

Prédicteurs de première lésion néoplasique colique chez les patients surveillés par coloscopies itératives pour maladie inflammatoire chronique intestinale

Julien Kirchgesner

▶ **To cite this version:**

Julien Kirchgesner. Prédicteurs de première lésion néoplasique colique chez les patients surveillés par coloscopies itératives pour maladie inflammatoire chronique intestinale. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01252414

HAL Id: dumas-01252414

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252414

Submitted on 7 Jan 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N° 123

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Prédicteurs de première lésion néoplasique colique chez les patients surveillés par coloscopies itératives pour maladie inflammatoire chronique intestinale

Présentée et soutenue publiquement

le 1er octobre 2015

Par

Julien KIRCHGESNER

Né le 30 décembre 1985 à Sarreguemines (57)

Dirigée par M. Le Professeur Laurent Beaugerie

Jury :

M. Le Professeur Jean-François Flejou …….. Président

M. Le Professeur Xavier Dray

Mme Le Docteur Magali Svrcek

Except where otherwise noted, this work is licensed under **http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/**

REMERCIEMENTS

À l'ensemble de mon jury de thèse :

À mon directeur, le Professeur Laurent Beaugerie, pour sa confiance, ses conseils et sa disponibilité. Vos qualités professionnelles et votre rigueur sont pour moi des exemples à suivre. Merci d'avoir dirigé ce travail.

À mon président, le Professeur Jean-François Flejou, pour l'honneur que vous me faites de présider cette soutenance de thèse. Je vous remercie pour votre accueil dans le service d'anatomopathologie et votre encadrement pédagogique quotidien.

À Monsieur le Professeur Xavier Dray, pour l'honneur que vous me faites de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

À Madame le Docteur Magali Svrcek, pour l'honneur que tu me fais de faire partie de ce jury de thèse et pour tout ce que tu m'as appris en anatomopathologie.

À ma famille, à mes amis, à mes co-internes pour leur présence et leur soutien.

TABLE DES MATIERES

REMERCIEMENTS 2

1. INTRODUCTION 4

1.1 Les MICI 4

1.1.1 Histoire naturelle des MICI 4

1.1.2 Traitement 5

1.2 Dysplasie et cancer colorectal 6

1.2.1 Voies de cancérogénèse 6

1.2.2 Classification histologique 7

1.2.3 Caractérisation endoscopique 9

1.2.4 Epidémiologie 10

1.3 Facteurs de risque de dysplasie identifiés chez les patients atteints de MICI 12

1.3.1 Facteurs de risque cliniques 12

1.3.2 Facteurs de risque endoscopiques 13

1.3.3 Facteurs de risque histologiques 13

1.3.4 Effets des traitements 14

1.4 Recommandations actuelles de suivi 14

2. MÉTHODES 17

2.1 Identification des patients 17

2.2 Classification des lésions néoplasiques 17

2.3 Sous-groupe de patients avec néoplasie en zone inflammatoire 18

2.4 Données recueillies 18

2.5 Analyse statistique 20

3. RÉSULTATS 21

3.1 Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte 21

3.2 Sous-groupe des patients avec néoplasie en territoire inflammatoire 24

3.3 Analyse univariée 26

3.4 Analyse de sensibilité concernant les lésions indéfinies pour la dysplasie 28

3.5 Analyse multivariée 28

4. DISCUSSION 29

5. CONCLUSION 30

BIBLIOGRAPHIE 31

RÉSUMÉ 36

1. INTRODUCTION

1.1 Les MICI

1.1.1 Histoire naturelle des MICI

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont des maladies inflammatoires chroniques intestinales, réunies sous l'acronyme MICI. Elles débutent la plupart du temps chez le sujet jeune (pic de fréquence autour de 30 ans) et on peut estimer à partir des valeurs d'incidence [1] qu'elles touchent plus de 200000 personnes en France. Il est considéré aujourd'hui que les MICI sont le résultat d'une réponse immunitaire intestinale inadaptée aux antigènes bactériens du microbiote intestinal chez des sujets génétiquement prédisposés et sous l'influence de facteurs d'environnement. Malgré des progrès récents concernant l'identification de gènes de susceptibilité [2] et une altération du microbiote intestinal,[3] leur pathogenèse n'est pas parfaitement élucidée et la maladie reste non curable, perdurant toute la vie.

L'histoire naturelle des MICI est composée de périodes de poussées entrecoupées de périodes de rémission de durée variée, alors qu'une minorité de patients ont une évolution continue.[4] Il existe des manifestations communes digestives, extra-digestives et générales, mais la RCH et la MC diffère par leur localisation et complications digestives.

La MC peut affecter l'ensemble du système digestif, de la bouche à l'anus mais touche préférentiellement l'iléon distal, le colon et la région ano-périnéale. Les lésions ulcérées évolutives entrainent des fistules, abcès et des sténoses digestives. La progression de ces lésions nécessite une résection intestinale chez plus de 80% des patients à 20 ans.[4] Les résections intestinales peuvent être multiples, pouvant aller jusqu'au syndrome de grêle court avec insuffisance intestinale chronique et nutrition parentérale définitive. Certains facteurs prédictifs cliniques d'une évolution sévère au diagnostic ont été retrouvés,[5] mais ne permettent pas de prédire actuellement l'évolution de la maladie à une échelle individuelle.

La RCH atteint exclusivement le colon avec une extension rétrograde. Au moment du diagnostic, l'atteinte inflammatoire est limitée au rectum chez un tiers des patients, jusqu'à l'angle gauche chez un tiers des patients, et dépasse l'angle gauche pour le tiers restant.[4] La maladie peut s'étendre au cours du temps et plus de 50% des patients ont une pancolite après 20 ans d'évolution. 1/6ème des patients développent au cours du temps une colite aiguë sévère et le risque de colectomie totale (en cas de colite aigue sévère, maladie chronique non contrôlée ou cancer colorectal) est compris entre 20 et 30% après 25 ans. Il n'y a pas de facteurs prédictifs cliniques d'une évolution sévère au diagnostic retrouvés dans la littérature.

Il existe également dans les 2 types de MICI des formes atteignant l'enfant (avant 17 ans) et le sujet âgé de plus de 65 ans, avec des caractéristiques propres (atteinte du grêle étendue et évolution sévère chez l'enfant, atteinte colique et évolution modérée chez le sujet âgé).

1.1.2 Traitement

Les traitements actuellement utilisés en pratique clinique comme pouvant induire et maintenir une rémission chez les patients avec MICI sont les 5-amino salicylés (5-ASA), le méthotrexate, les thiopurines (azathioprine et 6-Mercaptopurine) et les anti-TNF (infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol). Le vedolizumab, anticorps monoclonal dirigé contre l'intégrine α4-β7 et bloquant le recrutement des lymphocytes au niveau intestinal a obtenu récemment l'AMM dans la MC et la RCH.

L'efficacité des 5-ASA est essentiellement limitée aux poussées légères à modérées de RCH. L'efficacité du méthotrexate a été uniquement prouvée dans les formes de MC cortico-dépendante, et son utilisation est limitée par sa mauvaise tolérance et sa tératogénicité empêchant un projet de grossesse chez les sujets jeunes. Les thiopurines associées ou non aux anti-TNF sont donc devenues le traitement de référence des MICI dans de nombreuses situations [6,7] en permettant un maintien de la rémission avec une cicatrisation muqueuse dans les 2 types de MICI. Ces traitements permettent de diminuer le nombre de poussées, de chirurgie et d'hospitalisations. Actuellement l'objectif thérapeutique recherché est de plus en plus fréquemment une cicatrisation muqueuse (*mucosal healing*), facteur de bon pronostic

à long terme.[8] Pour obtenir cet objectif, un traitement immunosuppresseur (thiopurines, méthotrexate et/ou anti-TNF) est utilisé de plus en plus tôt et pour des périodes prolongées. Il est estimé qu'en France plus de 50% des patients sont exposés ou ont été exposés aux thiopurines 5 ans après le diagnostic.[9] Ce chiffre est de 10 à 15% pour les anti-TNF.[9]

1.2 Dysplasie et cancer colorectal

Les patients atteints de MICI avec localisation colique ont un sur-risque de néoplasie colique comparé à la population générale, identifié il y a près d'un siècle.[10] Il est actuellement admis que le risque de développer une néoplasie colique est similaire pour la RCH et la MC en cas de même durée d'évolution de la MICI et de même étendue inflammatoire.[11–13]

1.2.1 Voies de cancérogénèse

La majorité des mécanismes cellulaires associés au développement du cancer sont communs entre le cancer colorectal sporadique et le cancer colorectal associé aux colites (CAC). En cas de CAC, la présence d'instabilité chromosomique et d'instabilité des microsatellites est respectivement de 85% et 15%, équivalent à celui du cancer colorectal sporadique.[14] Néanmoins les CAC diffèrent nettement des cancers sporadiques par la séquence d'apparition et la fréquence des différentes anomalies génétiques précédant l'expansion clonale. La perte de fonction de la protéine APC (issue du gène suppresseur de tumeur *adenomatous polyposis coli*), et les mutation de p53 apparaissent notamment à un stade débutant et à un stade avancé du développement néoplasique respectivement au cours du cancer sporadique, alors que l'inverse est retrouvé au cours du CAC.[15] Par ailleurs ces anomalies génétiques sont présentes au niveau de secteurs de muqueuse siège d'inflammation chronique à distance des secteurs dysplasiques,[16] suggérant que l'inflammation est le déclencheur principal de la dysplasie, par stress oxydatif avec lésion de l'ADN aboutissant à la surexpression d'oncogènes et à la répression de gènes suppresseurs de tumeurs. La séquence évolutive des lésions précancéreuses en cas de CAC est alors une séquence inflammation-dysplasie-adénocarcinome,

contrairement à la séquence adénome-adénocarcinome dans le cas du cancer sporadique.

1.2.2 Classification histologique

La dysplasie est définie par la présence d'altérations morphologiques, témoignant de d'un processus néoplasique à un stade précoce, non invasif. La dysplasie ne peut être affirmée qu'après examen microscopique et le diagnostic de dysplasie reste un diagnostic histologique. La classification des dysplasies du tube digestif qui prévaut actuellement est la classification de Vienne, élaborée en 2000.[17] Les anomalies morphologiques sont classées en anomalies architecturales et anomalies cellulaires.

Les anomalies architecturales comportent :

- Une augmentation de la densité des glandes, dont les contours deviennent irréguliers
- Un aspect de branchement et de dédoublement, liés à des processus de fission (formation de deux glandes à partir d'un seul précurseur) ou de fusion (accolement de deux glandes distinctes)
- La formation de ponts épithéliaux à l'intérieur de structures glandulaires, responsables d'un aspect cribriforme

Les anomalies cellulaires comportent :

- Des modifications cytonucléaires avec augmentation du rapport nucléocytoplasmique et de la basophilie du cytoplasme. Les noyaux sont anormaux, de taille inégale et de forme irrégulière. Leur distribution anormale dans la cellule peut être responsable d'un aspect pseudostratifié ; ils sont nucléolés et leur chromatine est habituellement dense
- Des modifications de la polarité cellulaire avec une inversion de sécrétion, caractérisée par l'apparition de vacuoles de mucus au pôle basal de la cellule

- Un index mitotique élevé et l'apparition de mitoses atypiques au sein des couches superficielles de l'épithélium entrainant un aspect d'épithélium pluristratifié et de massifs nodulaires au sein de l'épithélium

- Une dédifférenciation cellulaire avec perte de la mucosécrétion

Les lésions sont alors définies selon la classification de Vienne :

- Pas de néoplasie
- Indéfini pour la néoplasie
- Néoplasie (adénome) de bas grade
- Néoplasie (adénome) de haut grade
    - Dysplasie de haut grade
    - Carcinome in situ (non invasif)
    - Suspect d'être invasif
    - Carcinome intramuqueux
    - Cancer infiltrant la sous-muqueuse

Il est recommandé que le diagnostic de dysplasie soit confirmé par un deuxième anatomopathologiste avec double lecture des biopsies.[18] La reproductibilité inter observateur est bonne pour le diagnostic de dysplasie de haut grade et l'absence de dysplasie,[19–21] mais est mauvaise pour le diagnostic de dysplasie de bas grade, même chez des anatomopathologistes confirmés et spécialisés en pathologie digestive.
Un marquage immunohistochimique de la protéine p53, surexprimée dans 33 à 67% des cas de dysplasie et dans 83 à 95% des cas de CAC [22,23] peut être utilisée mais il existe de faux positifs en cas de régénération de la muqueuse.

1.2.3 Caractérisation endoscopique

La majorité des lésions dysplasiques sont visibles en endoscopie ; dans une étude incluant 525 patients et 2204 coloscopies entre 1988 et 2002, 89% des lésions dysplasiques étaient visualisées endoscopiquement.[24]

Les lésions dysplasiques sont définies par plusieurs critères : [25]

- Le caractère visible ou non endoscopiquement
- L'aspect macroscopique modifié à partir de la classification de Paris [26]
    - Polypoïde, défini par une protrusion de plus de 2.5mm dans la lumière, sessile ou pédiculé
    - Non polypoïde
        - Elevé superficiellement, défini par une protrusion de moins de 2.5mm dans la lumière (la longueur d'une pince à biopsies)
        - Plane, défini par l'absence de protrusion dans la lumière
        - Déprimé
    - La résécabilité avec étude des marges
- La présence d'inflammation au sein de la muqueuse aux alentours de la lésion : en l'absence d'inflammation endoscopique ou histologique lors des précédentes endoscopies, la stratégie thérapeutique est similaire à celle des adénomes sporadiques
- La présence d'une ulcération

Ces critères permettaient de classer initialement les lésions en :

- *Sporadic adenoma* (adénomes sporadiques) : aspect d'un polype adénomateux banal au sein d'une muqueuse non inflammatoire et n'ayant jamais été le siège d'inflammation sur les examens endoscopiques antérieures

- *Adenoma-like lesion or mass* (ALM) : lésion d'aspect similaire à un polype adénomateux banal au sein d'une muqueuse inflammatoire et n'ayant jamais été le siège d'inflammation sur les examens endoscopiques antérieures

- *Non adenoma like lesion* ou *Dysplasia associated lesion or mass* (NALM ou DALM) : lésion d'aspect différent d'un polype adénomateux banal

Par ailleurs une lésion indétectable en endoscopie était définie comme une dysplasie en muqueuse plane. Mais le terme de « lésion plane » (*flat lesion*) a également été utilisé dans des études pour définir des lésions légèrement surélevées, aboutissant à une confusion entre les différents termes.

D'après les dernières recommandations internationales publiées en 2015, [25] les termes « *Adenoma-like lesion or mass* (ALM) », «*Non adenoma like lesion »*, «*Dysplasia associated lesion or mass (DALM) »* doivent être abandonnés, et les critères précédemment cités permettent de définir une lésion comme endoscopiquement résécable si ses marges sont identifiées, la lésion est résécable endoscopiquement de façon complète et la muqueuse au pourtour est non dysplasique. La résection complète doit alors être confirmée par l'examen histologique.

1.2.4 Epidémiologie

Les premières données épidémiologiques proviennent d'une cohorte suédoise en population,[27] qui retrouvait un taux d'incidence standardisé (*Standardized incident ratio* (SIR)) de cancer colorectal (CRC) de 5,7 (IC à 95% 4,6–7,0) en cas de RCH. La prévalence de CRC en cas de RCH était de 3,7% (IC à 95% 3.2–4.2) et l'incidence cumulée à 30 ans d'évolution de 18% (IC à 95% 15,3–21,5) à partir d'une méta-analyse de 116 études de cohorte en population et de patients hospitalisés. [28] Mais ce risque semble être surestimé au regard de la littérature récente. Une étude de cohorte en population [29] ne retrouvait pas de surrisque de CRC chez les patients avec RCH (SIR à 1,1; IC à 95% 0,4 –2,4) et MC (SIR à 1,9; IC à 95% 0,7–4,1) et une méta-analyse récente à partir de cohorte en population [30] évaluait le taux

d’incidence standardisé de CRC en cas de RCH à 2,4 (IC à 95% 2,1–2,7). Cette réduction récente du risque pourrait être expliquée par un meilleur contrôle de l’inflammation, le développement de protocole de surveillance systématique et la colectomie avant la survenue d’un CRC selon les recommandations actualisées. Par ailleurs, la plupart des études épidémiologiques ne stratifient pas le risque selon l’extension de la maladie, alors qu’il est aujourd’hui considéré qu’il n’y a pas de surrisque en cas d’atteinte rectale (détaillée ci-dessous). La faible représentation de patients avec localisation rectale dans les plus anciennes études pourraient également expliquer la diminution du risque retrouvée au cours des dernières années.

Il est actuellement admis que le risque de développer un CRC est similaire pour la RCH et la MC de même localisation. Une cohorte multicentrique anglaise et suédoise ayant suivi des patients atteints de RCH et MC avec colite étendue définie par une atteinte inflammatoire macroscopique ou histologique de plus de 50% de la muqueuse colique) retrouvait une fréquence cumulée de CRC similaire dans les deux populations (8% à 22 ans d’évolution en cas de MC).[13,31]

L’incidence de la dysplasie est beaucoup plus difficile à évaluer du fait de la faible reproductibilité inter-observateur. Une étude à partir de la cohorte de la Mayo Clinic [29] retrouvait un taux d’incidence cumulée de dysplasie à 25 ans d’évolution en cas de RCH de 9,2% (IC à 95% 4,5-14,3). Ces données sont concordantes avec une étude anglaise [32] avec un suivi de 5080 patients-années. 7.8% et 3.2% des patients développaient des lésions dysplasiques de bas grade et haut grade respectivement.

Même si l’évolution d’une dysplasie de bas grade à une dysplasie de haut grade puis à un adénocarcinome est supposé linéaire, l’histoire naturelle de la dysplasie est mal connue. Cette séquence n’est pas toujours respectée et il n’est pas retrouvé de dysplasie associé en cas de CRC chez 25 % des patients.[33–35]

Certaines lésions en dysplasie de bas grade peuvent disparaître ; dans une étude prospective suédoise avec un nombre moyen de coloscopies de suivi de 6, 27% des patients chez qui une lésion en dysplasie de bas grade était retrouvée n’avaient plus de lésions dysplasiques retrouvées ultérieurement. A l’opposé certaines lésions en dysplasie de bas grade évoluent directement au stade d’adénocarcinome.[36]

Néanmoins, le risque ultérieur de dysplasie de haut grade et d'adénocarcinome varie selon le type de dysplasie. Dans une étude du Mount Sinaï Hospital à New York, [32] le taux de progression à 5 ans en dysplasie de haut grade ou adénocarcinome était de 1,1%, 9% et 45% en l'absence de dysplasie, en cas de lésion indéfinie pour la dysplasie ou de dysplasie de bas grade, respectivement.[37] A partir de la cohorte du St Mark's Hospital à Londres,[33] la progression d'une lésion en dysplasie de bas grade en muqueuse plane vers une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome haut grade était de 54% à 5 ans. Par ailleurs au moment où est retrouvée une lésion en dysplasie de haut grade en muqueuse plane, un adénocarcinome est déjà présent dans 42 à 67% des cas.[38]

1.3 Facteurs de risque de dysplasie identifiés chez les patients atteints de MICI

En plus de facteurs de risque de CRC retrouvé dans la population générale, des facteurs de risque cliniques, endoscopiques et histologiques de néoplasie colique ont été identifiés spécifiquement chez les patients atteints de MICI.

1.3.1 Facteurs de risque cliniques

La durée d'évolution de la maladie est associée à la survenue de néoplasie colique. Une étude de cohorte en population hongroise évaluait le risque cumulé de CRC à 0.6%, 5.4% et 7.5% respectivement après 10, 20 et 30 ans d'évolution.[39] Par ailleurs, l'étendue des lésions inflammatoires est un des facteurs de risque majeur de néoplasie; les patients avec pancolite ou lésion inflammatoires au-delà de l'angle gauche ont un sur-risque de CRC plus élevé (SIR 14,8 ; IC 95 % : 11,4-18,9) que les patients avec colite gauche (SIR 2,8 ; IC 95 % : 1,6-4,4).[27] En cas de rectites isolées, le sur-risque n'est pas significatif (SIR 1,7 ; IC 95 % : 0,8-3,2).[28] La présence d'une cholangite sclérosante primitive (CSP) est également un facteur de risque indépendant : une méta-analyse de 11 études déterminait le risque de CRC en cas de CSP chez les patients atteints de RCH 4 fois supérieur à celui des patients avec

RCH sans CSP (OR : 4,09 ; IC 95%2,89-5,76). Le mécanisme physiopathologique expliquant ce sur-risque n'est pas clairement établi, il pourrait être lié à la persistance d'une inflammation modérée chez ces patients ou à un effet direct des acides biliaires sur la muqueuse colique. En plus d'être un facteur de risque de CRC dans la population générale, un antécédent familial de CRC est également un facteur de risque chez les patients atteints de MICI. Dans une étude cas-témoins évaluant le risque de CRC chez les patients avec RCH, un antécédent familial de CRC était un facteur de risque indépendant (OR : 3,5 ; IC 95% 1,0-13,2).[40] Enfin, la survenue de la maladie avant l'âge de 25 ans est un facteur de risque de CRC.

1.3.2 Facteurs de risque endoscopiques

Une étude cas-témoins anglaise [41] évaluant les déterminants endoscopiques du risque de néoplasie colique chez les patients atteints de RCH identifiaient la présence d'une sténose colique et de pseudo-polypes inflammatoires comme facteur de risque (respectivement OR 4,62 ; IC 95% 1,03–20,8 ; OR : 2,29 ; IC 95% 1,28–4,11), alors que l'absence de lésions inflammatoires endoscopiques était protecteur (OR 0,38; IC 95% 0,19–0,73). Par ailleurs dans une autre étude cas-témoins à partir de la même population,[42] le degré d'inflammation endoscopique était associé à la survenue de néoplasie colique en analyse univariée mais n'était pas significatif en analyse multivariée. Finalement la présence de pseudopolypes a été identifiée dans plusieurs études comme un facteur de risque de néoplasie colique, probablement en tant que marqueur d'inflammation colique sévère ou lié à la diminution du taux de détections des lésions néoplasiques en présence de pseudopolypes.

1.3.3 Facteurs de risque histologiques

L'étude princeps des déterminants histologiques dans la survenue d'un CRC chez les patients avec RCH avec colite étendue a été réalisée en 2004. Cette étude cas-témoins anglaise évaluant le degré d'inflammation histologique selon un score incluant la présence de polynucléaires et abcès cryptiques [42] identifiait l'inflammation histologique comme facteur de risque indépendant de CRC. Dans une étude cas-témoins récente,[43] l'inflammation histologique moyenne était associée à la survenue

d'une néoplasie colique (définie dans cette étude par une lésion plane en dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade ou adénocarcinome) (OR : 3,68 ; IC95% 1,69–7,98) chez les patients atteints de RCH.

1.3.4 Effets des traitements

Du fait de l'association entre l'inflammation muqueuse et la survenue d'une néoplasie colique, les traitements diminuant l'inflammation colique pourraient avoir un effet protecteur.

Malgré un mécanisme moléculaire anticarcinogène propre à la classe des 5-ASA,[44] les résultats dans la littérature sont contradictoires. Dans une méta-analyse [45] incluant 3 études de cohorte et 6 études cas-témoins, le risque correspondant était diminué de moitié chez les patients avec RCH traités par 5-ASA (OR 0,51 ; IC 95 % 0,37-0,69). Une méta-analyse plus récente [46] incluant 4 études de cohortes en population ne retrouvait pas d'effet protecteur (OR : 0,95 ; IC95% 0,66-1,38), alors qu'une analyse de sensibilité à partir de 9 études observationnelles de centres tertiaires retrouvait un effet protecteur (OR : 0,58 ; IC95% 0,45-0,75).

Concernant les thiopurines, une méta-analyse récente incluant 15 études ne retrouvait pas d'effet protecteur sur la survenue de néoplasie colique (OR : 0,87 ; IC95% 0,71–1,06).[47] Cependant un effet chémopréventif sur la survenue de néoplasie avancée a été suggéré dans un sous-groupe de patients avec colite étendue (définie par une atteinte inflammatoire de plus de 50% de la muqueuse colique) évoluant depuis plus de 10 ans à partir de la cohorte CESAME (OR 0,28 IC95% 0,09-0,89).[13]

1.4 Recommandations actuelles de suivi

Le mode de réalisation de la coloscopie et le mode de prélèvement des biopsies à la recherche de dysplasie sont actuellement rediscutés. Tout d'abord l'utilisation d'endoscope à haute résolution augmente la détection de dysplasie colorectale comparée aux endoscopes à résolution standard.[48] Par ailleurs la réalisation d'une chromoendoscopie (pulvérisation d'un colorant (le bleu de méthylène ou l'indigo

carmin) à l'aide d'un spray cathéter passé au travers du canal opérateur de l'endoscope) permet de mieux visualiser les modifications architecturales de la muqueuse colique visualisées à l'endoscopie et une méta-analyse récente incluant 6 études et 1277 patients retrouvait une augmentation du taux de détection de dysplasie associé à la chromoendoscopie.[49] La différence du taux de détection de dysplasie entre la chromoendoscopie et la coloscopie en lumière blanche était de 7% (IC 95% 3,2-11,3) pour un même patient. Il a également été montré que la réalisation de biopsies systématiques (4 biopsies tous les 10cm) apporte un bénéfice faible pour la détection de la dysplasie en cas de chromoendoscopie.[50,51] Cependant des données récentes en vie réelle retrouvent des résultats contradictoires. Une étude de cohorte à partir de 3 centres de références néerlandais sur une période de 14 ans ne retrouvait pas d'augmentation du taux de détection à l'aide de la chromoendoscopie. [52] Une autre étude de cohorte du St Mark's Hospital à Londres retrouvait une augmentation de l'incidence de dysplasie depuis l'adoption d'endoscope à haute résolution et de chromoendoscopie sans diminution de l'incidence du CRC.[53] D'après le consensus ECCO de 2013 [54] il est recommandé selon un niveau de preuve élevé de réaliser une chromoendoscopie avec biopsies ciblées et des biopsies systématiques non ciblées doivent être réalisées seulement en l'absence de chromoendoscopie, alors que les recommandations internationales les plus récentes en 2015 [25] recommandent la réalisation d'une chromoendoscopie selon un niveau de preuve faible.

Concernant l'intervalle entre 2 coloscopies de surveillance, il est actuellement établi qu'une première coloscopie de surveillance à la recherche de dysplasie doit être réalisée après une durée d'évolution de la maladie fixée selon la présence ou non d'une CSP : 7 ans d'évolution en l'absence de CSP ou dès le diagnostic de MICI en cas de CSP.[38,54,55] L'intervalle de temps entre deux coloscopies de surveillance est défini selon des facteurs de risque évalués sur l'ensemble des patients à risque atteints de MICI, reposant sur un consensus d'experts selon le consensus ECCO [54] :

- Les patients définis comme à haut risque (en présence d'une dysplasie détectée dans les 5 ans, une sténose, une CSP, une colite étendue avec inflammation active sévère ou un antécédent familial de CRC avant 50 ans), pour lesquels la coloscopie de surveillance doit être renouvelée à 1 an.

- Les patients définis comme à risque intermédiaire (en présence d'une colite étendue avec inflammation active modérée, pseudopolypes inflammatoires ou un antécédent familial de CRC après 50 ans), pour lesquels la coloscopie de surveillance doit être renouvelée dans les 2-3 ans.
- Les patients non inclus dans la catégorie « haut risque » ou « risque intermédiaire » pour lesquels la coloscopie de surveillance doit être renouvelée à 5 ans.

Or les facteurs de risque de néoplasie colique n'ont jamais été évalués à partir de patients ayant réalisé préalablement une coloscopie de surveillance sans néoplasie identifiée, alors qu'il s'agit de la population d'intérêt afin d'établir l'intervalle de temps entre deux coloscopies de surveillance. L'identification de facteurs de risque dans cette population spécifique pourrait permettre de stratifier le risque selon une approche personnalisée.

L'objectif de notre étude était d'identifier les prédicteurs cliniques, endoscopiques et histologiques de première néoplasie colique chez les patients avec MICI après une coloscopie de surveillance sans dysplasie identifiée.

2. MÉTHODES

2.1 Identification des patients

Tous les patients consécutifs atteints de MICI ayant réalisé au moins 2 coloscopies explorant l'ensemble des segments inflammatoires entre le 01/01/1996 et le 31/03/2015 ont été identifiés à partir de la base de données du service d'anatomopathologie de l'hôpital Saint Antoine, contenant l'ensemble des comptes rendus d'anatomopathologie sur la période. Le diagnostic de MICI était déterminé à partir des lésions histologiques. Les patients avec un antécédent de néoplasie colique ou avec un délai entre la première et la dernière coloscopie de moins de 6 moins étaient exclus. La réalisation d'un protocole de biopsies à la recherche de dysplasie (4 biopsies systématiques tous les 10 cm et biopsies des lésions suspectes) [54] était établie à partir de la base de données du service d'anatomopathologie et des comptes rendus d'endoscopie. Les patients étaient inclus dans la cohorte si une coloscopie avec protocole de biopsies à la recherche de dysplasie était réalisée et suivie d'au moins une coloscopie explorant l'ensemble des segments inflammatoires. La date d'entrée dans la cohorte était la date de la première coloscopie avec protocole de biopsies à la recherche de dysplasie sans néoplasie identifiée. Toutes les coloscopies explorant l'ensemble des segments inflammatoires étaient relevées jusqu'à la dernière coloscopie sans néoplasie identifiée, la première coloscopie avec néoplasie ou la réalisation d'une colo-proctectomie totale avec anastomose iléo-anale.

2.2 Classification des lésions néoplasiques

Chaque biopsie était classée selon la classification de Vienne [17] en lésion sans dysplasie, indéfinie pour la dysplasie (IFD), dysplasie de bas grade (DBG), dysplasie de haut grade et adénocarcinome. Si plusieurs lésions néoplasiques étaient détectées au cours de la même coloscopie, la lésion la plus sévère était retenue. Le diagnostic de néoplasie était confirmé par un deuxième anatomopathologiste avec

double lecture des biopsies selon les recommandations actuelles. [18] Les lésions dysplasiques étaient classées en lésions planes ou lésions en relief d'après les recommandations récentes [25] et leurs localisations étaient relevées.

2.3 Sous-groupe de patients avec néoplasie en zone inflammatoire

Comme la survenue de néoplasie en territoire inflammatoire n'a pas la même signification que la néoplasie en zone non inflammatoire,[56] une étude cas-témoins pour le sous-groupe de patients avec néoplasie en territoire inflammatoire nichée dans la cohorte a été réalisée. Les patients avec une néoplasie colique en territoire inflammatoire, incluant les lésions indéfinies pour la dysplasie, dysplasie de bas grade, dysplasie de haut grade et adénocarcinome ayant une coloscopie antérieure sans néoplasie identifiée étaient inclus comme cas. Les témoins étaient sélectionnés à partir de la même cohorte en l'absence de colectomie segmentaire ou résection iléo-caecale avant ou au cours du suivi, et étaient définis par l'absence de néoplasie identifiée sur les coloscopies réalisées. Les variables d'appariement étaient l'âge (classe de 5 ans), le sexe, la durée d'évolution de la maladie avant la première coloscopie (classe de 5 ans), l'étendue cumulée des lésions inflammatoires (en 3 classes : pancolite, colite étendue (atteinte de plus de 50% de la muqueuse colique) [13] et colite non étendue (pôle proximal des lésions en aval de l'angle gauche ou atteinte colique droite isolée en cas de maladie de Crohn)) et la réalisation d'une anastomose iléo-rectale avant la 1ère coloscopie. Jusqu'à 4 témoins par cas étaient appariés.

2.4 Données recueillies

Les variables suivantes ont été recueillies : sexe, âge, phénotype de la MICI, date du diagnostic de MICI, étendue cumulée des lésions inflammatoires, chirurgie digestive (colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale, colectomie segmentaire, résection iléo-caecale) au cours du suivi, la présence associée d'une CSP, un antécédent de CRC au 1er degré. Les traitements (5-aminosalicylés, thiopurines,

méthotrexate, anti-TNF) administrés pendant au minimum 6 mois avant la survenue de la néoplasie ou la fin du suivi étaient relevés. Ces variables étaient recueillies à partir de la cohorte prospective du service de gastro-entérologie de l'hôpital Saint Antoine (MICISTA) ou après revue des dossiers médicaux pour les patients non inclus dans MICISTA et pour tous les patients concernant l'administration de 5-aminosalicylés et l'antécédent familial de CRC.

Les variables histologiques et endoscopiques et les traitements administrés n'étaient recueillis que pour les cas et les témoins inclus dans l'étude cas-témoins nichée. Les variables endoscopiques relevées pour chaque coloscopie à partir des comptes rendus d'endoscopie étaient la présence d'ulcérations, de pseudo-polypes et d'une sténose colique. Les variables histologiques relevées pour chaque coloscopie à partir de la base de données du service d'anatomopathologie de l'hôpital Saint-Antoine étaient la présence de polynucléaires neutrophiles (PNN) ou abcès cryptiques au sein de l'épithélium et du chorion, une distorsion glandulaire et un décollement de l'épithélium, la présence de PNN au sein de l'épithélium et du chorion et un décollement de l'épithélium étant associés à une bonne reproductibilité inter-observateur.[57] Les éléments histologiques étaient considérés comme présents dès qu'ils étaient notés dans le compte-rendu d'anatomopathologie, quels que soient la localisation ou le nombre de biopsies où l'élément était présent. Afin de déterminer si la survenue d'une néoplasie était reliée à un épisode unique d'inflammation aigue ou à la persistance d'une inflammation aigue ou résiduelle, les variables reliées à l'inflammation histologique et endoscopiques ont été classées en deux catégories : présence d'inflammation aigue endoscopique (ulcérations) ou histologiques (PNN ou abcès cryptiques) sur au moins 1 coloscopie ; présence d'inflammation aigue endoscopique (ulcérations), histologiques (PNN ou abcès cryptiques) ou présence d'inflammation résiduelle (distorsions glandulaires sans signe d'inflammation aigue (sans PNN ou abcès cryptiques ni décollement de l'épithélium)) sur plus de 50% des coloscopies réalisées.

2.5 Analyse statistique

Les variables quantitatives étaient comparées par un test de Wilcoxon-Mann-Whitney et les variables qualitatives par un test du Chi-2 ou de Fisher, si approprié. Le niveau de différence statistiquement significatif était défini par un $p < 0.05$ (test bilatéral). La corrélation entre les traitements et les marqueurs d'inflammation et la corrélation entre les marqueurs d'inflammation histologiques et endoscopiques était testée par un test de corrélation de Spearman. Afin d'estimer le risque cumulé de néoplasie au sein de la cohorte une analyse de survie de type Kaplan-Meier était réalisée.

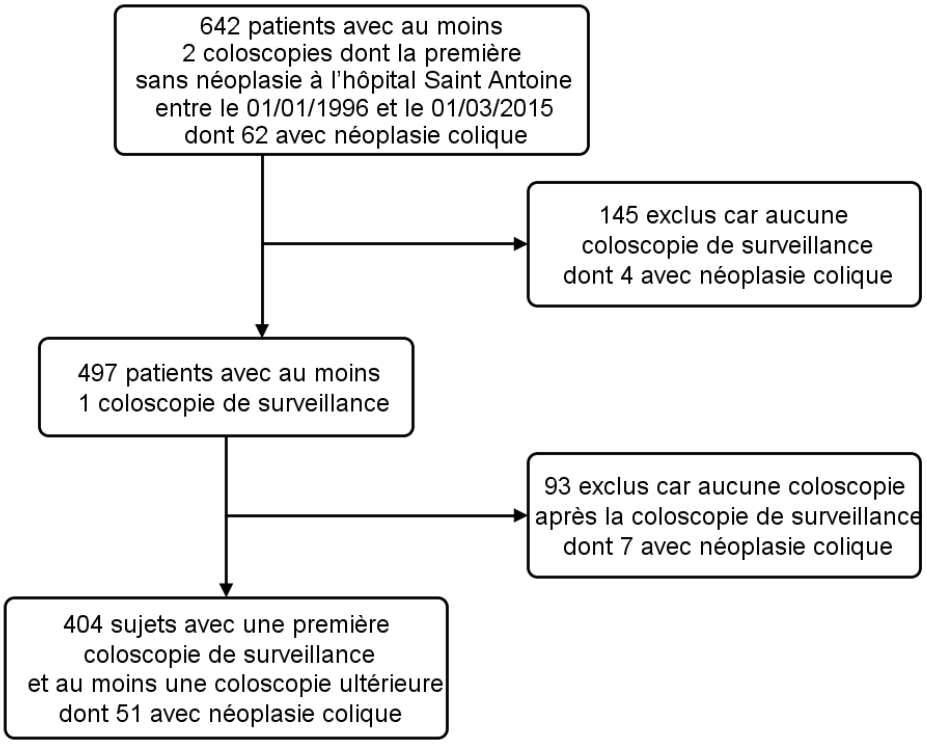
A partir de l'étude cas-témoins nichée, une régression logistique conditionnelle univariée a été réalisée afin d'étudier la relation entre le risque de première néoplasie colique et les variables d'intérêt. Les variables associées significativement à la survenue d'une néoplasie colique avec un $p < 0,20$ en régression logistique conditionnelle univariée étaient incluses dans un modèle de régression logistique multivariée.

3. RÉSULTATS

3.1 Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte

642 patients ont eu au moins 2 coloscopies explorant l'ensemble des segments inflammatoires à l'hôpital Saint Antoine entre le 01/01/1996 et le 01/03/2015, dont 62 patients pour lesquels une première néoplasie a été détectée. Une coloscopie avec protocole de biopsies à la recherche de néoplasie a été réalisée chez 497 patients, dont 58 patients avec première néoplasie. Finalement, 404 patients ayant eu une première coloscopie avec protocole de biopsies à la recherche de néoplasie sans néoplasie identifiée et au moins une coloscopie ultérieure explorant tous les segments inflammatoires ont été inclus, dont 51 patients avec première néoplasie, soit un total de 1096 coloscopies chez les patients sans néoplasie et 140 coloscopies chez les patients avec néoplasie. (Figure 1)

Figure 1 : Distribution des patients inclus dans la cohorte



Les lésions néoplasiques étaient situées en territoire inflammatoire chez 45 patients et en territoire non inflammatoire chez 6 patients. Les lésions en territoire non inflammatoire étaient toutes des lésions en relief et en dysplasie de bas grade. La description de l'ensemble des patients est donnée dans le tableau 1.

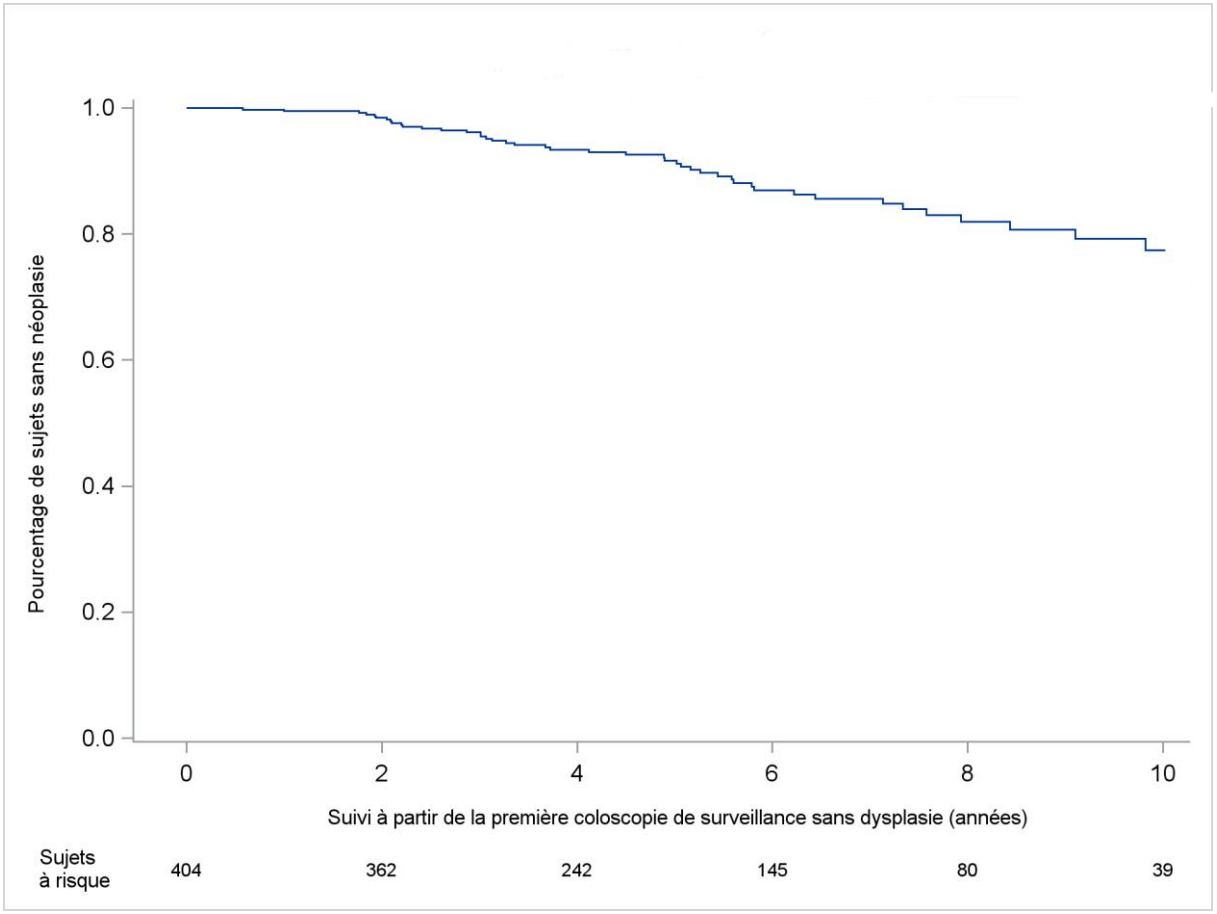
Le risque cumulé de néoplasie après une coloscopie de surveillance sans néoplasie détectée était de 8,4% (Intervalle de confiance à 95% (IC 95%) 5,2-11,5) à 5 ans et de 22,6% (IC 95% 14,9-29,6) à 10 ans. (Figure 2) Le risque cumulé de néoplasie avancée (lésion en dysplasie de haut grade et adénocarcinome) après une coloscopie de surveillance sans néoplasie détectée était de 1% (IC 95% 0-2,4) à 5 ans et de 5,3% (IC 95% 0,8-9,5) à 10 ans.

Tableau 1. Caractéristiques des patients inclus dans la cohorte

	Avec néoplasie n = 51	Sans néoplasie n=353
Sexe masculin	28 (54,9)	156 (44,2)
Âge à la première coloscopie (années)	49,7 (34,9-58,7)	37,5 (30-48,6)
Âge au diagnostic de MICI (années)	32.3 (23.8-40,1)	24,5 (18,7-34)
Durée d'évolution avant la première coloscopie (années)	11 (6-18)	11 (7-16)
Suivi (années)	4.9 (2,9-7,3)	4,8 (2,9-7,2)
Type de MICI		
Maladie de Crohn	20 (39,2)	217 (61,5)
RCH	31 (60,8)	136 (38,5)
Étendue		
Pancolite	23 (45,1)	171 (48,4)
Colite étendue	17 (33,3)	134 (37,9)
Colite non étendue	11 (21,7)	48 (13,6)
Anastomose iléo-rectale	4 (7,8)	23 (6,5)
CSP	9 (17,7)	41 (11,6)
Néoplasie		
Lésion plane	18 (35,3)	
Lésion en relief	33 (64,7)	
Adénocarcinome	7 (13,7)	
Dysplasie de haut grade	2 (4)	
Dysplasie de bas grade	36 (70,6)	
Indéfinie pour la dysplasie	6 (11,7)	

Les résultats sont exprimés en médiane (1er et 3ème interquartile) ou en effectifs (pourcentage)

Figure 2. Risque cumulé de rester sans néoplasie colique après une première coloscopie de surveillance sans lésion néoplasique décelée dans la période 1996-2006



3.2 Sous-groupe des patients avec néoplasie en territoire inflammatoire

38 cas ont été appariés avec 92 témoins (2,4 témoins pas cas), soit une total de 120 coloscopies pour les cas et 294 coloscopies pour les témoins. Sept cas ont été exclus par défaut d'appariement. Il n'y avait aucune différence significative entre les cas exclus et les cas inclus en dehors de l'âge (âge moyen plus élevé chez les cas exclus comparé aux cas inclus, 70,6 ans comparé à 54,2 ans, p=0.007). L'âge moyen des cas et des témoins à la première coloscopie était de 42 ans, avec une durée d'évolution moyenne de 11,1 années avant la première coloscopie de surveillance et délai moyen entre la première et la dernière coloscopie de 6 années. Il n'y avait aucune différence significative entre les cas et les témoins sur les variables d'appariement, ni sur le nombre moyen de coloscopies de surveillance. (Tableau 2)

Tableau 2. Caractéristiques des patients inclus dans l'étude cas-témoins

	Cas n = 38	Témoins n=92	p
Sexe masculin	22 (57,9)	54 (58,7)	0,99
Âge à la première coloscopie (années)	42,9 (34,2-54,6)	41,7 (31,1-49,6)	0,68
Âge au diagnostic de MICI (années)	30,3 (20,5-40)	29,4 (21,6-36,8)	0,66
Durée d'évolution avant la première coloscopie (années)	10 (6-18)	9 (6,5-15)	0,60
Délai entre la première et la dernière coloscopie (années)	4,9 (2,6-7,3)	5,7 (3,6-8,1)	0,19
Type de MICI			
Maladie de Crohn	16 (42,1)	49 (53,3)	0,34
RCH	22 (57,9)	43 (46,7)	
Étendue			
Pancolite	20 (52,6)	55 (59,8)	0,71
Colite étendue	12 (31,6)	23 (25)	
Colite non étendue	6 (15,8)	14 (15,2)	
Anastomose iléo-rectale	3 (7,9)	3 (3,3)	0,36
Nombre total de coloscopies	3 (2-4)	3 (2-4)	0,43
Nombre de coloscopies avec protocole dysplasie	2 (2-3)	3 (2-4)	0,13
Néoplasie			
Lésion plane	17 (44,7)		
Lésion en relief	21 (55,3)		
Adénocarcinome	6 (15,7)		
Dysplasie de haut grade	2 (5,3)		
Dysplasie de bas grade	25 (65,8)		
Indéfinie pour la dysplasie	5 (13,2)		

Les résultats sont exprimés en médiane (1er et 3ème interquartile) ou en effectifs (pourcentage)

3.3 Analyse univariée

Dans l'analyse univariée étudiant la relation entre la survenue d'une première néoplasie et les autres variables, la présence d'une CSP et d'une sténose colique augmentaient significativement le risque de première néoplasie. Concernant les marqueurs d'inflammation, la présence de polynucléaires neutrophiles ou abcès cryptiques sur au moins une coloscopie ou sur plus de la moitié des coloscopies augmentaient le risque de néoplasie. À contrario, un traitement par thiopurines au moins 6 mois avant la dernière coloscopie diminuait le risque de première néoplasie colique. (Tableau 3) Il n'y avait pas de corrélation forte (coefficient de corrélation de Spearman >0,70) entre les différentes variables liées à l'inflammation.

Tableau 3. Analyse univariée

	Cas n = 38	Témoins n=92	Odds ratio (IC 95%)	p
Antécédent de cancer colorectal au 1er degré	1 (2,6)	2 (2,2)	1,24 (0,11-14)	0,86
CSP	9 (23,7)	6 (6,5)	5,49 (1,64-18,4)	0,01
Sténose colique (au minimum sur 1 coloscopie)	6 (15,8)	3 (3,3)	5,85 (1,45-23,7)	0,01
Pseudo-polypes (au minimum sur 1 coloscopie)	1 (2,6)	35 (38)	0,72 (0,31-1,68)	0,44
Traitement dans les 6 mois précédant la néoplasie ou la dernière coloscopie				
5-aminosalicylés	17 (44,7)	56 (60,9)	0,45 (0,2-1,03)	0,06
Thiopurines	7 (18,4)	41 (44,6)	0,3 (0,11-0,81)	0,02
Méthotrexate	1 (2,6)	5 (5,4)	0,4 (0,04-3,59)	0,41
Anti-TNF	8 (21,1)	31 (33,7)	0,67 (0,26-1,69)	0,39
PNN ou abcès cryptiques sur plus de la moitié des coloscopies	15 (39,5)	13 (14,1)	6,32 (1,95-20,5)	0,002
PNN ou abcès cryptiques sur au moins une coloscopie	30 (78,9)	60 (65,2)	3,73 (1,05-13,2)	0,04
Distorsions glandulaires sur plus de la moitié des coloscopies	6 (15,8)	6 (6,5)	4,09 (0,98-17)	0,05
Ulcérations sur plus de la moitié des coloscopies	9 (23,7)	13 (14,1)	2,54 (0,81-7,94)	0,11
Ulcérations sur au moins une coloscopie	22 (57,9)	43 (46,7)	1,72 (0,77-3,82)	0,18

Les résultats sont exprimés en effectifs (pourcentage)
IC 95% : intervalle de confiance à 95%

3.4 Analyse de sensibilité concernant les lésions indéfinies pour la dysplasie

Après retrait des cas avec lésions indéfinies pour la dysplasie (n=5), les variables associées significativement à une première néoplasie colique lors de l'analyse sur l'ensemble des cas restaient significativement associées en analyse univariée. (Résultats non présentés)

3.5 Analyse multivariée

Dans l'analyse multivariée, la présence de CSP et de polynucléaires neutrophiles sur plus de la moitié des coloscopies restaient significativement associées au risque de néoplasie. La présence de distorsions glandulaires sur plus de 50% des coloscopies était également associée au risque de première néoplasie colique. Un traitement par thiopurines et 5-aminosalicylés étaient associés à une diminution du risque de néoplasie colique. (Tableau 4)

Tableau 4. Analyse multivariée

	Odds Ratio (IC 95%)	p
CSP	6,26 (1,07-36,8)	0,04
Traitement dans les 6 mois précédant la néoplasie ou la dernière coloscopie		
5-aminosalicylés	0,272 (0,084-0,876)	0,03
Thiopurines	0,180 (0,047-0,698)	0,01
PNN ou abcès cryptiques sur plus de la moitié des coloscopies	8,77 (1,71-45)	0,009
Distorsions glandulaires sur plus de la moitié des coloscopies	8,09 (1,21-54,3)	0,03

4. DISCUSSION

Notre étude a montré que le risque de néoplasie colique chez les patients atteints de MICI après une coloscopie de surveillance sans néoplasie était associé à la présence d'une CSP et à la persistance d'une activité inflammatoire aigue et résiduelle, tandis que l'administration de 5- aminosalicylés et de thiopurines diminuaient le risque dans cette population. Par ailleurs notre étude est la première à recueillir simultanément des variables histologiques et endoscopiques associées à l'inflammation, ainsi que les traitements administrés.

Plusieurs études ont montré un risque similaire associé à l'activité inflammatoire. Une étude cas-témoins anglaise [42] montrait une augmentation du risque de CRC associé à l'inflammation histologique mais sans prendre en compte les traitements administrés. Une autre étude cas-témoins récente [43] comprenant 59 cas de patients atteints de RCH avec une lésion néoplasique montrait un sur-risque associé au degré d'inflammation histologique et un effet protecteur en cas d'administration d'immunomodulateurs (thiopurines ou méthotrexate) et de 5-aminosalicylés en dehors de la sulfasalazine. Mais ces deux études ne comprenaient que des patients atteints de RCH alors qu'il est actuellement établi que le risque de néoplasie est similaire chez les patients avec RCH et MC de même étendue inflammatoire colique. [11,12] Nos résultats suggèrent que le risque de néoplasie est lié à la persistance de l'inflammation aigue ou chronique résiduelle,[58] et soutiennent le concept de cicatrisation muqueuse (*mucosal healing*) comme objectif thérapeutique afin d'éviter les complications au long cours, notamment la survenue de néoplasie colique.[8]

L'administration de 5-aminosalycilés et de thiopurines diminuaient le risque de néoplasie colique dans notre étude. Les résultats concernant l'effet protecteur des traitements sur le risque de néoplasie colique sont contradictoires dans la littérature, mais cet effet n'a jamais été étudié dans une population similaire à celle de notre étude. Notre étude est la première évaluant le risque de néoplasie chez les patients atteints de MICI après une première coloscopie de surveillance normale, population d'intérêt afin d'évaluer le délai avant la prochaine coloscopie de surveillance.

Par ailleurs, nous avons inclus les patients avec lésions indéfinies pour la dysplasie, car cet évènement modifie la prise en charge ultérieure concernant la réalisation de coloscopie de surveillance. Néanmoins une analyse de sensibilité excluant ces cas montrait des résultats similaires à l'analyse principale.

5. CONCLUSION

En conclusion, nous avons montré que le risque de première néoplasie colique chez les patients atteints de MICI après une coloscopie de surveillance sans dysplasie identifiée était significativement augmenté en cas de CSP et de persistance d'une inflammation aigue et d'une inflammation résiduelle, alors que l'administration de 5-aminosalicylés et de thiopurines diminuaient le risque. Ces éléments pourraient être pris en compte dans les consensus internationaux qui proposent une stratification des intervalles entre deux coloscopies de surveillance en fonction des facteurs de risque de lésions néoplasiques.

BIBLIOGRAPHIE

1. Nerich V, Monnet E, Etienne A, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. Inflamm. Bowel Dis. 2006;12:218–226.

2. Cho JH, Brant SR. Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2011;140:1704–1712.

3. Chassaing B, Darfeuille-Michaud A. The commensal microbiota and enteropathogens in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1720–1728.

4. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, et al. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2011;140:1785–1794.

5. Beaugerie L, Seksik P, Nion-Larmurier I, et al. Predictors of Crohn's disease. Gastroenterology 2006;130:650–656.

6. Dignass A, Lindsay JO, Sturm A, et al. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 2: Current management. J. Crohns Colitis 2012;6:991–1030.

7. Dignass A, Assche G Van, Lindsay JO, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. J. Crohns Colitis 2010;4:28–62.

8. Neurath MF, Travis SPL. Mucosal healing in inflammatory bowel diseases: a systematic review. Gut 2012;61:1619–1635.

9. Beaugerie L, Brousse N, Bouvier AM, et al. Lymphoproliferative disorders in patients receiving thiopurines for inflammatory bowel disease: a prospective observational cohort study. Lancet 2009;374:1617–1625.

10. Bargen JA. Chronic ulcerative colitis associated with malignant disease. Arch. Surg. 1928;17:561–576.

11. Munkholm P. Review article: the incidence and prevalence of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2003;18 Suppl 2:1–5.

12. Svrcek M, Cosnes J, Beaugerie L, et al. Colorectal neoplasia in Crohn's colitis: a retrospective comparative study with ulcerative colitis. Histopathology 2007;50:574–583.

13. Beaugerie L, Svrcek M, Seksik P, et al. Risk of colorectal high-grade dysplasia and cancer in a prospective observational cohort of patients with inflammatory bowel disease. Gastroenterology 2013;145:166–175.e8.

14. Willenbucher RF, Aust DE, Chang CG, et al. Genomic Instability Is an Early Event during the Progression Pathway of Ulcerative-Colitis-Related Neoplasia. Am. J. Pathol. 1999;154:1825–1830.

15. Tarmin L, Yin J, Harpaz N, et al. Adenomatous Polyposis Coli Gene Mutations in Ulcerative Colitis-associated Dysplasias and Cancers versus Sporadic Colon Neoplasms. Cancer Res. 1995;55:2035–2038.

16. Hussain SP, Amstad P, Raja K, et al. Increased p53 Mutation Load in Noncancerous Colon Tissue from Ulcerative Colitis: A Cancer-prone Chronic Inflammatory Disease. Cancer Res. 2000;60:3333–3337.

17. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. Gut 2000;47:251–255.

18. Magro F, Langner C, Driessen A, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 2013;7:827–851.

19. Dixon MF, Brown LJ, Gilmour HM, et al. Observer variation in the assessment of dysplasia in ulcerative colitis. Histopathology 1988;13:385–397.

20. Eaden J, Abrams K, McKay H, et al. Inter-observer variation between general and specialist gastrointestinal pathologists when grading dysplasia in ulcerative colitis. J. Pathol. 2001;194:152–157.

21. Odze RD, Goldblum J, Noffsinger A, et al. Interobserver Variability in the Diagnosis of Ulcerative Colitis-Associated Dysplasia by Telepathology. Mod. Pathol. 2002;15:379–386.

22. Gerrits MM, Chen M, Theeuwes M, et al. Biomarker-based prediction of inflammatory bowel disease-related colorectal cancer: a case–control study. Cell. Oncol. Dordr. 2011;34:107–117.

23. Pozza A, Scarpa M, Ruffolo C, et al. Colonic carcinogenesis in IBD: molecular events. Ann. Ital. Chir. 2011;82:19–28.

24. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. Gastrointest. Endosc. 2004;60:334–339.

25. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, et al. SCENIC International Consensus Statement on Surveillance and Management of Dysplasia in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2015;148:639–651.e28.

26. Anon. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. Gastrointest. Endosc. 2003;58:S3–43.

27. Ekbom A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative Colitis and Colorectal Cancer. N. Engl. J. Med. 1990;323:1228–1233.

28. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. Gut 2001;48:526–535.

29. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Incidence and prognosis of colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. Inflamm. Bowel Dis. 2006;12:669–676.

30. Jess T, Rungoe C, Peyrin–Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012;10:639–645.

31. Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, et al. Ulcerative colitis and Crohn's disease: a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. Gut 1994;35:1590–1592.

32. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis. Gastroenterology 2006;130:1030–1038.

33. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, et al. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1994;107:934–944.

34. Brackmann S, Andersen SN, Aamodt G, et al. Two distinct groups of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 2009;15:9–16.

35. Ransohoff DF, Riddell RH, Levin B. Ulcerative colitis and colonic cancer. Problems in assessing the diagnostic usefulness of mucosal dysplasia. Dis. Colon Rectum 1985;28:383–388.

36. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression of flat low-grade dysplasia to advanced neoplasia in patients with ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;125:1311–1319.

37. Ullman T, Croog V, Harpaz N, et al. Progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: effect of mesalamine. Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc. 2008;6:1225–1230; quiz 1177.

38. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, et al. AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease. Gastroenterology 2010;138:746–774.e4.

39. Lakatos L, Mester G, Erdelyi Z, et al. Risk factors for ulcerative colitis-associated colorectal cancer in a Hungarian cohort of patients with ulcerative colitis: results of a population-based study. Inflamm. Bowel Dis. 2006;12:205–211.

40. Velayos FS, Loftus EV, Jess T, et al. Predictive and Protective Factors Associated With Colorectal Cancer in Ulcerative Colitis: A Case-Control Study. Gastroenterology 2006;130:1941–1949.

41. Rutter MD. Cancer surveillance in longstanding ulcerative colitis: endoscopic appearances help predict cancer risk. Gut 2004;53:1813–1816.

42. Rutter M, Saunders B, Wilkinson K, et al. Severity of inflammation is a risk factor for colorectal neoplasia in ulcerative colitis. Gastroenterology 2004;126:451–459.

43. Rubin DT, Huo D, Kinnucan JA, et al. Inflammation Is an Independent Risk Factor for Colonic Neoplasia in Patients With Ulcerative Colitis: A Case–Control Study. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2013;11:1601–1608.e4.

44. Lyakhovich A, Gasche C. Systematic review: molecular chemoprevention of colorectal malignancy by mesalazine. Aliment. Pharmacol. Ther. 2010;31:202–209.

45. Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am. J. Gastroenterol. 2005;100:1345–1353.

46. 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;107:1298–1304; quiz 1297, 1305.

47. Jess T, Lopez A, Andersson M, et al. 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;12:1793–1800.e1.

48. Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, et al. Comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. Inflamm. Bowel Dis. 2013;19:350–355.

49. Subramanian V, Mannath J, Ragunath K, et al. Meta-analysis: the diagnostic yield of chromoendoscopy for detecting dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease. Aliment. Pharmacol. Ther. 2011;33:304–312.

50. Rutter MD, Saunders BP, Schofield G, et al. Pancolonic indigo carmine dye spraying for the detection of dysplasia in ulcerative colitis. Gut 2004;53:256–260.

51. Broek FJC van den, Stokkers PCF, Reitsma JB, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. Am. J. Gastroenterol. 2014;109:715–722.

52. Mooiweer E, Meulen-de Jong AE van der, Ponsioen CY, 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. Available at: http://www.nature.com/doifinder/10.1038/ajg.2015.63 [Accessed April 12, 2015].

53. Choi C-HR, Rutter MD, Askari A, et al. Forty-Year Analysis of Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis: An Updated Overview. Am. J. Gastroenterol. 2015;110:1022–1034.

54. Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 2013;7:982–1018.

55. Beaugerie L, Itzkowitz S. Cancers Complicating Inflammatory Bowel Disease. N Engl J Med 2015;372:1441–1452.

56. Itzkowitz SH, Harpaz N. Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. Gastroenterology 2004;126:1634–1648.

57. Bressenot A, Salleron J, Bastien C, et al. Comparing histological activity indexes in UC. Gut 2014:gutjnl–2014–307477.

58. Langner C, Magro F, Driessen A, et al. The histopathological approach to inflammatory bowel disease: a practice guide. Virchows Arch. 2014;464:511–527.

Prédicteurs de première lésion néoplasique colique chez les patients surveillés par coloscopies itératives pour maladie inflammatoire chronique intestinale

Mots clés : maladies inflammatoires chroniques intestinales, dysplasie, chémoprevention, thiopurines, 5-aminosalisicylés

RÉSUMÉ

Objectif: Les déterminants du risque de néoplasie colique ne sont pas connus chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) ayant réalisé une coloscopie de surveillance sans néoplasie identifiée. Notre objectif était de mettre en évidence les déterminants de première néoplasie colique dans cette population.

Méthodes: Tous les patients consécutifs ayant eu au moins 2 coloscopies à l'hôpital Saint Antoine entre le 01/01/1996 et le 31/03/2015, dont la première avec un protocole de biopsies à la recherche de dysplasie, ont été inclus. Une étude cas-témoins nichée a été réalisée pour étudier les déterminants d'une première néoplasie en territoire inflammatoire.

Résultats: 404 patients ayant eu au total 1236 coloscopies ont été inclus dans la cohorte. 38 cas avec première néoplasie en territoire inflammatoire et 92 témoins ont été inclus dans l'analyse. Le risque de première néoplasie colique était augmenté en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) (OR: 6,26; p=0,04) de polynucléaires neutrophiles (OR: 8,77; p=0,009) et distorsions glandulaires (OR: 8,09; p=0,03) sur plus de la moitié des coloscopies antérieures, alors qu'un effet protecteur était associé à un traitement par 5-aminosalicylés (OR: 0,27; p=0,03) et thiopurines (OR: 0,18; p=0,01).

Conclusion: Le risque de première néoplasie colique était associé à la présence d'une CSP, la persistance d'une inflammation aigue et résiduelle. L'exposition aux 5-aminosalicylés et aux thiopurines était associée à une diminution du risque. Le choix des intervalles entre 2 coloscopies de surveillance après une coloscopie de surveillance sans dysplasie pourrait tenir compte de ces paramètres.

Predictors of first neoplastic colonic lesion in patients with IBD undergoing colonoscopic surveillance

Keywords: inflammatory bowel disease, dysplasia, chemoprevention, thiopurines, 5-aminosalicylates

ABSTRACT

Introduction: Little is known about risk factors of first colorectal neoplasia (CRN) in inflammatory bowel diseases (IBD) patients after a surveillance colonoscopy without dysplasia. The aims of our study were to assess the risk for first CRN in this population and to search for protective and risk factors for CRN.

Methods: All consecutive patients who have undergone at least 2 colonoscopies at Saint Antoine Hospital between 01/01/1996 and 31/03/2015 and whose first procedure was a surveillance colonoscopy were included. A nested case-cohort study was performed to assess risk factors of CRN developed in inflamed mucosa.

Results: 404 patients with a total of 1236 colonoscopies were included. The cumulative risk of CRN was 22.6% at 10 years. 38 patients with CRN developed in inflamed mucosa and 92 controls were included in the nested case control study. In multivariate analysis, primary sclerosing cholangitis (PSC) (Odds ratio (OR), 6.26; CI 95% 1.07-36.8; p=0.04), neutrophils or cryptic abscess present on over half of colonoscopies (OR, 8.77; CI 95% 1.71-45; p=0.009) and glandular distortions present on over half of colonoscopies (OR, 8.09; CI 95% 1.21-54.3 ; p=0.03) were positively associated with CRN, whereas thiopurines (OR, 0.18; CI 95% 0.047-0.698; p=0.01) and aminosalicylates (OR, 0.27; CI 95% 0.084-0.876; p=0.03) reduced the risk for CRN.

Conclusion: Occurrence of first CRN was associated with PSC, persistence of acute and chronic inflammation. Administration of thiopurines and aminosalicylates reduced risk of first CRN. Surveillance colonoscopy intervals after a surveillance colonoscopy without dysplasia should take into account these parameters.

Faculté de Médecine Paris Descartes – 15 rue de l'école de médecine 75006 Paris