pré-opératoire.

4.1.3.3 *Caractéristiques chirurgicales*

Les patients bénéficiaient d'une colectomie segmentaire dans 97% des cas. Une colectomie totale était réalisée dans 2 cas : antécédent de CCR opéré et présence de polype non dégénéré non résécable endoscopiquement, Aucune coloproctectomie n'était réalisée. Le détail des gestes chirurgicaux réalisés est détaillé en figure 12.

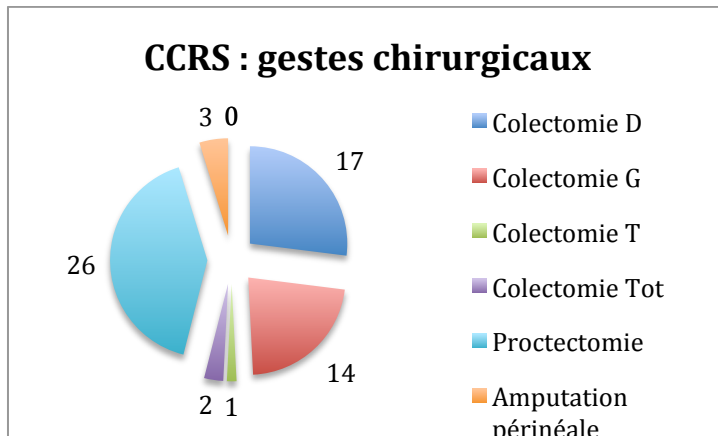


Figure 13 - Interventions chirurgicales pour CCRS

Une intervention en urgence était nécessaire pour 2 patients (3%) chez lesquels était réalisée une colectomie gauche pour occlusion digestive. Les caractéristiques chirurgicales sont rappelées dans le tableau 5.

L'abord coelioscopique était utilisé pour 41 patients (65%), avec une conversion per-opératoire en laparotomie nécessaire chez 7 patients (17%). Le rétablissement de continuité digestive était réalisé d'emblée chez 33 patients (52%). On observait la réalisation de 4 stomies définitives (6%).

La mortalité post-opératoire était de 1,6%, correspondant à un patient de 84 ans opéré de colectomie gauche, victime d'infarctus du myocarde post-opératoire précoce, décédé par défaillance multiviscérale en réanimation.

Une anomalie des suites post-opératoires était notifiée pour 50 patients (79%), parmi lesquels :

- 12 complications septiques (19%), dont
 - o 2 (17%) péritonites post-opératoires
 - o 5 (42%) fistules anastomotiques
 - o 4 (33%) abcès intra-abdominaux
- 7 (11%) complications chirurgicales, dont 5 iléus post-opératoires.
- 8 (12%) complications médicales, dont 5 évènements cardiovasculaires.

Une morbidité de grade de Dindo-Clavien ≥ 3 était reportée pour 9 patients (14%), nécessitant une réintervention chirurgicale pour 6 patients (10%) et un séjour en service de réanimation pour 10 patients (16%). La durée moyenne d'hospitalisation était de 13 (± 10) jours.

Une résection complète (R0) était obtenue chez 60 patients (95%). Un traitement adjuvant était réalisé chez 22 (35%) patients. Des récurrences oncologiques ont eu lieu chez 16 (26%) patients durant la période de suivi, principalement hépatiques (12 patients – 43%). Le délai moyen de récurrence était de 16 (± 10) mois.

4.2 Facteurs de risque de dégénérescence des MICI coliques (cohorte A et B)

Comparativement aux 171 patients opérés d'une résection colorectale pour atteinte inflammatoire colique, les 21 patients présentant un CCR-MICI présentaient plusieurs caractéristiques significativement différentes.

En analyse univariée, les variables associées à la survenue de CCR sur MICI étaient :

- L'étendue anatomique
- L'association à une CSP
- La présence de symptômes extra-digestifs
- Une résection colorectale antérieure
- L'absence d'activité inflammatoire endoscopique

Plusieurs facteurs semblaient protecteurs :

- Un traitement par immunosuppresseur
- Un traitement par anti-TNF

Les caractéristiques étudiées sont résumées dans le tableau 1.

En analyse multivariée, les facteurs de risque de dégénérescence retrouvés étaient :

- Une cholangite sclérosante primitive
- L'existence d'une symptomatologie extra-digestive attribuée à la MICI
- Une absence d'activité inflammatoire, évaluée en endoscopie.

Les caractéristiques étudiées en analyse multivariée sont résumées dans le tableau 2.

Tableau 1 - Facteurs de risque potentiels de CCR-MICI - Analyse univariée

	Total (n=192)	MICI (n=171)	MICI/CCR (n=21)	P
Sexe				0,733
Homme	103 (54)	91 (53)	12 (57)	
Femme	89 (46)	80 (47)	9 (43)	
Age au diag				0.556
< 20 ans	32 (17)	27 (16)	5 (24)	
20-40 ans	60 (31)	55 (32)	5 (24)	
> 40 ans	99 (52)	88 (52)	11 (52)	
Type MICI				0.902
Crohn	89 (46)	79 (46)	10 (48)	
RCH	103 (54)	92 (54)	11 (52)	
ATCD de CSP				0.001
non	185 (97)	168 (99)	17 (81)	
oui	6 (3)	2 (1)	4 (19)	
ATCD de Chir colorectale				0.016
non	157 (82)	144 (85)	13 (62)	
oui	34 (18)	26 (15)	3 (38)	
ATCD de CCR				0.296
non	188 (98)	168 (99)	20 (95)	
oui	3 (2)	2 (1)	1 (5)	
ATCD fam de CCR				1.000
non	183 (96)	162 (96)	21 (100)	
oui	7 (4)	7 (4)	0 (0)	
Symptômes extradiigestifs				0.014
non	160 (87)	148 (90)	12 (67)	
oui	23 (13)	17 (10)	6 (33)	
Salicylés				0.466
non	98 (53)	89 (54)	9 (45)	
oui	88 (47)	77 (46)	11 (55)	
Immunosuppresseurs				0.014
non	50 (27)	40 (24)	10 (50)	
oui	136 (73)	126 (76)	10 (50)	
Anti-TNF				0.001
non	81 (44)	65 (39)	16 (80)	
oui	105 (56)	101 (61)	4 (20)	

Etendue endoscopique				0.043
Pancolite	47 (24)	43 (25)	7 (33)	
Colon Gauche	5 (3)	5 (3)	0 (0)	
CG - Rectum	35 (18)	34 (20)	1 (5)	
Colon	51 (27)	43 (25)	8 (38)	
Colon - Rectum	26 (14)	25 (15)	1 (5)	
Rectum	28 (15)	21 (12)	7 (33)	
LAP (si adapté)				1.000
Non	57 (73)	50 (73)	7 (78)	
Oui	21 (27)	19 (27)	2 (22)	
Activité*				<0.001
Infla	114 (63)	108 (67)	6 (30)	
Non infla	14 (8)	5 (3)	9 (45)	
Pseudo infla	53 (29)	48 (30)	5 (25)	
Dysplasie				0.119
Non	171 (94)	153 (95)	18 (86)	
Oui	11 (6)	8 (5)	3 (14)	

Tableau 2 - Facteurs de risque de CCR-MICI - Analyse multivariée

	RR	IC 95%	P
ATCD de CSP	31.91	(3.86-264.15)	0.001
Symptômes extradiigestifs	7.47	(1.68-33.28)	0.008
Activité*			
Non infla vs Infla	26.52	(4.93-142.65)	<0.001
Non infla vs pseudo	23.43	(3.43-160.25)	
Pseudo vs infla			ns

4.3 Pronostic et survie du CCR-MICI (Cohortes B et C)

4.3.1 Comparabilité des groupes

4.3.1.1 Caractéristiques démographiques

Les caractéristiques démographiques des 63 patients présentant un CCRS sont résumées dans le tableau 3. Le sex-ratio était de 1,33, identique dans les 2 groupes. Les comorbidités, résumées par le score ASA, étaient non différentes. Les patients étaient significativement plus jeunes dans le groupe MICI, comparativement au groupe CCRS. Le BMI était également moins élevé, il n'était retrouvé aucun patient fumeur parmi les CCR-MICI au contraire du groupe CCRS.

Tableau 3 - Caractéristiques patients CCR/CCR-MICI

	MICI/CCR (n=21)	CCR (n=63)	P
Sexe			0,898
Homme	12 (57)	37 (59)	
Femme	9 (43)	26 (41)	
Age (années)*	49 (23-82)	71 (21-91)	<0,001
< 20a	0 (0)	0 (0)	
20-40	8 (38)	2 (3)	
> 40	13 (62)	65 (97)	
ASA			0,663
1	4 (19)	12 (19)	
2	15 (71)	39 (62)	
3-4	2 (10)	12 (19)	
BMI (kg/m²)*	22,0 (15,4-40,1)	25,3 (17,1-34,2)	0,015
Tabac			0,032
Oui	0 (0)	12 (19)	
Non / Sevré	21 (100)	51 (81)	

- médiane (extrêmes)

4.3.1.2 Caractéristiques tumorales

Les patients étaient sélectionnés en fonction de caractéristiques tumorales cliniques similaires résumées dans le tableau 4.

Tableau 4 - Caractéristiques tumeur CCR/CCR-MICI

	MICI/CCR	CCR	P
Localisation			0,767
Rectum	8 (38)	29 (46)	
Colon G	7 (33)	14 (21)	
Colon T	1 (5)	3 (5)	
Colon D	5 (24)	17 (25)	
Multifocalité	3 (14)	1 (2)	0,046
Histologie			0,180
Lieberkhunien	13 (62)	49 (78)	
Mucineux	5 (24)	12 (19)	
Bagues à chaton	1 (5)	1 (1,5)	
Indifférencié	2 (9)	1 (1,5)	
Grade tumoral			0,406
Bas grade	18 (86)	58 (92)	
Haut grade	3 (14)	5 (8)	
Facteurs pronostiques			
Vasculaire	5 (24)	18 (28)	0,782
Périnerveux	3 (14)	13 (21)	0,750
Lymphatiques	1 (5)	0 (0)	0,250
Budding	0 (0)	3 (5)	0,570
Stade tumoral			0,455
pT0-2	4 (19)	7 (11)	
pT3-4	17 (81)	56 (89)	
Stade ganglionnaire			0,293
pN0	16 (76)	38 (61)	
pN1-2	5 (24)	25 (39)	

Dans le groupe CCR-MICI, 14% des cancers étaient multifocaux, contre seulement 2% dans le groupe CCRS ($p < 0,05$). La répartition des différentes formes anatomopathologiques n'était pas significativement différente entre CCR-S et CCR-MICI.

La tumeur semblait plus fréquemment sténosante sur les examens complémentaires réalisés. En endoscopie, la tumeur était sténosante chez 5 patients (7,5%) porteurs de CCR-S versus 8 patients (30%) CCR-MICI. (p=0,003) En imagerie, 4 patients (27%) présentaient une sténose dans le groupe CCR-MICI, contre 3 patients (5%) dans le groupe CCR-S. Les autres caractéristiques visualisées en imageries étaient similaires.

4.3.1.3 Caractéristiques chirurgicales

A la fois l'indication et les modalités techniques différaient entre CCR-S et CCR-MICI. Les données chirurgicales sont résumées dans le tableau 5.

Tableau 5 - Caractéristiques chirurgie CCR/CCR-MICI

	MICI/CCR	CCR	P
Urgence	3 (14)	2 (3)	0,097
Abord			0,076
Laparotomie	13 (62)	22 (33)	
Laparoscopie	6 (29)	34 (54)	
Conversion	2 (9)	7 (11)	
Geste chirurgical			<0,001
Colectomie	4 (19)	32 (51)	
Colectomie totale	6 (29)	2 (3)	
Proctectomie	2 (9)	26 (41)	
Coloproctectomie	4 (19)	0 (0)	
AAP	5 (24)	3 (5)	
Stomie			0,009
Pas de stomie	7 (33)	33 (52)	
Temporaire	7 (33)	26 (41)	
Définitive	7 (33)	4 (6)	
Critères oncologiques			
Lymphadenectomie	16 (80)	63 (100)	<0,001
Monobloc	19 (95)	62 (98)	0,163
R0	18 (86)	60 (95)	0,162

Une coloproctectomie totale était réalisée chez 4 patients (19%), pour RCH avec pancolite pour 2 patients, à visée de totalisation prophylactique pour 2 autres patients. Les résections segmentaires étaient significativement moins fréquentes en cas de CCR-MICI, sans preuves de l'impact d'un geste plus étendu. Un abord laparoscopique était moins fréquemment réalisé pour CCR-MICI (29% - 54% pour CCRS), sans différence statistiquement significative. La réalisation d'une stomie définitive était plus fréquente chez les patients opérés pour CCR-MICI (33% - 6% pour CCRS), essentiellement pour des tumeurs rectales, les possibilités de conservation sphinctérienne étant réduites chez ces patients.

Au plan oncologique, l'exérèse était de principe monobloc, un curage ganglionnaire adapté n'était réalisé que dans 80% des résections de CCR-MICI. Le taux de résection complète (R0) ne différait pas entre les 2 groupes. Une radiothérapie pré-opératoire avait plus fréquemment été réalisée pour CCR sporadique (28 patients – 44%), que pour CCR-MICI (3 patients - 23%). La réalisation d'une chimiothérapie adjuvante était similaire dans les 2 groupes. (CCR-MICI 48%, CCR-S 51%)

4.3.1.4 Suites post-opératoires

La mortalité post-opératoire était faible et similaire dans les 2 groupes. La morbidité post-opératoire correspondait essentiellement à des causes médicales ou septiques et n'était pas significativement différente entre les 2 groupes, de même que les complications post-opératoires graves (Dindo-Clavien ≥ 3). La durée d'hospitalisation était significativement plus longue dans le groupe CCR-MICI. L'ensemble des résultats de morbimortalité est résumé dans le tableau 6.

Tableau 6 - Suites post-opératoires CCR/CCR-MICI

	MICI/CCR	CCR	P
Mortalité (30j)	0 (0)	1 (1,5)	1,000
Dindo-Clavien			0,309
0-2	15 (75)	54 (86)	
3-5	5 (25)	9 (14)	
Morbidité médicale			0,059
Non	16 (80)	58 (92)	
Cardiovasculaire	2 (10)	5 (8)	
Autre	2 (10)	0 (0)	
Morbidité chirurgicale			
Fistule/Abcès	3 (15)	9 (14)	1,000
Occlusion	5 (25)	7 (11)	0,150
Hémorragie	0 (0)	0 (0)	/
Abcès de paroi	1 (5)	1 (1,5)	0,426
Infection urinaire	3 (15)	0 (0)	0,012
Réintervention	3 (15)	7 (11)	0,697
Séjour réanimation	6 (30)	10 (16)	0,197
Durée hospitalisation (j)*	19 (8-46)	10 (4-61)	0,003
Réhospitalisation (30j)	3 (15)	6 (10)	0,680
Morbidité tardive (>30j)	5 (25)	21 (34)	0,587
Abcès	0	4	
Fistule	2	4	
Occlusion	1	0	
Paroi	1	15	
Autre	1	5	

* médiane (extrêmes)

4.3.2 Suivi

Le pronostic des CCRS et CCR-MICI est marqué par une survie globale à 5 ans de près de 80%. Les récurrences de CCR-MICI étaient de faibles effectifs, moins fréquemment hépatiques et pulmonaires par rapport au groupe CCRS. L'ensemble des caractéristiques du suivi oncologique est rappelé dans le tableau 7.

Tableau 7 - Caractéristiques suivi CCR/CCR-MICI

	MICI/CCR	CCR	P
Durée suivi (mois)*	45 (3-105)	47 (1-115)	0,722
Récidive	3 (14)	16 (26)	0,376
Localisation récidive			
Locorégionale	1		
Locorégionale, GG, carcinose	1		
Hépatique	1	7	
Pulmonaire		2	
Hépatique-Pulmonaire		3	
Ganglionnaire		2	
Hépatique-GG		1	
Pulmonaire-GG		1	
Délai récidive (mois)*	8 (5-12)	13,5 (4-43)	0,145
Survie globale à 5 ans	81%	78%	0,845
Survie sans récidive à 5 ans**	71%	69%	0,801

* médiane (extrêmes), ** M1 exclus

4.3.3 Survies globale et sans récidive

Les survies globale (SG) et sans récidive (SSR) étaient similaires entre CCRS et CCR sur MICI (SG – p=0,845). Les données de survie sont représentées par les figures 13 et 14.

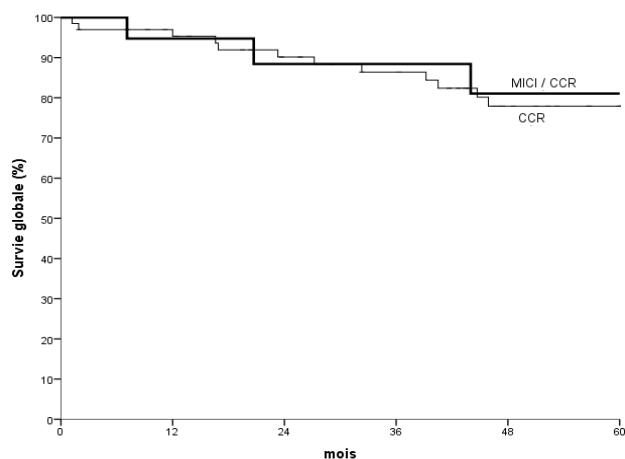


Figure 14 – CCRS vs CCR-MICI – Survie globale

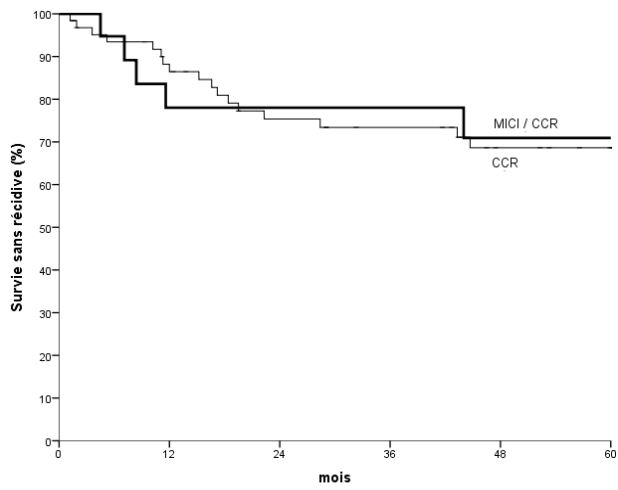


Figure 15 - CCRS vs CCR-MICI - Survie sans récurrence

5 DISCUSSION

5.1 Population d'étude

Cette étude a été menée dans une population de patients opérés pour MICI et/ou CCR, en service hospitalier. La représentativité de notre population par rapport à l'ensemble des patients présentant une MICI, notamment non opérée, ou suivis en ambulatoire peut théoriquement être mise en défaut. Néanmoins, jusqu'à 80% des patients suivis pour MICI bénéficient d'un geste chirurgical au cours de leur vie comme rappelé par Cosnes et al. (186) Ainsi la population des patients adressés au chirurgien n'est probablement que peu différente de l'ensemble des MICI en population générale.

L'ensemble des caractéristiques démographiques et opératoires montre une population d'étude peu sélectionnée (fréquence élevée des résections iléo-caecales, essentiellement pour atteinte iléale terminale avec complications infectieuses, identique à la littérature), dans un centre expert (fréquence élevée de l'abord coelioscopique, volume important, morbidité opératoire limitée), bénéficiant d'une prise en charge actuelle (précocité et fréquence des prises en charge en laparoscopie, fréquence du traitement anti-TNF).

Les patients témoins présentant un CCRS ont été sélectionnés par appariement sur des critères démographiques et tumoraux. Aucune différence significative n'était retrouvée concernant les critères de sélection. Les patients n'ont pas été sélectionnés sur l'âge du fait de la difficulté de recrutement de témoins « jeunes », confirmant la survenue de CCR-MICI chez des patients plus jeunes que dans le cas de CCR sporadiques.

5.2 Caractéristiques du CCR-MICI

Dans notre étude, la prévalence du CCR associé aux MICI était de 4%. Ceci semble comparable aux données de la littérature de séries hospitalières. (17) (69) En population générale, le risque est légèrement plus faible, entre 2,2% et 3,7%. (28) (29)

La répartition entre MC et RCH était égale dans notre série, confirmant un risque de cancer identique dans les 2 maladies, avec le caractère quasi-constant d'une maladie ancienne dans les formes dégénérées.

La tumeur était plus fréquemment de localisation distale, pour 71% des patients, comme déjà évoqué dans d'autres séries, par exemple par Kiran et al. qui totalisent 65% de localisations coliques gauches et rectales, ou par Delaunoy et al. (187) (188) Différentes hypothèses physiopathologiques ont pu expliquer ces données, en particulier une atteinte distale plus fréquente pour la RCH. Ceci est également retrouvé dans la littérature pour les CCR sporadiques, permettant d'émettre l'hypothèse de mécanismes spécifiques de carcinogénèse. (189) On retrouvait 14% de lésions multifocales. En comparaison, Connell et al. retrouvent 21% de localisations de cancers synchrones à distance dans une étude ancienne avec des diagnostics probablement plus tardifs, confirmant la fréquence élevée de cette multifocalité dans les CCR-MICI. (113)

L'anatomopathologie retrouve une prépondérance de l'adénocarcinome lieberkhunien, dans les mêmes proportions que les cas sporadiques. Nous n'avons pas étudié systématiquement une éventuelle instabilité microsatellitaire, qui aurait pu être plus fréquente comme évoqué par Svrcek et al. (190) Certaines études rapportent une plus grande fréquence des formes mucineuses pour les CCR associés aux MICI, ce que nous retrouvons, de manière non significative, avec des réserves liés à des effectifs faibles. (191) (192) (65)

En endoscopie, on observe la fréquence importante de lésions planes et sténosantes par rapport aux lésions bourgeonnantes. Gumaste et al. retrouvent un risque de dégénérescence très élevé et soulignent la nécessité de dépister ces sténoses, souvent associées à des lésions plus avancées avec un caractère infiltrant. (73) Ceci confirme donc le caractère « à risque » des sténoses, qui doivent impérativement être dépistées. D'autres lésions, non sténosantes, étaient retrouvées. Dans notre pratique, contrairement à plusieurs autres séries, la présence de lésions type ALM ou DALM était faible. Chez 40% des patients, la maladie était paradoxalement quiescente en pré-opératoire, alors même que l'inflammation semble jouer un rôle majeur dans la carcinogénèse du CCR-MICI. L'absence d'activité endoscopique ne semble donc pas témoigner d'une extinction des mécanismes sous-jacents d'inflammation et de carcinogénèse, et ne réduit probablement pas le risque de dégénérescence.

En imagerie, 2 formes iconographiques ont pu être individualisées, bourgeonnante (62%) ou sténosante (31%), de la même manière qu'Hristova, qui retrouvait cependant moins de formes bourgeonnantes (47%). Celles-ci étaient pour cet auteur associées à une plus grande fréquence des formes anatomopathologiques à cellules en bagues à chaton, non retrouvée dans notre série. (193)

Au plan thérapeutique, la prise en charge du CCR fait appel à une exérèse oncologique. Celle-ci a été réalisée dans notre travail pour seulement 80% des patients. L'impact oncologique, s'il semble demeurer faible et dépendant du stade initial de la maladie au diagnostic, de même que la morbidité pouvant lui être associée, n'a pu être évalué du fait d'un effectif insuffisant.

Près 50% des patients bénéficiaient dans notre série d'une exérèse étendue (colectomie totale ou coloproctectomie totale), au delà des critères de la stricte résection oncologique, à visée prophylactique d'une récurrence néoplasique ou inflammatoire. Kiran et al. (171) ne montrent pas de différence entre colectomie segmentaire et coloproctectomie totale dans la survenue de CCR, la survie et la récurrence pour les patients opérés pour dysplasie. Lindberg et al. (172) retrouvent, dans une série de 51 résections coliques indiquées pour dysplasie ou CCR, une proportion de 57% de colectomies segmentaires mais avec dans le suivi post-

opératoire la nécessité de 10 cas de totalisation (7 pour récurrence inflammatoire, 3 pour dysplasie sur colon restant), limitant l'intérêt d'une chirurgie conservatrice. Le résultat fonctionnel et la qualité de vie n'avaient pas été évalués. Aucune étude comparative n'évalue spécifiquement l'étendue du geste pour CCR-MICI qui doit in fine être décidée individuellement, avec une place croissante de gestes plus étendus avec abord laparoscopique comme le souligne Connelly. (168)

La morbidité post-opératoire était significative chez 43% des patients, avec une durée d'hospitalisation médiane de 17,5 jours, bien supérieure à celle de 9 jours, avec des complications post-opératoires pour 32% des patients, décrite par Kiran et al. (194)

5.3 Risque de dégénérescence

5.3.1 Populations comparées

La recherche de facteurs de risque de dégénérescence a été réalisée pour les MICI présentant une atteinte colique. En effet, au plan physiopathologique, l'inflammation colique locale semble participer à l'oncogenèse, et constituer le mécanisme commun au risque de dégénérescence. Les atteintes iléales terminales ont été secondairement exclues car correspondant à des maladies inflammatoires d'évolution et de pronostic différents, pouvant biaiser et sous-estimer l'effet de facteurs de risque de dégénérescence colique.

Plusieurs études récentes ont recherché des facteurs de risque utiles au dépistage. (80) Les facteurs de risque actuellement mis en évidence dans la littérature ont été rappelés en première partie, avec actuellement de nombreux travaux divergents, les plus significatifs ayant récemment été listés. (33) La comparaison des différents facteurs de risque étudiés au cours de notre travail avec les données disponibles dans la littérature est résumée dans le tableau 8.

5.3.2 Cholangite sclérosante primitive

L'association de la maladie inflammatoire à une cholangite sclérosante primitive (CSP) constitue un facteur de risque majeur de dégénérescence, retrouvé en analyse univariée ($p=0,001$) et multivariée ($RR=32$). Ce risque a déjà été démontré par Broomé sur la survenue de dysplasie et CCR, avec un risque relatif supérieur à 3. (83) Ceci a ensuite été confirmé par d'autres travaux, retrouvant un risque multiplié par 5. (84) (86)

5.3.3 Symptomatologie extra-digestive

La présence de symptômes extra-digestifs était significativement plus importante chez les patients présentant une dégénérescence ($p=0,01$). Ceci n'est actuellement démontré par aucune étude retrouvée dans la littérature.

Cette symptomatologie peut être un témoin de la gravité de la maladie inflammatoire et constituer un facteur de risque clinique de la dégénérescence. Néanmoins, l'hypothèse d'un biais d'information ne peut être exclue, ces symptômes pouvant être plus souvent signalés par le patient et plus fréquemment enregistrés dans les observations médicales en cas de maladie digestive plus grave.

5.3.4 Absence d'activité clinique / endoscopique

D'une part, l'absence d'activité endoscopique est fréquente parmi les patients présentant un CCR-MICI, d'autre part, celle-ci est dans notre étude significativement plus élevée chez les patients présentant une dégénérescence (42%). Ainsi, l'absence d'activité endoscopique ne doit en aucun cas être rassurante mais constitue au plan clinique un facteur de risque majeur de dégénérescence, potentiellement évitable.

Ceci semble s'effectuer par le biais soit d'une probable inflammation infra-clinique, soit d'un moindre traitement, soit d'un allègement injustifié de la surveillance endoscopique. Actuellement, aucune autre étude disponible ne semble pouvoir étayer cette hypothèse retrouvée dans notre travail.

5.3.5 Traitements immunosuppresseurs et immunomodulateurs

Les traitements immunosuppresseurs et anti-TNF pourraient entraîner une réduction de l'inflammation et ainsi un effet protecteur de la survenue de CCR, mais présentent un risque carcinogène propre. Notre étude, malgré plusieurs biais, semble confirmer un effet protecteur d'un traitement immunosuppresseur ou anti-TNF sur le risque de dégénérescence, indépendamment de la durée effective du traitement qui n'a pas été spécifiquement étudiée.

Cet effet, avec l'extension d'indication de ces traitements, pourrait contribuer à une diminution de l'incidence de la dégénérescence à l'avenir comme suggéré par Andersen. (195) Une diminution de l'incidence de CCR chez les patients traités par thiopurines a été observée par Beaugerie et al. dans la cohorte Cesame, uniquement significative en cas de durée d'évolution élevée. (28) Ceci reste controversé et n'est pas retrouvé dans d'autres travaux, une méta-analyse de Jess et al. ne retrouvant aucune incidence significative du traitement par thiopurines sur la survenue de CCR. (196) Dans une revue de la littérature, Beaugerie évoque un effet chimiopréventif probable du 5-ASA et des thiopurines, et souligne l'absence d'études actuelles, quelle qu'en soit la méthodologie, sur l'effet des anti-TNF. (96)

5.3.6 Etendue de la maladie inflammatoire

L'étendue de l'atteinte inflammatoire, en particulier l'existence d'une pancolite, constitue un facteur de risque de dégénérescence ($p=0,04$), comme retrouvé dans d'autres études. (197) Sugita, et al. ont également retrouvé une survenue plus précoce du CCR dans l'évolution de la RCH chez les patients présentant une atteinte endoscopique au delà du colon gauche, confirmant un rôle physiopathologique de l'étendue de l'atteinte inflammatoire. (198)

5.3.7 Résection colorectale antérieure

Notre travail retrouve l'existence d'une résection colorectale antérieure comme facteur de risque de survenue de CCR. ($p=0,01$) L'existence d'un antécédent de résection colique ou rectale a été évoquée dans la littérature, à la fois comme facteur protecteur par Bergeron, et al. ou comme facteur de risque, avec une tendance non significative, par Jess, et al. (80) (199)

Un antécédent de chirurgie colorectale, indiquée pour MICI, semble être un témoin de la gravité de la maladie et de l'inflammation qui lui est liée, parallèlement associée au risque de dégénérescence. De plus, les patients les plus graves sont opérés plus précocement ou multi-opérés, entraînant une réduction de la symptomatologie après intervention et/ou un arrêt de traitement au long cours, pouvant diminuer l'observance de la surveillance endoscopique.

5.3.8 Autres facteurs de risque potentiels

La durée d'évolution de la MICI est reconnue comme un facteur de risque majeur de dégénérescence. En particulier, la méta-analyse de Eaden, et al. confirme une augmentation d'incidence du CCR, parallèle à la durée d'évolution, au cours du suivi des MICI. (29) Celle-ci n'a pas spécifiquement été étudiée dans notre travail en raison de possibles biais liés à la définition de la date de diagnostic. Néanmoins, la durée médiane d'évolution estimée était significativement différente, de 7 (0-43) ans dans le groupe MICI contre 19 (6-44) ans dans le groupe CCR-MICI. ($p < 0,001$)

L'âge au diagnostic n'est pas retrouvé comme facteur de risque dans notre travail. Celui-ci a été évoqué dans d'autres études en population générale, retrouvant un risque relatif de 4 chez les patients diagnostiqués avant l'âge de 15 ans. (18) Ceci est cependant contredit par d'autres travaux. Ce facteur est aussi possiblement lié à la durée d'évolution et son caractère indépendant reste incertain.

Un antécédent familial de CCR a été retrouvé dans plusieurs travaux d'effectifs importants comme facteur de risque de dégénérescence. Nous ne mettons pas en évidence ce critère, possiblement par manque de puissance. (81) (79)

Le sexe masculin a pu être évoqué comme statistiquement associé à une dégénérescence, en particulier par Soderlund et al. (78) Ceci n'est pas retrouvé dans notre travail.

L'iléite de reflux a été évoquée par Heuschen comme facteur de risque de dégénérescence, non retrouvée dans plusieurs autres travaux, ce facteur n'a pas été étudié dans notre étude. (76)

L'existence d'une dysplasie, état pré-cancéreux, constitue un marqueur du risque de dégénérescence. Nous ne mettons pas statistiquement en évidence ce critère, probablement du fait du nombre très faible de dysplasies (n=8) retrouvées parmi nos patients.

5.3.9 Evaluation globale du risque de dégénérescence

Les facteurs de risque mis en évidence ici en préopératoire semblent similaires par rapport aux études réalisées en situation de dépistage. Devant la connaissance de ces facteurs de risque, plusieurs équipes ont tenté, à partir de ceux-ci, d'estimer un risque global de CCR. Un score a été établi puis validé par Lutgens et al. (132) permettant d'évaluer le risque de dégénérescence en population générale dans l'optique d'optimiser la surveillance endoscopique. Celui-ci se base sur 4 facteurs de risque : rectocolite hémorragique, existence d'une cholangite sclérosante associée, étendue anatomique de la maladie, existence de pseudopolypes. Néanmoins, les facteurs de risque utilisés diffèrent de ceux retrouvés dans notre étude et la méthodologie de construction du score ne permet pas son application à l'évaluation du risque en pré-opératoire. Autant que l'application d'un score, la connaissance des facteurs de risque semble raisonnablement à même d'évaluer le risque de dégénérescence.

Tableau 8 - Bibliographie facteurs de risque

Ref	Auteur	Année	Type étude	Pro / Retrospectif	Spécialité Med/Chir	Eff MCI	Eff CCR	MCI	CCR	Type MCI	Sexe masc	Age diagnostic	Etendue diagnostic	Durée évolution	Tabac	ATCD CSP	ATCD fam CCR	ATCD Chir	Etendue endo	Iléite reflux	Lésions endo	Activité clinique	Activité inf histo	Dysplasie	Ttt salicylé	Ttt IS	Ttt anti-TNF	Durée ttt	
82	Bergeron	2010	CT	R M	66	33	MCI	CCR			-	-	N	-	N	R	P	P	N	N	-	-	-	-	N	N	-	N	
28	Beaugerie	2013	Cohorte	P M	19486	37	MCI	HGD CCR			R	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	
197	Gupta	2007	Cohorte	P M	418	15	RCH	HGD CCR			N	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	R	-	N	N	N	N	-	-
77	Heuschen	2001	Cohorte	P C	590	66	RCH	CCR			N	N	R	R	-	R	-	-	-	R	N	-	-	R	-	-	-	-	
198	Jess	2007	CT	R M	102	43	MCI	CCR			N	-	-	R	N	R	N	N	-	-	-	R	N	-	-	-	-	N	-
78	Navaneethan	2013	CT	R C	715	26	RCH	CCR			N	N	N	-	-	R	N	-	N	N	-	-	-	-	P	N	-	-	
80	Nuako	1998	CT	R M	150	14	RCH	CCR			-	-	-	-	-	-	R	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
103	Pinczowski	1994	CT	R M	196	10	RCH	CCR			-	-	-	-	N	-	-	-	-	-	-	-	-	-	P	-	-	-	
199	Rubin	2013	CT	R M	141	20	RCH	CCR HGD			R	-	-	-	N	R	N	-	-	-	-	-	R	-	P	P	-	-	
69	Rutter	2004	CT	R M	136	68	RCH	CCR			-	-	-	-	N	N	N	-	-	-	-	R	R	-	N	N	-	-	
104	Velayos	2006	CT	R M	188	18	RCH	CCR			-	-	-	-	N	N	R	-	-	N	R	-	-	-	P	P	-	-	
		2015	Cohorte	R C	171	21	MCI	CCR			N	N	-	-	-	R	N	P	R	-	-	-	-	N	N	P	P	-	

R : facteur de risque

P : Facteur de protection

N : Statistiquement non significatif

En gras : résultat d'analyse principale

5.4 PRONOSTIC

5.4.1 *Survie globale*

Les formes localisées de CCR-MICI présentent dans notre étude un pronostic satisfaisant, avec une probabilité de survie globale de 81% à 5 ans. La survie est statistiquement non différente entre CCR-S et CCR-MICI opérés ($p=0,846$). Ceci témoigne d'un pronostic similaire, sans que l'on puisse exclure la possibilité d'une différence non mise en évidence du fait du faible effectif.

Actuellement, l'existence d'une différence de pronostic entre ces cancers reste débattue. Plusieurs travaux retrouvent une différence de survie, à la fois globale et sans récurrence entre CCR-S et CCR-MICI. (156) D'autres retrouvent des survies identiques entre CCR-MICI et CCR-S, particulièrement Kiran et al. avec un effectif de plus de 200 patients ou Delaunoy et al. avec près de 300 patients. (194) (188) La comparaison des données pronostiques de notre travail avec celles de la littérature est résumée dans le tableau 9.

Par rapport à d'autres travaux de la littérature, nous observons des survies prolongées, expliquées par différents facteurs :

- L'ancienneté de certaines études, avec depuis une amélioration des thérapeutiques médicales disponibles, notamment chimiothérapies anticancéreuses et thérapies ciblées et la survenue de progrès chirurgicaux, notamment en chirurgie rectale (exérèse totale du mésorectum, laparoscopie, environnement médical péri-opératoire, standardisation des critères anatomopathologiques), améliorant la morbidité péri-opératoire et à long-terme.
- Une amélioration de l'efficacité du dépistage, avec une proportion de patients dépistés pour plus de 90% à des stades probablement plus précoces.

5.4.2 Facteurs pronostiques

Différents travaux ont étudié des facteurs pronostiques associés au CCR-MICI. Le type de maladie inflammatoire, MC ou RCH, a été évoqué comme facteur pronostique avec un pronostic plus défavorable des cas de CCR sur MC. (65) D'autres facteurs pronostiques ont également été évoqués : le grade de différenciation tumorale, le stade TNM, l'existence de métastases hépatiques, etc. (156) (152) Ces facteurs n'ont pas été spécifiquement évalués dans notre travail du fait d'un effectif insuffisant.

La localisation tumorale pourrait être associée au pronostic. Dans notre travail, on observe une forte prévalence de lésions rectales, possiblement liée à un biais de recrutement du service. Néanmoins, Remzi, et al. présentent, sur une série de 70 CCR-RCH coloproctectomisés, jusqu'à 37% de localisations rectales. (167) Le pronostic ne semble pas dans cette étude lié à la localisation tumorale, mais ceci ne peut être précisé dans notre travail par manque d'effectif. Delaunoy, et al. retrouvent un pronostic plus péjoratif des formes coliques droites, possiblement par diagnostic plus tardif, non confirmé par d'autres travaux. (189)

L'hypothèse de l'existence de plusieurs sous-types de CCR associés aux MICI a été formulée par Brackmann, avec la coexistence de cancers d'une part exclusivement liés à l'inflammation, et d'autre part de type sporadique survenant chez des patients présentant une maladie inflammatoire. (159) Hristova, et al. en étudiant l'aspect scannographique de 17 CCR/MICI consécutifs, définissent 2 sous-types radiologiques selon l'existence d'une masse ou d'une sténose au TDM, établissant une corrélation avec le sous-type histologique, lieberkhunien, mucineux ou avec cellules en bagues à chaton. (194) Il pourrait ainsi exister plusieurs sous-types tumoraux, avec mutations, présentations cliniques et profils évolutifs distincts, avec ainsi des pronostics différents.

Tableau 9 - Bibliographie études pronostiques

Ref	Auteur	Année	Population*	Effectif CCR	Type MICI	Etude** Obs	Période d'inclusion	CCR- MICI***	CCR- S***
(149)	Slaney	1959	Med	18	RCH	Obs	-	18,6	-
(200)	Hugues	1978	Med	33	RCH	CT	-	55,1	46,9
(201)	VanHeerden	1980	Med	30	RCH	Obs	-	41,7	-
(153)	Ritchie	1981	Med	67	RCH	CT	33	65,1	53
(202)	Lavery	1982	Chir	79	RCH	CT	29	49,1	61,6
(203)	Gyde	1984	Med	35	RCH	CT	32	33,5	32,6
(158)	Heimann	1992	Chir	52	MICI	Obs	15	49	-
(204)	Sugita	1993	Chir	102	RCH	Obs	29	52	-
(188)	Delauoit	2006	Med	290	MICI	CT	20	54	53
(155)	Larsen	2006	Med	100	MC	CT	22	31	31
(152)	Jansen	2007	Med	279	RCH	CT	22	37	31
(154)	Watanabe	2011	Med	169	RCH	CT	20	43,3	57,4
(194)	Kiran	2010	Chir	240	MICI	CT	27	77	72
(156)	Renz	2013	Chir	33	MICI	CT	16	49	67
(151)	Hrabe	2014	Chir	55	MICI	CT	32	54,5	62,2
TOTAL	-	-	-	1632	-	-	-	50,7	51,3
-	-	2015	Chir	21	MICI	CT	10	81	78

*: Population médicale (Med) / Population chirurgicale (Chir)

** : Etude observationnelle (Obs) / Etude Cas-témoins (CT)

*** : Probabilité de survie globale à 5 ans

5.5 LIMITES DE L'ETUDE :

5.5.1 Caractère rétrospectif

Il s'agit d'une étude menée rétrospectivement, sur une durée prolongée, à l'origine de plusieurs biais méthodologiques intrinsèques :

- Les données ont été enregistrées dans une base de données rétrospective établie à partir des dossiers médicaux existants. La fiche de recueil était établie à posteriori de la réalisation des observations médicales, pouvant être à l'origine de biais d'information.
- Les dossiers incomplets étaient complétés par recueil à posteriori auprès des différents intervenants : médecin traitant, gastroentérologue, service de radiologie, laboratoire... sans vérification de leurs systèmes d'information et d'archivage respectifs, possiblement à l'origine d'un biais de mémorisation.
- Pour les patients suivis pour CCR, le pronostic étant essentiellement lié à la pathologie néoplasique (ou estimé tel), les informations du dossier médical concernant la MICI sous-jacente peuvent avoir été négligées, à l'origine d'un possible biais de classement. Ceci ne s'est pas révélé être le cas lors de notre étude avec un taux de données manquantes identique dans le groupe cancer et le reste de la population d'étude, la plupart des patients ayant été longuement suivis pour leur MICI avant le diagnostic de CCR dans les mêmes services hospitaliers.

5.5.2 Caractère unicentrique

L'étude a été menée sur un seul centre, le CHU de Bordeaux. Il existe inévitablement un biais de recrutement :

- Les patients hospitalisés ne correspondent pas à la population générale, la raison même de leur hospitalisation étant liée à la gravité plus importante de la pathologie ou

a la survenue de complications associées, comme cela a préalablement été explicité dans le choix de notre population d'étude.

- L'étude étant menée dans un centre de référence, une part de l'effectif des patients inclus a fait l'objet d'une admission secondaire après hospitalisation dans des hôpitaux généraux : ces patients présentent probablement une gravité plus importante de leur pathologie à l'origine d'une « hyper-sélection ».

Les patients n'ont pas été comparés à ceux d'autres services hospitaliers ou à des patients non hospitalisés : les différents groupes présentent ainsi dans notre étude des MICI de même gravité. Du fait de l'existence d'une concertation pluridisciplinaire de recours, la plupart des patients issus des hôpitaux périphériques sont discutés et adressés, avec un processus de recrutement des MICI complexes sur l'ensemble de la région, limitant cet effet centre.

5.5.3 Sélection des patients

Les patients inclus dans l'étude ont tous été admis en service de chirurgie : ils sont ainsi préselectionnés sur le traitement à recevoir. Toutefois, dans le cadre de notre étude, que ce soit pour un CCR ou une MICI compliquée, un avis chirurgical est généralement pris et le patient référé à une équipe chirurgicale dans une grande majorité de cas, fréquemment après concertation pluridisciplinaire, limitant le biais de sélection inhérent à une étude chirurgicale.

Les patients exclus sont mentionnés, leurs dossiers médicaux ont été revus pour confirmation des critères d'exclusion. Néanmoins, parmi les patients préselectionnés, on relève 7 patients inclassés, en raison de dossiers médicaux manquants, potentiellement éligibles. Ces données manquantes restent limitées en proportion de l'effectif global.

Au sein du groupe cancer, l'effectif de 21 patients reste limité. En comparaison, la plupart des données bibliographiques disponibles concernent également de petits effectifs, du fait de la faible prévalence de la pathologie. Par exemple, les études de Renz et al. et de Hrabec et al. concernent respectivement 33 et 55 patients. (156) (151) Néanmoins, plusieurs études, notamment multicentriques, présentent des effectifs bien supérieurs, mais sur des populations non chirurgicales et avec des périodes d'inclusion prolongées, à l'origine d'autres biais méthodologiques.

5.5.4 Durée d'étude

L'étude était menée rétrospectivement sur une période de 10 ans permettant une minimisation des données manquantes et des patients perdus de vue, inhérents à un travail sur une période plus prolongée. La durée d'étude avait été établie à priori en fonction du nombre de sujets nécessaires estimé à 20 dans le groupe CCR sur MICI. En comparaison, la plupart des études disponibles ont été réalisées sur des durées prolongées, supérieures à 30 ans pour certaines, comme résumé dans le tableau 9, sans prise en compte de l'évolution de la maladie, des connaissances et des progrès médicaux sur une période prolongée.

Plusieurs modifications de pratiques ont eu lieu durant la période d'inclusion :

- Au plan diagnostique, la surveillance coloscopique a fait l'objet de plusieurs recommandations de sociétés savantes en 2010, 2012 et 2014, insistant sur sa fréquence et ses modalités avec biopsies étagées. (205) (112) (141) On peut aussi supposer une utilisation plus fréquente des techniques de chromoendoscopie et de NBI. Les biopsies ont également fait l'objet d'une analyse anatomopathologique innovante, en particulier avec de nouvelles analyses immunohistochimiques.
- Dans le traitement des MICI, la généralisation de l'usage des traitements anti-TNF, et dans le traitement du cancer colorectal, l'optimisation des chimiothérapies conventionnelles type Folfox et la généralisation des thérapies ciblées ont pu engendrer des modifications de pratiques durant notre étude.

- En chirurgie, l'évolution principale a été la progression de l'abord laparoscopique, notamment à partir de 2008 dans notre activité. Ceci a pourtant une influence limitée sur nos résultats en raison, d'une part de la sécurité oncologique actuellement prouvée de la laparoscopie, d'autre part de son usage qui, s'il est largement développé pour des résections plus classiques, reste limité dans ces situations chirurgicales complexes.

Ces modifications techniques durant la période d'étude ne semblent néanmoins que peu significatives et n'ont en pratique pas entraîné d'évolution radicale à même d'influer sur nos résultats.

CONCLUSION

Bien que relativement rares, les CCR développés sur MICI présentent des caractéristiques spécifiques dont la connaissance est nécessaire pour le chirurgien amené à les prendre en charge.

Ces cancers surviennent fréquemment sur un terrain de MICI particulier, avec présence de différents facteurs de risque, permettant, à défaut de véritable connaissance, une estimation du risque de dégénérescence en préopératoire : l'ancienneté de la maladie, sa gravité : extension, insuffisance de traitement, présence d'atteintes extra-digestives, et en particulier l'association à une cholangite sclérosante. Une maladie quiescente au moment de l'intervention n'est cependant pas rassurante, ces patients étant souvent moins suivis malgré un risque de survenue de CCR restant élevé, et imposant le maintien d'une surveillance stricte.

L'évaluation de ces facteurs de risque en préopératoire devrait être systématique, conduisant si nécessaire à modifier l'intervention prévue en cas de risque élevé : résection avec marges ou totalisation de la colectomie pour les RCH, curage ganglionnaire, exérèse monobloc.

Le CCR survenant sur MICI, malgré ces difficultés diagnostiques et thérapeutiques, présente dans sa globalité un pronostic similaire à celui des CCR « sporadiques ». Les données de notre étude, intégrant les changements diagnostiques et thérapeutiques récents, confortent les éléments bibliographiques plus anciens, présentent une meilleure survie et reflètent donc l'impact de nouvelles pratiques sur le risque de CCR et sa prise en charge.

Néanmoins, parmi l'ensemble de ces patients, il semble exister différents sous-types de cancers, probablement porteurs de caractéristiques biologiques différentes, conditionnant des pronostics variables et des protocoles de traitement et des modalités de dépistage différents. La mise en évidence d'une telle hétérogénéité de cette pathologie peu fréquente ne pourra se faire qu'après de nouvelles études larges et prospectives.

BIBLIOGRAPHIE

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: A pathologic and clinical entity. *JAMA*. 1984 Jan 6;251(1):73–9.
2. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: new insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2013 Feb;45(2):89–94.
3. Loftus Jr EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1504–17.
4. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 2011 Jun 16;474(7351):307–17.
5. Seksik P. [Gut microbiota and IBD]. *Gastroentérologie Clin Biol*. 2010 Sep;34 Suppl 1:S44–51.
6. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, Yu N. The prevalence of extraintestinal diseases in inflammatory bowel disease: a population-based study. *Am J Gastroenterol*. 2001 Apr;96(4):1116–22.
7. Juillerat P, Mottet C, Pittet V, Froehlich F, Felley C, Gonvers J-J, et al. Extraintestinal manifestations of Crohn's disease. *Digestion*. 2007;76(2):141–8.
8. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott IDR, Bernstein CN, Brant SR, et al. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2005 Sep;19 Suppl A:5A – 36A.
9. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel J-F. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*. 2006 Jun;55(6):749–53.
10. Hommes DW, van Deventer SJH. Endoscopy in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1561–73.
11. Panes J, Bouhnik Y, Reinisch W, Stoker J, Taylor SA, Baumgart DC, et al. Imaging techniques for assessment of inflammatory bowel disease: joint ECCO and ESGAR evidence-based consensus guidelines. *J Crohns Colitis*. 2013 Aug;7(7):556–85.
12. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology*. 2007 Jan;50(1):113–30.
13. Raskov H, Pommergaard H-C, Burcharth J, Rosenberg J. Colorectal carcinogenesis-update and perspectives. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Dec 28;20(48):18151–64.
14. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology*. 1987 Nov;93(5):1009–13.
15. Bargen J. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. *Arch Surg*. 1928 Oct 1;17(4):561–76.

16. Edwards F, Truelove S. Course and prognosis of ulcerative colitis Part IV Carcinoma of the colon. *Gut*. 1964 Feb 1;5(1):15–22.
17. Lennard-Jones JE, Melville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis: findings among 401 patients over 22 years. *Gut*. 1990 Jul;31(7):800–6.
18. Ekblom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med*. 1990 Nov 1;323(18):1228–33.
19. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer*. 2001 Feb 15;91(4):854–62.
20. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology*. 2006 Apr;130(4):1039–46.
21. Langholz E, Munkholm P, Davidsen M, Binder V. Colorectal cancer risk and mortality in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1992 Nov;103(5):1444–51.
22. Winther KV, Jess T, Langholz E, Munkholm P, Binder V. Long-term risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study from Copenhagen County. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2004 Dec;2(12):1088–95.
23. Manninen P, Karvonen A-L, Laukkarinen J, Aitola P, Huhtala H, Collin P. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Apr;50(4):423–8.
24. Katsanos KH, Vermeire S, Christodoulou DK, Riis L, Wolters F, Odes S, et al. Dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease 10 years after diagnosis: results of a population-based European collaborative follow-up study. *Digestion*. 2007;75(2-3):113–21.
25. Lovasz BD, Lakatos L, Golovics PA, David G, Pandur T, Erdelyi Z, et al. Risk of colorectal cancer in Crohn's disease patients with colonic involvement and stenosing disease in a population-based cohort from Hungary. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2013 Sep;22(3):265–8.
26. Castaño-Milla C, Chaparro M, Gisbert JP. Systematic review with meta-analysis: the declining risk of colorectal cancer in ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Apr;39(7):645–59.
27. Peyrin-Biroulet L, Lepage C, Jooste V, Guéant J-L, Faivre J, Bouvier A-M. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: a population-based study (1976-2008). *Inflamm Bowel Dis*. 2012 Dec;18(12):2247–51.
28. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, Bouvier A, Simon T, Allez M, et al. Risk of Colorectal High-Grade Dysplasia and Cancer in a Prospective Observational Cohort of Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2013 Jul;145(1):166–75.e8.
29. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut*. 2001 Apr;48(4):526–35.

30. Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TIA. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol*. 2005 Dec;100(12):2724–9.
31. 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 Jun;50(6):839–55.
32. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol WJG*. 2008 Jan 21;14(3):378–89.
33. Dyson JK, Rutter MD. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: what is the real magnitude of the risk? *World J Gastroenterol WJG*. 2012 Aug 7;18(29):3839–48.
34. Triantafyllidis JK, Nasioulas G, Kosmidis PA. Colorectal cancer and inflammatory bowel disease: epidemiology, risk factors, mechanisms of carcinogenesis and prevention strategies. *Anticancer Res*. 2009 Jul;29(7):2727–37.
35. Herszényi L, Barabás L, Miheller P, Tulassay Z. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: the true impact of the risk. *Dig Dis Basel Switz*. 2015;33(1):52–7.
36. Vogelstein B, Fearon ER, Hamilton SR, Kern SE, Preisinger AC, Leppert M, et al. Genetic alterations during colorectal-tumor development. *N Engl J Med*. 1988 Sep 1;319(9):525–32.
37. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013 Mar;25(3):271–81.
38. Tahara T, Inoue N, Hisamatsu T, Kashiwagi K, Takaishi H, Kanai T, et al. Clinical significance of microsatellite instability in the inflamed mucosa for the prediction of colonic neoplasms in patients with ulcerative colitis. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005 May;20(5):710–5.
39. Fujiwara I, Yashiro M, Kubo N, Maeda K, Hirakawa K. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer is frequently associated with the microsatellite instability pathway. *Dis Colon Rectum*. 2008 Sep;51(9):1387–94.
40. Svrcek M, El-Bchiri J, Chalastanis A, Capel E, Dumont S, Buhard O, et al. Specific clinical and biological features characterize inflammatory bowel disease associated colorectal cancers showing microsatellite instability. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2007 Sep 20;25(27):4231–8.
41. Roessner A, Kuester D, Malfertheiner P, Schneider-Stock R. Oxidative stress in ulcerative colitis-associated carcinogenesis. *Pathol Res Pract*. 2008;204(7):511–24.
42. Stolfi C, Fina D, Caruso R, Caprioli F, Sarra M, Fantini MC, et al. Cyclooxygenase-2-dependent and -independent inhibition of proliferation of colon cancer cells by 5-aminosalicylic acid. *Biochem Pharmacol*. 2008 Feb 1;75(3):668–76.
43. Nathanson JW, Yadron NE, Farnan J, Kinnear S, Hart J, Rubin DT. p53 mutations are associated with dysplasia and progression of dysplasia in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci*. 2008 Feb;53(2):474–80.

44. Aust DE, Terdiman JP, Willenbacher RF, Chang CG, Molinaro-Clark A, Baretton GB, et al. The APC/beta-catenin pathway in ulcerative colitis-related colorectal carcinomas: a mutational analysis. *Cancer*. 2002 Mar 1;94(5):1421–7.
45. Kern SE, Redston M, Seymour AB, Caldas C, Powell SM, Kornacki S, et al. Molecular genetic profiles of colitis-associated neoplasms. *Gastroenterology*. 1994 Aug;107(2):420–8.
46. Scarpa M, Castagliuolo I, Castoro C, Pozza A, Scarpa M, Kotsafti A, et al. Inflammatory colonic carcinogenesis: A review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Jun 14;20(22):6774–85.
47. Candela M, Turrone S, Biagi E, Carbonero F, Rampelli S, Fiorentini C, et al. Inflammation and colorectal cancer, when microbiota-host mutualism breaks. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Jan 28;20(4):908–22.
48. Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, et al. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Dec 28;20(48):18121–30.
49. Fukata M, Shang L, Santaolalla R, Sotolongo J, Pastorini C, España C, et al. Constitutive activation of epithelial TLR4 augments inflammatory responses to mucosal injury and drives colitis-associated tumorigenesis. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Jul;17(7):1464–73.
50. Stolfi C, Rizzo A, Franzè E, Rotondi A, Fantini MC, Sarra M, et al. Involvement of interleukin-21 in the regulation of colitis-associated colon cancer. *J Exp Med*. 2011 Oct 24;208(11):2279–90.
51. Atreya R, Neurath MF. Signaling molecules: the pathogenic role of the IL-6/STAT-3 trans signaling pathway in intestinal inflammation and in colonic cancer. *Curr Drug Targets*. 2008 May;9(5):369–74.
52. Rizzo A, Waldner MJ, Stolfi C, Sarra M, Fina D, Becker C, et al. Smad7 expression in T cells prevents colitis-associated cancer. *Cancer Res*. 2011 Dec 15;71(24):7423–32.
53. Fantini MC, Pallone F. Cytokines: from gut inflammation to colorectal cancer. *Curr Drug Targets*. 2008 May;9(5):375–80.
54. Flood B, Oficjalska K, Laukens D, Fay J, O’Grady A, Caiazza F, et al. Altered expression of caspases-4 and -5 during inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Diagnostic and therapeutic potential. *Clin Exp Immunol*. 2015 Jul;181(1):39–50.
55. Connelly TM, Berg AS, Harris LR, Brinton DL, Hegarty JP, Deiling SM, et al. Ulcerative colitis neoplasia is not associated with common inflammatory bowel disease single-nucleotide polymorphisms. *Surgery*. 2014 Aug;156(2):253–62.
56. Foersch S, Neurath MF. Colitis-associated neoplasia: molecular basis and clinical translation. *Cell Mol Life Sci CMLS*. 2014 May 15;
57. Nitsche U, Zimmermann A, Späth C, Müller T, Maak M, Schuster T, et al. Mucinous and signet-ring cell colorectal cancers differ from classical adenocarcinomas in tumor biology and prognosis. *Ann Surg*. 2013 Nov;258(5):775–82; discussion 782–3.

58. Herszenyi L, Miheller P, Tulassay Z. Carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Basel Switz*. 2007;25(3):267–9.
59. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. 1983 Nov;14(11):931–68.
60. Bressenot A, Cahn V, Danese S, Peyrin-Biroulet L. Microscopic features of colorectal neoplasia in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Mar 28;20(12):3164–72.
61. Allende D, Elmessiry M, Hao W, DaSilva G, Wexner SD, Bejarano P, et al. Inter-observer and intra-observer variability in the diagnosis of dysplasia in patients with inflammatory bowel disease: correlation of pathological and endoscopic findings. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2014 Sep;16(9):710–8; discussion 718.
62. Harpaz N, Ward SC, Mescoli C, Itzkowitz SH, Polydorides AD. Precancerous lesions in inflammatory bowel disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2013 Apr;27(2):257–67.
63. 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 Nov;125(5):1311–9.
64. 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 Apr;50(5):574–83.
65. Ouaiissi M, Maggiori L, Alves A, Giger U, Sielezneff I, Valleur P, et al. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: a comparative study of Crohn's disease vs ulcerative colitis in 34 patients. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2011 Jun;13(6):684–8.
66. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Langmark F, Clausen OPF, Aadland E, et al. Relationship between clinical parameters and the colitis-colorectal cancer interval in a cohort of patients with colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(1):46–55.
67. Baars JE, Kuipers EJ, van Haastert M, Nicolaï JJ, Poen AC, van der Woude CJ. Age at diagnosis of inflammatory bowel disease influences early development of colorectal cancer in inflammatory bowel disease patients: a nationwide, long-term survey. *J Gastroenterol*. 2012 Dec;47(12):1308–22.
68. 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 Feb;126(2):451–9.
69. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology*. 2007 Oct;133(4):1099–105; quiz 1340–1.
70. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, Sedrak MS, McCullom NE, Bunnag AP, et al. Inflammation is an independent risk factor for colonic neoplasia in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2013 Dec;11(12):1601–8.e1–4.

71. Ananthakrishnan AN, Cheng S-C, Cai T, Cagan A, Gainer VS, Szolovits P, et al. Serum Inflammatory Markers and Risk of Colorectal Cancer in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2014 Jan 7;
72. Goldstone R, Itzkowitz S, Harpaz N, Ullman T. Progression of low-grade dysplasia in ulcerative colitis: effect of colonic location. *Gastrointest Endosc.* 2011 Nov;74(5):1087–93.
73. Gumaste V, Sachar DB, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut.* 1992 Jul;33(7):938–41.
74. Lashner BA, Turner BC, Bostwick DG, Frank PH, Hanauer SB. Dysplasia and cancer complicating strictures in ulcerative colitis. *Dig Dis Sci.* 1990 Mar;35(3):349–52.
75. Fumery M, de Chambrun GP, Stefanescu C, Buisson A, Bressenot A, Beaugerie L, et al. Detection of Dysplasia or Cancer in 3.5% of Patients with Inflammatory Bowel Disease and Colonic Strictures. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* 2015 May 19;
76. Heuschen UA, Hinz U, Allemeyer EH, Stern J, Lucas M, Autschbach F, et al. Backwash ileitis is strongly associated with colorectal carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2001 Mar;120(4):841–7.
77. Navaneethan U, Jegadeesan R, Gutierrez NG, Venkatesh PGK, Arrossi AV, Bennett AE, et al. Backwash ileitis and the risk of colon neoplasia in ulcerative colitis patients undergoing restorative proctocolectomy. *Dig Dis Sci.* 2013 Jul;58(7):2019–27.
78. Söderlund S, Granath F, Broström O, Karlén P, Löfberg R, Ekbom A, et al. Inflammatory bowel disease confers a lower risk of colorectal cancer to females than to males. *Gastroenterology.* 2010 May;138(5):1697–703.
79. 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 Nov;115(5):1079–83.
80. Bergeron V, Vienne A, Sokol H, Seksik P, Nion-Larmurier I, Ruskone-Fourmesttraux A, et al. Risk factors for neoplasia in inflammatory bowel disease patients with pancolitis. *Am J Gastroenterol.* 2010 Nov;105(11):2405–11.
81. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström O, Lapidus A, Löfberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2001 May;120(6):1356–62.
82. Hirschfield GM, Karlsen TH, Lindor KD, Adams DH. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet.* 2013 Nov 9;382(9904):1587–99.
83. Broomé U, Lindberg G, Löfberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis--a risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy? *Gastroenterology.* 1992 Jun;102(6):1877–80.
84. Kornfeld D, Ekbom A, Ihre T. Is there an excess risk for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis and concomitant primary sclerosing cholangitis? A population based study. *Gut.* 1997 Oct;41(4):522–5.

85. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis: fact or fiction? *Gut*. 2001 Mar;48(3):430–4.
86. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2002 Jul;56(1):48–54.
87. Wang R, Leong RW. Primary sclerosing cholangitis as an independent risk factor for colorectal cancer in the context of inflammatory bowel disease: a review of the literature. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Jul 21;20(27):8783–9.
88. O’Toole A, Walsh P, Keegan D, Byrne K, Doherty G, O’Donoghue D, et al. Mortality in inflammatory bowel disease patients under 65 years of age. *Scand J Gastroenterol*. 2014 Jul;49(7):814–9.
89. Roblin X, Germain E, Phelip JM, Ducros V, Pofelski J, Heluwaert F, et al. [Factors associated with hyperhomocysteinemia in inflammatory bowel disease: prospective study in 81 patients]. *Rev Médecine Interne Fondée Par Société Natl Française Médecine Interne*. 2006 Feb;27(2):106–10.
90. Phelip JM, Ducros V, Faucheron JL, Flourie B, Roblin X. Association of hyperhomocysteinemia and folate deficiency with colon tumors in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Feb;14(2):242–8.
91. Van Duijnhoven FJB, Bueno-De-Mesquita HB, Ferrari P, Jenab M, Boshuizen HC, Ros MM, et al. Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Clin Nutr*. 2009 May;89(5):1441–52.
92. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res*. 1997 Nov 1;57(21):4787–94.
93. Leufkens AM, Van Duijnhoven FJB, Siersema PD, Boshuizen HC, Vrieling A, Agudo A, et al. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition study. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2011 Feb;9(2):137–44.
94. Johnson CM, Wei C, Ensor JE, Smolenski DJ, Amos CI, Levin B, et al. Meta-analyses of colorectal cancer risk factors. *Cancer Causes Control CCC*. 2013 Jun;24(6):1207–22.
95. Biedermann L, Zeitz J, Mwinyi J, Sutter-Minder E, Rehman A, Ott SJ, et al. Smoking cessation induces profound changes in the composition of the intestinal microbiota in humans. *PLoS One*. 2013;8(3):e59260.
96. Beaugerie L. Inflammatory bowel disease therapies and cancer risk: where are we and where are we going? *Gut*. 2012 Apr;61(4):476–83.
97. Beaugerie L, Carrat F, Colombel J-F, Bouvier A-M, Sokol H, Babouri A, et al. Risk of new or recurrent cancer under immunosuppressive therapy in patients with IBD and previous cancer. *Gut*. 2014 Sep;63(9):1416–23.

98. Gong J, Zhu L, Guo Z, Li Y, Zhu W, Li N, et al. Use of thiopurines and risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel diseases: a meta-analysis. *PloS One*. 2013;8(11):e81487.
99. Chapman CG, Rubin DT. The potential for medical therapy to reduce the risk of colorectal cancer and optimize surveillance in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2014 Jul;24(3):353–65.
100. Peyrin-Biroulet L, Oussalah A, Williet N, Pillot C, Bresler L, Bigard M-A. Impact of azathioprine and tumour necrosis factor antagonists on the need for surgery in newly diagnosed Crohn's disease. *Gut*. 2011 Jul;60(7):930–6.
101. Rubin DT, Cruz-Correa MR, Gasche C, Jass JR, Lichtenstein GR, Montgomery EA, et al. Colorectal cancer prevention in inflammatory bowel disease and the role of 5-aminosalicylic acid: a clinical review and update. *Inflamm Bowel Dis*. 2008 Feb;14(2):265–74.
102. Rothwell PM, Wilson M, Elwin C-E, Norrving B, Algra A, Warlow CP, et al. Long-term effect of aspirin on colorectal cancer incidence and mortality: 20-year follow-up of five randomised trials. *Lancet*. 2010 Nov 20;376(9754):1741–50.
103. Pinczowski D, Ekblom A, Baron J, Yuen J, Adami HO. Risk factors for colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a case-control study. *Gastroenterology*. 1994 Jul;107(1):117–20.
104. Van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HGM. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut*. 2005 Nov;54(11):1573–8.
105. Velayos FS, Loftus Jr EV, Jess T, Harmsen WS, Bida J, Zinsmeister AR, et al. Predictive and Protective Factors Associated With Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. *Gastroenterology*. 2006 Jun;130(7):1941–9.
106. Terdiman JP, Steinbuch M, Blumentals WA, Ullman TA, Rubin DT. 5-Aminosalicylic acid therapy and the risk of colorectal cancer among patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2007 Apr;13(4):367–71.
107. Nguyen GC, Gulamhusein A, Bernstein CN. 5-aminosalicylic acid is not protective against colorectal cancer in inflammatory bowel disease: a meta-analysis of non-referral populations. *Am J Gastroenterol*. 2012 Sep;107(9):1298–304; quiz 1297, 1305.
108. Bernstein CN, Nugent Z, Blanchard JF. 5-aminosalicylate is not chemoprophylactic for colorectal cancer in IBD: a population based study. *Am J Gastroenterol*. 2011 Apr;106(4):731–6.
109. Singh S, Khanna S, Pardi DS, Loftus EV, Talwalkar JA. Effect of ursodeoxycholic acid use on the risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013 Jul;19(8):1631–8.
110. Lichtenstein GR, Feagan BG, Cohen RD, Salzberg BA, Diamond RH, Langholff W, et al. Drug therapies and the risk of malignancy in Crohn's disease: results from the TREAT™ Registry. *Am J Gastroenterol*. 2014 Feb;109(2):212–23.

111. Hansen JD, Kumar S, Lo W-K, Poulsen DM, Halai U-A, Tater KC. Ursodiol and colorectal cancer or dysplasia risk in primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease: a meta-analysis. *Dig Dis Sci*. 2013 Nov;58(11):3079–87.
112. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis*. 2013 Feb;7(1):1–33.
113. Connell WR, Talbot IC, Harpaz N, Britto N, Wilkinson KH, Kamm MA, et al. Clinicopathological characteristics of colorectal carcinoma complicating ulcerative colitis. *Gut*. 1994 Oct;35(10):1419–23.
114. Ribeiro MB, Greenstein AJ, Sachar DB, Barth J, Balasubramanian S, Harpaz N, et al. Colorectal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Ann Surg*. 1996 Feb;223(2):186–93.
115. Grundfest SF, Fazio V, Weiss RA, Jagelman D, Lavery I, Weakley FL, et al. The risk of cancer following colectomy and ileorectal anastomosis for extensive mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg*. 1981 Jan;193(1):9–14.
116. Winther KV, Bruun E, Federspiel B, Guldberg P, Binder V, Brynskov J. Screening for dysplasia and TP53 mutations in closed rectal stumps of patients with ulcerative colitis or Crohn disease. *Scand J Gastroenterol*. 2004 Mar;39(3):232–7.
117. Buchmann P, Allan RN, Thompson H, Alexander-Williams J. Carcinoma in a rectovaginal fistula in a patient with Crohn's disease. *Am J Surg*. 1980 Sep;140(3):462–3.
118. Iesalnieks I, Gaertner WB, Glass H, Strauch U, Hipp M, Agha A, et al. Fistula-associated anal adenocarcinoma in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2010 Oct;16(10):1643–8.
119. Derikx LAAP, Kievit W, Drenth JPH, de Jong DJ, Ponsioen CY, Oldenburg B, et al. Prior colorectal neoplasia is associated with increased risk of ileoanal pouch neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2014 Jan;146(1):119–28.e1.
120. Imam MH, Eaton JE, Puckett JS, Loftus EV, Mathis KL, Gossard AA, et al. Neoplasia in the ileoanal pouch following colectomy in patients with ulcerative colitis and primary sclerosing cholangitis. *J Crohns Colitis*. 2014 Apr 24;
121. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 1993 Aug;105(2):418–24.
122. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Cai T, Gainer VS, Shaw SY, Churchill S, et al. Colonoscopy is associated with a reduced risk for colon cancer and mortality in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Feb;13(2):322–9.e1.
123. 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 Apr;130(4):1030–8.
124. Wang YR, Cangemi JR, Loftus EV, Picco MF. Use of surveillance colonoscopy in medicare patients with inflammatory bowel disease prior to colorectal cancer diagnosis. *Digestion*. 2014;90(1):58–62.

125. Bernstein CN. Challenges in designing a randomized trial of surveillance colonoscopy in IBD. *Inflamm Bowel Dis*. 1998 May;4(2):132–41.
126. Collins PD, Mpofo C, Watson AJ, Rhodes JM. Strategies for detecting colon cancer and/or dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(2):CD000279.
127. Shah SA, Rubin DT, Farraye FA. Chromoendoscopy for colorectal cancer surveillance in patients with inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep*. 2014 Sep;16(9):407.
128. Mooiweer E, van der Meulen-de Jong AE, Ponsioen CY, Fidder HH, Siersema PD, Dekker E, et al. Chromoendoscopy for Surveillance in Inflammatory Bowel Disease Does Not Increase Neoplasia Detection Compared With Conventional Colonoscopy With Random Biopsies: Results From a Large Retrospective Study. *Am J Gastroenterol*. 2015 Mar 31;
129. Bessissow T, Bisschops R. Advanced endoscopic imaging for dysplasia surveillance in ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 Jan;7(1):57–67.
130. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol WJG*. 2014 Aug 7;20(29):9872–81.
131. Lutgens MWMD, Vleggaar FP, Schipper MEI, Stokkers PCF, van der Woude CJ, Hommes DW, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut*. 2008 Sep;57(9):1246–51.
132. Lutgens M, Vermeire S, Van Oijen M, Vleggaar F, Siersema P, van Assche G, et al. A rule for determining risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2015 Jan;13(1):148–54.e1.
133. Gore RM, Balthazar EJ, Ghahremani GG, Miller FH. CT features of ulcerative colitis and Crohn’s disease. *AJR Am J Roentgenol*. 1996 Jul;167(1):3–15.
134. Regge D, Neri E, Turini F, Chiara G. Role of CT colonography in inflammatory bowel disease. *Eur J Radiol*. 2009 Mar;69(3):404–8.
135. Bonaventure T, Goéré D, Boige V, Pocard M. [Beware of PET-CT results in cases of cancer occurring in the setting of chronic inflammatory bowel disease]. *J Chir (Paris)*. 2009 Dec;146(6):579–82.
136. Von Roon AC, Karamountzos L, Purkayastha S, Reese GE, Darzi AW, Teare JP, et al. Diagnostic precision of fecal calprotectin for inflammatory bowel disease and colorectal malignancy. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):803–13.
137. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology*. 2010 Feb;138(2):746–74.e4.
138. 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 Oct;51 Suppl 5:V10–2.

139. Lutgens M, van Oijen M, Mooiweer E, van der Valk M, Vleggaar F, Siersema P, et al. A risk-profiling approach for surveillance of inflammatory bowel disease-colorectal carcinoma is more cost-effective: a comparative cost-effectiveness analysis between international guidelines. *Gastrointest Endosc*. 2014 Nov;80(5):842–8.
140. Peyrin-Biroulet L, Bonnaud G, Bourreille A, Chevaux J-B, Faure P, Filippi J, et al. Endoscopy in inflammatory bowel disease: recommendations from the IBD Committee of the French Society of Digestive Endoscopy (SFED). *Endoscopy*. 2013 Nov;45(11):936–43.
141. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endosc*. 2013 Jun 1;43(4):207–13.
142. Gorfine SR, Bauer JJ, Harris MT, Kreel I. Dysplasia complicating chronic ulcerative colitis: is immediate colectomy warranted? *Dis Colon Rectum*. 2000 Nov;43(11):1575–81.
143. Kwah J, Farraye FA. Current and Future Status for Evaluation of Dysplasia and Carcinoma in IBD. *Curr Treat Options Gastroenterol*. 2014 Mar;12(1):90–102.
144. 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 Feb;80(2):366–74.
145. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2004 May;126(6):1634–48.
146. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet*. 1994 Jan 8;343(8889):71–4.
147. Ekbohm A. Motion - colonoscopic surveillance is more cost effective than colectomy in patients with ulcerative colitis: arguments against the motion. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2003 Feb;17(2):122–4.
148. Provenzale D, Kowdley KV, Arora S, Wong JB. Prophylactic colectomy or surveillance for chronic ulcerative colitis? A decision analysis. *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1188–96.
149. Slaney G, Brooke BN. Cancer in ulcerative colitis. *Lancet*. 1959 Oct 31;2(7105):694–8.
150. Ekbohm A, Helmick CG, Zack M, Holmberg L, Adami HO. Survival and causes of death in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*. 1992 Sep;103(3):954–60.
151. Hrabe JE, Byrn JC, Button AM, Zamba GK, Kapadia MR, Mezhir JJ. A matched case-control study of IBD-associated colorectal cancer: IBD portends worse outcome. *J Surg Oncol*. 2014 Feb;109(2):117–21.
152. Jensen AB, Larsen M, Gislum M, Skriver MV, Jepsen P, Nørgaard B, et al. Survival after colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a nationwide population-based Danish study. *Am J Gastroenterol*. 2006 Jun;101(6):1283–7.
153. Ritchie JK, Hawley PR, Lennard-Jones JE. Prognosis of carcinoma in ulcerative colitis. *Gut*. 1981 Sep;22(9):752–5.

154. Watanabe T, Konishi T, Kishimoto J, Kotake K, Muto T, Sugihara K, et al. Ulcerative colitis-associated colorectal cancer shows a poorer survival than sporadic colorectal cancer: a nationwide Japanese study. *Inflamm Bowel Dis*. 2011 Mar;17(3):802–8.
155. Larsen M, Mose H, Gislum M, Skriver MV, Jepsen P, Nørgård B, et al. Survival after colorectal cancer in patients with Crohn's disease: A nationwide population-based Danish follow-up study. *Am J Gastroenterol*. 2007 Jan;102(1):163–7.
156. Renz BW, Thasler WE, Preissler G, Heide T, Khalil PN, Mikhailov M, et al. Clinical outcome of IBD-associated versus sporadic colorectal cancer: a matched-pair analysis. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2013 May;17(5):981–90.
157. Ziv Y, Fazio VW, Strong SA, Oakley JR, Milsom JW, Lavery IC. Ulcerative colitis and coexisting colorectal cancer: recurrence rate after restorative proctocolectomy. *Ann Surg Oncol*. 1994 Nov;1(6):512–5.
158. Heimann TM, Oh SC, Martinelli G, Szporn A, Luppescu N, Lembo CA, et al. Colorectal carcinoma associated with ulcerative colitis: a study of prognostic indicators. *Am J Surg*. 1992 Jul;164(1):13–7.
159. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, Roald B, Langmark F, Clausen OPF, et al. Two distinct groups of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009 Jan;15(1):9–16.
160. Les données - Institut National Du cancer [Internet]. [cited 2015 Jan 24]. Available from: <http://lesdonnees.e-cancer.fr/les-indicateurs/1-types-cancer/11-cancer-colorectal/37-epidemiologie-du-cancer-colorectal-en-france-metropolitaine-incidence-et-mortalite/68-incidence-mortalite-estimees-cancers-principales-localisati.html>
161. Green S, Stock RG, Greenstein AJ. Rectal cancer and inflammatory bowel disease: natural history and implications for radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1999 Jul 1;44(4):835–40.
162. Chang BW, Kumar AMS, Koyfman SA, Kalady M, Lavery I, Abdel-Wahab M. Radiation therapy in patients with inflammatory bowel disease and colorectal cancer: Risks and benefits. *Int J Colorectal Dis*. 2015 Jan 8;
163. Tiersten A, Saltz LB. Influence of inflammatory bowel disease on the ability of patients to tolerate systemic fluorouracil-based chemotherapy. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1996 Jul;14(7):2043–6.
164. Bernheim O, Colombel J-F, Ullman TA, Laharie D, Beaugerie L, Itzkowitz SH. The management of immunosuppression in patients with inflammatory bowel disease and cancer. *Gut*. 2013 Nov;62(11):1523–8.
165. Lecomte T. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - 3. Cancer du colon [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.tncd.org/>
166. Gerard J. Thésaurus National de Cancérologie Digestive - 5. Cancer du rectum [Internet]. [cited 2015 Feb 1]. Available from: <http://www.tncd.org/>
167. Remzi FH, Preen M. Rectal cancer and ulcerative colitis: does it change the therapeutic approach? *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2003 Sep;5(5):483–5.

168. Connelly TM, Koltun WA. The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2013 May;7(4):307–21; quiz 322.
169. Øresland T, Bemelman WA, Sampietro GM, Spinelli A, Windsor A, Ferrante M, et al. European evidence based consensus on surgery for ulcerative colitis. *J Crohns Colitis*. 2015 Jan;9(1):4–25.
170. Lennard-Jones JE. Colitic cancer: supervision, surveillance, or surgery? *Gastroenterology*. 1995 Oct;109(4):1388–91.
171. Kiran RP, Nisar PJ, Goldblum JR, Fazio VW, Remzi FH, Shen B, et al. Dysplasia associated with Crohn's colitis: segmental colectomy or more extended resection? *Ann Surg*. 2012 Aug;256(2):221–6.
172. Lindberg J, Stenling R, Palmqvist R, Rutegård J. Surgery for neoplastic changes in ulcerative colitis--can limited resection be justified? Outcome for patients who underwent limited surgery. *Colorectal Dis Off J Assoc Coloproctology G B Irel*. 2006 Sep;8(7):551–6.
173. Wibmer AG, Kroesen AJ, Gröne J, Slavova N, Weinhold A, Buhr HJ, et al. Predictors of permanent ileostomy after restorative proctocolectomy. *Br J Surg*. 2010 Oct;97(10):1561–6.
174. Ziv Y, Fazio VW, Sirimarco MT, Lavery IC, Goldblum JR, Petras RE. Incidence, risk factors, and treatment of dysplasia in the anal transitional zone after ileal pouch-anal anastomosis. *Dis Colon Rectum*. 1994 Dec;37(12):1281–5.
175. Panis Y, Poupard B, Nemeth J, Lavergne A, Hautefeuille P, Valleur P. Ileal pouch/anal anastomosis for Crohn's disease. *Lancet*. 1996 Mar 30;347(9005):854–7.
176. Maggiori L, Khayat A, Treton X, Bouhnik Y, Vicaut E, Panis Y. Laparoscopic approach for inflammatory bowel disease is a real alternative to open surgery: an experience with 574 consecutive patients. *Ann Surg*. 2014 Aug;260(2):305–10.
177. Fazio VW, Marchetti F, Church M, Goldblum JR, Lavery C, Hull TL, et al. Effect of resection margins on the recurrence of Crohn's disease in the small bowel. A randomized controlled trial. *Ann Surg*. 1996 Oct;224(4):563–71; discussion 571–3.
178. Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery--the clue to pelvic recurrence? *Br J Surg*. 1982 Oct;69(10):613–6.
179. Holm T, Ljung A, Häggmark T, Jurell G, Lagergren J. Extended abdominoperineal resection with gluteus maximus flap reconstruction of the pelvic floor for rectal cancer. *Br J Surg*. 2007 Feb;94(2):232–8.
180. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205–13.
181. Rutgeerts P, Geboes K, Vantrappen G, Beyls J, Kerremans R, Hiele M. Predictability of the postoperative course of Crohn's disease. *Gastroenterology*. 1990 Oct;99(4):956–63.
182. Mann HB, Whitney DR. On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Stat*. 1947 Mar;18(1):50–60.

183. Cox D. Regression Models And Life-tables. *Journal Of The Royal Statistical Society. Series B-statistical Methodology*; 1972;187–220.
184. Kaplan E, Meier P. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations. *Journal of the American Statistical Association*. 1958 Jun;pp. 457–81.
185. Mantel N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration. *Cancer Chemother Rep*. 1966 Mar;50(3):163–70.
186. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*. 2011 May;140(6):1785–94.
187. Kiran RP, Ahmed Ali U, Nisar PJ, Khoury W, Gu J, Shen B, et al. Risk and Location of Cancer in Patients With Preoperative Colitis-Associated Dysplasia Undergoing Proctocolectomy. *Ann Surg*. 2013 Apr 10;
188. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV Jr. Colorectal cancer prognosis among patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2006 Mar;4(3):335–42.
189. Lee GH, Malietzis G, Askari A, Bernardo D, Al-Hassi HO, Clark SK. Is right-sided colon cancer different to left-sided colorectal cancer? - a systematic review. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2015 Mar;41(3):300–8.
190. Svrcek M, Fontugne J, Duval A, Fléjou J-F. Inflammatory bowel disease-associated colorectal cancers and microsatellite instability: an original relationship. *Am J Surg Pathol*. 2013 Mar;37(3):460–2.
191. Judge TA, Lewis JD, Lichtenstein GR. Colonic dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc Clin N Am*. 2002 Jul;12(3):495–523.
192. Mescoli C, Frego M, Rugge M. Pathology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Ann Ital Chir*. 2011 Feb;82(1):11–8.
193. Hristova L, Soyer P, Hoeffel C, Marteau P, Oussalah A, Lavergne-Slove A, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel diseases: CT features with pathological correlation. *Abdom Imaging*. 2013 Jun;38(3):421–35.
194. Kiran RP, Khoury W, Church JM, Lavery IC, Fazio VW, Remzi FH. Colorectal cancer complicating inflammatory bowel disease: similarities and differences between Crohn's and ulcerative colitis based on three decades of experience. *Ann Surg*. 2010 Aug;252(2):330–5.
195. Andersen NN, Jess T. Has the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease decreased? *World J Gastroenterol WJG*. 2013 Nov 21;19(43):7561–8.
196. Jess T, Lopez A, Andersson M, Beaugerie L, Peyrin-Biroulet L. Thiopurines and Risk of Colorectal Neoplasia in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc*. 2014 Jun 4;
197. Söderlund S, Brandt L, Lapidus A, Karlén P, Broström O, Löfberg R, et al. Decreasing time-trends of colorectal cancer in a large cohort of patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. 2009 May;136(5):1561–7; quiz 1818–9.

198. Sugita A, Sachar DB, Bodian C, Ribeiro MB, Aufses AH Jr, Greenstein AJ. Colorectal cancer in ulcerative colitis. Influence of anatomical extent and age at onset on colitis-cancer interval. *Gut*. 1991 Feb;32(2):167–9.
199. Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Winther KV, Tremaine WJ, Zinsmeister AR, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: a nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol*. 2007 Apr;102(4):829–36.
200. Hughes RG, Hall TJ, Block GE, Levin B, Moossa AR. The prognosis of carcinoma of the colon and rectum complicating ulcerative colitis. *Surg Gynecol Obstet*. 1978 Jan;146(1):46–8.
201. Van Heerden JA, Beart RW. Carcinoma of the colon and rectum complicating chronic ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum*. 1980 Apr;23(3):155–9.
202. Lavery IC, Chiulli RA, Jagelman DG, Fazio VW, Weakley FL. Survival with carcinoma arising in mucosal ulcerative colitis. *Ann Surg*. 1982 Apr;195(4):508–12.
203. Gyde SN, Prior P, Thompson H, Waterhouse JA, Allan RN. Survival of patients with colorectal cancer complicating ulcerative colitis. *Gut*. 1984 Mar;25(3):228–31.
204. Sugita A, Greenstein AJ, Ribeiro MB, Sachar DB, Bodian C, Panday AK, et al. Survival with colorectal cancer in ulcerative colitis. A study of 102 cases. *Ann Surg*. 1993 Aug;218(2):189–95.

ANNEXES

Liste des tableaux

Tableau 1 - Facteurs de risque potentiels de CCR-MICI - Analyse univariée.....	62
Tableau 2 - Facteurs de risque de CCR-MICI - Analyse multivariée	63
Tableau 3 - Caractéristiques patients CCR/CCR-MICI	64
Tableau 4 - Caractéristiques tumeur CCR/CCR-MICI	65
Tableau 5 - Caractéristiques chirurgie CCR/CCR-MICI	66
Tableau 6 - Suites post-opératoires CCR/CCR-MICI.....	68
Tableau 7 - Caractéristiques suivi CCR/CCR-MICI.....	69
Tableau 8 - Bibliographie facteurs de risque	79
Tableau 9 - Bibliographie études pronostiques	82

Liste des figures

Figure 1 - Flux de patients.....	37
Figure 2 - Age au diagnostic de MICI colique : répartition	45
Figure 3 - Age lors de chirurgie pour MICI colique : répartition	47
Figure 4 - Indications opératoires pour MICI coliques : répartition	48
Figure 5 - Répartition des interventions chirurgicales pour MICI coliques.....	49
Figure 6 A - Interventions pour MICI : évolution temporelle.....	49
Figure 6 B - Interventions pour MICI colique : évolution de la laparoscopie	50
Figure 7 – CCR-MICI : Localisation du CCR	52
Figure 8 – CCR-MICI : Formes anatomopathologiques	53
Figure 9 – CCR-MICI : lésions endoscopiques	54
Figure 10 - Interventions chirurgicales réalisées pour CCR-MICI	55
Figure 11 - Age des patients présentant un CCRS	57
Figure 12 - Interventions chirurgicales pour CCRS	59
Figure 13 – CCRS vs CCR-MICI – Survie globale	69
Figure 14 - CCRS vs CCR-MICI - Survie sans récidence.....	70

Liste d'abréviations

5-ASA : Acide 5-amino-salicylé

6-MP : 6-mercaptopurine

ADA : Adalimumab

ADK : Adénocarcinome

AGA : American Gastroenterological Association

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien

ALM : Adenoma-like Mass

AZA : Azathioprine

CAG : Colite aiguë grave

CCR : Cancer Colorectal

CIS : Carcinome in-situ

CRP : Protéine C-Réactive

CSP : Cholangite sclérosante primitive

DALM : Dysplasia-associated Lesion or Mass

DBG : Dysplasie de bas grade

DHG : Dysplasie de haut grade

ECCO : European Crohn and Colitis Organisation

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

IS : Immunosuppresseurs

LAP : Lésions Ano-Périnéales

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique Intestinale

MTX : Méthotrexate

PAF : Polypose Adénomateuse Familiale

PMSI : Programme de Médicalisation du Système d'Information

RCH : Rectocolite Hémorragique

SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive

TDM : Tomodensitométrie

TEP : Tomographie par Emission de Positons

VS : Vitesse de Sédimentation

Fiche de recueil de données

RCH - GETAID

Nom _____ Prénom _____ Sexe date naiss _____
 Adresse _____ Téléphone _____
 Généraliste _____ Gastro _____
 Oncologue _____ Chirurgien _____

Diagnostic Date diag _____ Durée Evolution (mois) _____ Age au diag. _____

Poids Taille (m) BMI Tabac Actif Sevré Non fumeur ND

ATCD chirurgicaux _____

ATCD médicaux _____

ATCD familiaux CCR CCR sur RCH K digestif non-CCR K non-digestif Autre...

Sympto digestive Diarrhées Douleurs Hémorragies Hyperthermie Amaigriss. Vomiss.

Manif. extra digestive Nbre hospit. pour Colite aigüe _____

Rhumato axiale Vascu et Hémato (anémie, hémolytique, vascularite, TVP) Cutanées Pulmonaire
 Rhumato périph Hépatobiliaire (CSP, CholangioK, Cirrhose) Thyroïdienne Oculaires

Type d'atteinte E1 <5ans E1 10-20ans E2 <5ans E2 10-20ans E3 <5ans E3 10-20ans
 E1 5-10ans E1 >20ans E2 5-10ans E2 >20ans E3 5-10ans E3 >20ans

Dysplasie Bas Grade lors suivi Rectum CS CG ACG CT ACD CD

TTT médical 5ASA Jamais En cours Interrompu

Corticothérapie Jamais En cours Interrompu Anti TNF Jamais En cours Interrompu

Méthotrexate Jamais En cours Interrompu Imurel Jamais En cours Interrompu

Endoscopie - Biopsie Date av dern. _____ Date dern. _____

Qualité complète incomplète ND Nbre lésions endo _____

Endoscopiste CHU Hors CHU Junior Sénior ND Préparation _____

Atteinte inflammatoire E1 E2 E3 nd Apparence pseudo-polypes sténose nd

Technique chromoendo. conventionnelle ND Biopsies étagées ciblées ND Nbre _____

Localisat° biopsies Rectum CS CG ACG CT ACD CD

Zones Dysplasie ALM DALM plan Taille Dysplasie _____ Nbre Dysplasie _____

Biopsie Dysplasie DHG DBG ADK Cancer In situ Infiltrant ND

Localisation Dysplasie Rectum CS CG ACG CT ACD CD

Imagerie Imagerie Scan IRM Echo Opacification dig Oui Non Nd

Contraste Oui Non Nd Nbre lés° _____ Type Masse Sténose ND

Localisation imagerie Rectum CS CG ACG CT ACD CD

Suspicion cancer Oui Non Nd T imagerie _____ N imagerie _____ M imagerie _____

Données préop TTT préop Cortico Anti-TNF Immunosupp Autres spécifiques non

Arrêt ttt > 6 sem Oui Non Nd Dénutrition clinique Oui Non Nd

ASA Poids préop BMI préop CRP préop Albu préop ACE CA 19.9

RCH - GETAID

Chirurgie

 Date 1

 Durée op min

 Indicat° Urgence Dysplasie-Cancer Sténose CAG Résistance TTT Autre...

 Intervent° Colectomie totale + AIR Abord coelio monotrocart Drainage

 Sutures Manuelle Mécanique Transfusion perop Oui Non Nd

 Gestes ass Gynéco Urinaire Pariétal Non Autre..

 Exploration tumeur visualisée carcinose visualisée non visible

Oncologie

 Monobloc Curage GG - ICA Curage GG - CD Curage GG - CM Curage GG - MI Non onco.

Suivi postop

 Suites simples antibio reprise chir. stomie Autre...
 imagerie postop geste interventionnel réanimation décès

 Sepsis Péritonite Fistule Abcès profond Abcès paroi Pulm. Urinaire non Autre...

 Occlus° Oui Non Nd Hémorragie Oui Non Nd Dindo-Clavien

 Médical cardiaque vasculaire respiratoire gériatrique non Autre... Durée Hospi

 Réhospi. Oui Non Complic >30j fistule sténose non précisé non Autre...

Anapath

 Dysplasie anapath Oui Non Nd type dysplasie anapath Haut grade Bas grade

 localisation dysplasie anapath Rectum CS CG ACG CT ACD CD

 ADK anapath Oui Non Nd T N GG prélevés GG +

 Localisation ADK anapath Rectum CS CG ACG CT ACD CD

 Grade Engain péri-nerveux Oui Non Nd Budding tumoral Oui Non Nd

 Embols vasc Oui Non Nd Embols lymph Oui Non Nd

Suivi

 Date dern cs

 Date dern Endo

 Nbre selles/j Selles diarrhéiques Oui Non Nd Score Wexner /20

 Morbi à long terme Pouchite Cuffite Sténose anast Autre...

 Suivi Cancer rémission récidive progression ND Date réc cancer

 Reprise op pour curage GG Oui Non Nd

 TTT onco CT néo-adj CT adj RT néo-adj RT adj Autre... Dose RT

Chimio

 5FU Irinotecan Gemcitabine Erbitux Autre... Nbre cycles préop
 Oxaliplatine Capécitabine Avastin Vectibix Nbre cycles postop

Remarques

Centre

Classification de Dindo-Clavien

Grade 1

Toute déviation des suites opératoires sans utilisation de médicaments (hors liste spécifique), d'intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique.

Les médicaments tels que antiémétiques, analgésiques, antipyrétiques, électrolytes, diurétiques, sont autorisés, de même que la physiothérapie.

Grade 2

Complication post-opératoire nécessitant la réalisation d'un traitement médicamenteux, y compris la transfusion de sang/plasma ou l'introduction non planifiée d'une nutrition parentérale.

Grade 3A

Complication post-opératoire nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique avec anesthésie autre que générale.

Grade 3B

Complication post-opératoire nécessitant une intervention chirurgicale, endoscopique ou radiologique avec anesthésie générale.

Grade 4A

Complication post-opératoire vitale nécessitant un séjour en soins intensifs avec défaillance d'un seul organe.

Grade 4A

Complication post-opératoire vitale nécessitant un séjour en soins intensifs avec défaillance multi-organes.

Grade 5

Décès du patient.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

ABSTRACT

Inflammatory Bowel Diseases (IBD) are a well-known risk-factor for colorectal cancer (CRC). Despite guidelines for colonoscopy screening for dysplasia, cancer sometimes occurs. Actually, IBD-associated CRC (IBD-CRC) is not yet well-known and surgical strategy is not self-apparent.

Aims : To precise IBD-CRC prognosis, to define IBD-CRC risk-factors in a surgical pre-operative setting, and to assess IBD-CRC surgical strategies and post-operative outcomes.

Methods : Retrospective, monocentric study. Colorectal resections for colic-IBD were reviewed and cases with CRC were retrieved in order to look for risk factors. They were matched with sporadic CRC operated on with similar characteristics.

Results : Between 2004 and 2014, 643 patients with IBD were operated on : 503 for intestinal resections, 192 for colonic disease. 21 patients (4%) were diagnosed with CRC.

Risk factors for IBD-related CRC were primary sclerosing cholangitis ($p=0,001$), pancolitis ($p=0,04$), extra-digestive symptoms ($p=0,008$), prior colorectal resection ($p=0,02$), lack of treatment with immunosuppressive or anti-TNF drugs ($p=0,01$), endoscopic mucosal healing ($p=0,001$).

When compared with 63 patients with sporadic CRC (S-CRC), patients with IBD-CRC were younger ($p=0,001$), non-smokers ($p=0,03$). Multifocal lesions were more frequent (14% ; $p=0,04$). When operated, surgery was more extended ($p=0,001$), lymphadenectomy not systematic (80%), sphincterian preservation for rectal tumour was less usual ($p=0,04$) and hospital stay was longer. ($p=0,003$). Morbimortality differences were not significant.

Overall (5-years : 80%) and disease-specific survival were not different between S-CRC and IBD-CRC ($p=0,845$)

Conclusion : IBD-CRC is a rare disease. Knowledge of risk-factors, by estimate CRC probability, may help to detect CRC on pre-operative setting, as endoscopic screening too. When operated, prognosis is similar between IBD-CRC and sporadic-CRC.

Keywords: Surgery – Inflammatory Bowel Disease – Ulcerative colitis – Crohn Disease – Colorectal Cancer - Survival

RESUME

Contexte : Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un facteur de risque connu de cancer colorectal (CCR) dont la prise en charge n'est actuellement pas consensuelle.

Objectifs : Etablir le pronostic post-opératoire des CCR associés aux MICI (CCR-MICI), déterminer ses caractéristiques épidémiologiques, les résultats chirurgicaux et ses facteurs de risque.

Méthodes : Etude rétrospective des patients opérés pour MICI au CHU de Bordeaux. Parmi les patients opérés de résection colorectale pour atteinte colique, ceux présentant un CCR-MICI étaient individualisés et analysés. Ceux-ci étaient comparés avec des patients opérés durant la même période pour un cancer colorectal sporadique de stade similaire (CCR-S).

Résultats : Entre 2004 et 2014, 643 patients ont été opérés pour MICI, 503 avec résection digestive, 192 pour atteinte colique, 21 (4%) présentaient un CCR-MICI.

Les facteurs de risque de CCR-MICI étaient un diagnostic de pancolite ($p=0,04$), une résection colorectale antérieure ($p=0,02$), une atteinte extra-digestive ($p=0,008$), une cholangite sclérosante ($p=0,001$), l'absence d'inflammation sur la dernière endoscopie ($p=0,001$). Un traitement immunosuppresseur ($p=0,01$) ou anti-TNF ($p=0,001$) était protecteur.

Comparativement à 63 CCR-S, les CCR-MICI étaient plus jeunes ($p<0,001$) et non fumeurs ($p=0,03$), avec des lésions multifocales (14%- $p=0,04$). Le geste chirurgical était plus étendu ($p<0,001$), la conservation sphinctérienne moindre ($p=0,04$) et la durée d'hospitalisation prolongée ($p=0,003$) sans différence de morbidité post-opératoire.

Les survies globale (5 ans-80%) et sans récurrence ne différaient pas entre CCR-MICI et CCR-S ($p=0,845$).

Conclusion : La dégénérescence des MICI est rare. Plusieurs facteurs de risque permettent d'en estimer la survenue, en plus du dépistage endoscopique recommandé. Le pronostic chez les patients opérés, et pris en charge comme un cancer sporadique, est similaire.

Discipline : Chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : Cancer colorectal – MICI – Maladie de Crohn – RCH – Chirurgie – Survie

Service de chirurgie viscérale et transplantation hépatique.

Hôpital Saint-André – 1 rue Jean Burguet – 33000 Bordeaux