

Lésions précancéreuses et MICI

Aspects endoscopiques

MODULE 4

Jean-Marie REIMUND

Hépatogastroentérologie et Assistance Nutritive, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Avenue Molière, 67098 Strasbourg Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

FACTEURS DE RISQUE : DÉFINITION DE LA POPULATION CIBLE SUSCEPTIBLE DE BÉNÉFICIER DE LA SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE

- Ancienneté et âge de début de la maladie
- Extension colique de la maladie
- Antécédents familiaux de cancer colorectal sporadique
- Cholangite sclérosante primitive associée à la MICI

LA DYSPLASIE, LÉSION PRÉCANCÉREUSE AU COURS DES MICI

COMMENT IDENTIFIER LES DYSPLASIES : APPARENCES ENDOSCOPIQUES

- Dysplasie en muqueuse plane
 - Caractéristiques endoscopiques
 - Limites de l'endoscopie
 - Améliorer les performances diagnostiques de l'endoscopie conventionnelle : la chromoendoscopie et techniques de fluorescence
- Dysplasie en muqueuse surélevée
 - Caractéristiques endoscopiques
 - Limites de l'endoscopie
- Cas particulier des sténoses

IMPLICATIONS POUR LA SURVEILLANCE ET LE TRAITEMENT

- Stratégie de surveillance
- Conduite à tenir sur le plan thérapeutique

CONCLUSION

Crohn et Rosenberg [1] en 1925, puis Bargen [2] en 1928, ont rapporté les premières observations de cancer colorectal compliquant la rectocolite hémorragique. Depuis, de nombreuses études ont montré que l'incidence du cancer colorectal était augmentée au cours des MICI (environ 1 à 2 % de l'ensemble des cancers colorectaux compliquent une MICI), qu'il s'agisse de la rectocolite hémorragique ou de la maladie de Crohn [3]. Une méta-analyse récente [4] estime que dans la rectocolite hémorragique ce risque est de 2 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans. Au cours de la maladie de Crohn, le risque apparaît du même ordre de grandeur [3, 5-11].

Les cancers colorectaux associés aux MICI se développent à partir de lésions épithéliales précancéreuses : les dysplasies. Cependant, et à l'inverse du cancer colorectal sporadique où la séquence adénome-cancer est de loin la plus fréquente, en cas de rectocolite hémorragique ou de maladie de Crohn le cancer colorectal survient le plus souvent sur des lésions planes, plus rarement sur des lésions surélevées appelées DALMs (pour Dysplasia Associated Lesions or Masses) [12, 13]. Cette diffé-

CONTENTS

Precancerous lesions and IBD endoscopic features

Jean-Marie REIMUND

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D149-D156)

RISK FACTORS: DEFINING A TARGET POPULATION FOR COLONOSCOPIC SURVEILLANCE

- Age at IBD diagnosis and duration of disease
- Disease extent
- Familial history of colorectal cancer
- Primary sclerosing cholangitis

DYSPLASIA, A PRECANCEROUS LESION IN IBD PATIENTS

ENDOSCOPICAL APPEARANCE OF DYSPLASIA

- Dysplasia in flat mucosa
 - Endoscopic features
 - Limits and pitfalls
 - Improving endoscopic diagnosis: chromoendoscopy and fluorescence endoscopy
- Dysplasia in raised lesions: DALMs (Dysplasia-Associated Lesions or Masses)
 - Endoscopic features
 - Limits and pitfalls
- Dysplasia and colonic stenosis

IMPLICATIONS FOR SURVEILLANCE STRATEGY AND TREATMENT

- Defining a surveillance program
- Treatment options

CONCLUSION

rence de séquence est vraisemblablement, au moins en partie, liée au fait que les altérations génétiques qui en sont responsables n'apparaissent pas dans le même ordre : par exemple, si les mutations du gène APC (pour *Adenomatous Polyposis Coli*) sont fréquentes au cours des stades initiaux de la séquence adénome-cancer des cancers colorectaux sporadiques alors que celles de *p53* y sont tardives, lorsque le cancer colorectal complique une MICI les anomalies de la protéine *p53* sont précoces et celles du gène APC beaucoup plus tardives (figure 1) [14]. Warren et Sommers [15] ont été les premiers à considérer les dysplasies découvertes en muqueuse plane comme des indicateurs du risque de cancer colorectal chez les malades ayant une rectocolite hémorragique, Morson et Pang démontrant en 1967 [16] que les lésions dysplasiques en muqueuse plane étaient fréquemment multifocales, détectables en pratiquant des biopsies multiples et qu'elles identifiaient les malades à haut risque d'avoir au moment du diagnostic de dysplasie, ou de développer ultérieurement, un cancer colorectal. C'est à partir de ces publications que des programmes de surveillance endoscopique ont été mis en place progressivement [17-20] conduisant, après une phase de rééva-

luation critique [21-23], à la proposition d'une stratégie de surveillance adoptée par la majorité des cliniciens, en Europe [3, 24, 25], au Canada [26] ou aux États-Unis [27, 28].

Facteurs de risque : définition de la population cible susceptible de bénéficier de la surveillance endoscopique

Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique partagent un certain nombre de facteurs de risque qui permettent de mieux définir les malades les plus exposés [3, 29, 30], et donc ceux pour lesquels une stratégie de surveillance est particulièrement indiquée : ancienneté et âge de début de la MICI, extension colique, antécédents familiaux de cancer colorectal, cholangite sclérosante associée.

Ancienneté et âge de début de la maladie

Avant 8 à 10 ans d'évolution de la MICI le développement d'un cancer colorectal n'est pas plus élevé dans la maladie de Crohn ou la rectocolite hémorragique que dans la population générale [29]. Ce n'est qu'après que le risque augmente d'environ 0,5 à 1 % par an [31], avec une probabilité annuelle de développer un cancer colorectal d'environ 1/125 entre la 10^e et la 25^e année après le début de la rectocolite hémorragique [30]. Ceci est également vrai dans la maladie de Crohn où l'intervalle de temps qui sépare le moment du diagnostic de la maladie et celui de la découverte du cancer colorectal dépasse habituellement 10 ans [10].

Les patients dont la maladie débute tôt dans la vie ont un risque plus élevé de développer un cancer colorectal [6, 32]. L'âge de début de la maladie ne semble cependant pas être un facteur de risque indépendant ; l'augmentation d'incidence chez les malades ayant développé une MICI tôt dans la vie n'est vraisemblablement qu'une conséquence de la durée d'évolution de la maladie.

Extension colique de la maladie

Les malades pour lesquels le risque est le plus élevé sont ceux qui ont une colite ou un antécédent de colite dépassant l'angle gauche [3, 4, 5-11]. Lorsque l'atteinte inflammatoire colique ne dépasse pas l'angle gauche, le risque est d'environ 5 % après 30 ans d'évolution de la maladie et débute plus tardivement (après 20 ans d'évolution) [5, 32-35]. Lorsque l'atteinte est limitée au rectum ou au rectosigmoïde le risque n'est pas augmenté par rapport à la population générale [32, 36].

Antécédents familiaux de cancer colorectal sporadique

Un antécédent de cancer colorectal chez un parent du premier degré augmente le risque de survenue d'un cancer colorectal chez les malades ayant une rectocolite hémorragique [37, 38] ou une maladie de Crohn [38]. Inversement, le fait d'avoir un parent du premier degré présentant une rectocolite hémorragique ou une maladie de Crohn n'augmente pas le risque de cancer colorectal chez les apparentés sains [39].

Cholangite sclérosante primitive associée à la MICI

L'association d'une cholangite sclérosante primitive à la MICI augmente le risque de développer un cancer colorectal [40-43].

Ainsi, les malades présentant les deux affections ont un risque cumulé de cancer colorectal de 9 % après 10 ans d'évolution de la MICI, de 31 % après 20 ans et de 50 % après 25 ans [44]. Ces données modifient la stratégie de surveillance endoscopique chez les malades présentant les deux affections (cf. ci-dessous). Enfin, il est utile de noter que le risque de cancer colorectal reste augmenté chez les malades ayant une MICI, transplantés pour la cholangite sclérosante primitive, avec une incidence d'environ 1 % par malade et par an [45].

La dysplasie, lésion précancéreuse au cours des MICI

La dysplasie est unanimement considérée comme une lésion précancéreuse, même si son potentiel propre à évoluer vers un cancer colorectal est parfois encore difficile à prédire, en particulier pour les dysplasies de bas grade (DBG). Il est bien établi, en revanche, que lorsqu'on découvre une lésion surélevée ou polypoïde (DALMs) ou une dysplasie de haut grade (DHG) en muqueuse plane (*a fortiori* une DHG dans une DALM) un cancer colorectal non détecté à l'endoscopie est mis en évidence à l'examen de la pièce de colectomie chez plus de la moitié des patients [3, 28, 30]. Dans une revue de la littérature analysant 1 225 patients présentant une rectocolite hémorragique, Bernstein et al. [21] observaient ainsi que chez 43 % des malades chez lesquels une colectomie avait été réalisée du fait de la découverte d'une DALM à la coloscopie de dépistage, un cancer colorectal était trouvé sur la pièce opératoire quel qu'ait été le grade de la dysplasie à l'examen anatomopathologique de la DALM. Lorsqu'une DHG est identifiée en muqueuse plane, un cancer colorectal est mis en évidence sur les pièces de colectomie (pour des gestes opératoires réalisés peu de temps après la découverte de la DHG) chez 42 % à 67 % des malades [21, 46]. Ce risque pourrait encore être accru si la colectomie est réalisée plus à distance (> 4 mois) du diagnostic de dysplasie [47]. Le risque de progression vers une DHG ou un cancer colorectal lorsque l'examen histologique montre une DBG en muqueuse plane est variable en fonction des études et rend plus difficile la conduite à tenir comme nous le verrons plus loin. Dans la revue de Bernstein et al. [21] 29 % des malades chez lesquels une DBG avait été identifiée en muqueuse plane ont par la suite présenté une DHG ou un cancer. Dans le travail de Connell et al. [46], ils étaient 54 %, et plus récemment Ullman et al. [48] rapportaient dans ce cas de figure une incidence cumulée à 5 ans de 33 %.

Comment identifier les dysplasies : apparences endoscopiques

La recherche de la dysplasie repose sur la pratique de biopsies multiples au cours des coloscopies de surveillance. Le rythme et les modalités précises de cette surveillance endoscopique seront abordés plus loin. Les biopsies sont réalisées à la fois sur toute lésion surélevée mais également en grand nombre en muqueuse plane tout au long du cadre colique, ceci d'autant plus que probablement 95 % environ des dysplasies diagnostiquées le sont en muqueuse plane [12].

Dysplasie en muqueuse plane

CARACTÉRISTIQUES ENDOSCOPIQUES

La dysplasie en muqueuse plane est très difficile à reconnaître à l'endoscopie. Le plus souvent, aucune anomalie macroscopique ne peut être détectée au sein d'une muqueuse où la seule

anomalie parfois visible n'est qu'une légère distorsion des vaisseaux de la muqueuse, comparée à la normale. Lorsqu'il existe des modifications visibles celles-ci sont particulièrement discrètes demandant, pour qu'elles soient repérées, une attention particulière et un œil exercé. C'est en particulier pour cette raison (mais aussi pour ne pas compliquer inutilement l'interprétation anatomopathologique) qu'il est recommandé de ne réaliser les coloscopies de dépistage qu'en phase quiescente de la maladie pour éviter autant que possible toute confusion avec des lésions régénératives de la muqueuse [28]. Quand des anomalies muqueuses sont visibles, il s'agit habituellement de plages discrètement décolorées ou, à l'inverse, de plaques érythémateuses planes ou à peine surélevées (figure 2) qui peuvent en imposer pour des lésions cicatricielles banales. La muqueuse peut également apparaître un peu épaissie, prendre un aspect granuleux ou présenter de fines nodulations avec parfois, à l'examen minutieux, apparaître très discrètement villosités [12]. Ces anomalies sont réparties de façon aléatoire, souvent en mosaïque, et peuvent ainsi être assez facilement méconnues.

LIMITES DE L'ENDOSCOPIE

Une exploration aussi méticuleuse demande bien entendu une préparation optimale du côlon, le recours à des opérateurs entraînés et la nécessité de prendre le temps nécessaire pour faire l'endoscopie, puisqu'en plus du temps nécessaire à l'examen en détail de la muqueuse, la durée de la coloscopie se trouve rallongée par les biopsies systématiques en grand nombre qu'il est indispensable de réaliser (cf. infra). La difficulté d'identifier ces lésions voire l'impossibilité de la faire la plupart du temps demande également de l'endoscopiste d'accepter un éventuel résultat négatif (surtout si l'examen a été fait dans les conditions optimales en tous points) et de ne pas forcément le considérer comme un échec, si un ou deux ans plus tard un nouvel examen de surveillance devait, cette fois-ci détecter une dysplasie.

AMÉLIORER LES PERFORMANCES DIAGNOSTIQUES

DE L'ENDOSCOPIE CONVENTIONNELLE : LA CHROMOENDOSCOPIE

Certaines modifications récentes des techniques endoscopiques ont été proposées pour essayer d'améliorer les performances du dépistage coloscopique des dysplasies et des cancers associés aux MICI. Il en est ainsi de la chromoendoscopie utilisant du bleu de méthylène [49, 50]. Dans un travail prospectif randomisé et contrôlé récent, Kiesslich et al. [50] ont exploré 165 patients ayant une rectocolite hémorragique depuis plus de 8 ans. Chez la moitié d'entre eux la coloscopie incluait un marquage au bleu de méthylène (0,1 %) de l'ensemble du cadre colique, réalisé progressivement par segments de 30 cm, combiné à une exploration utilisant un endoscope grossissant. À côté des biopsies systématiques réalisées en muqueuse plane d'apparence macroscopique normale même après coloration, les auteurs ont également fait des biopsies sur toutes les zones où la coloration était irrégulière (figures 3 et 4). Trente-quatre lésions dysplasiques (confirmation histologique) ont été diagnostiquées chez les 84 malades ayant eu une chromoendoscopie (figure 4) contre 10 chez les 81 patients ayant eu un examen conventionnel ($P < 0,03$) [50]. Cette étude indique donc qu'il est certainement possible d'améliorer significativement le dépistage des lésions dysplasiques chez les malades ayant une MICI (et par-là d'améliorer leur pronostic), en modifiant la technique de coloscopie.

Une coloration par vaporisation d'indigo carmin a également été proposée par certaines équipes. Ce colorant permet de rehausser les irrégularités mêmes minimales de la muqueuse colique. Dans une étude ouverte publiée récemment, Matsumoto et al. [51] rapportent les résultats de la coloration à l'indigo carmin (0,2 %) réalisée chez 57 malades ayant une rectocolite hémorragique et ayant eu une ou plusieurs coloscopies de

surveillance entre 1995 et 2002 (117 examens au total). La chromoendoscopie à l'indigo carmin était plus sensible (85,7 % versus 38,1 %) et tout aussi spécifique (88,5 % versus 90,6 %) que la coloscopie conventionnelle [51]. La valeur prédictive négative était comparable pour les deux techniques (respectivement 99,6 % et 98,2 %) mais la valeur prédictive positive restait très faible dans les deux cas même si elle était supérieure après coloration (16,5 % versus 9,8 %) [51].

L'endoscopie de fluorescence utilisant l'acide 5-aminolévulinique (5-ALA) a également été proposée pour améliorer les performances de la surveillance endoscopique [52]. L'acide 5-aminolévulinique est métabolisé en protoporphyrine IX qui s'accumule dans les cellules néoplasiques et précancéreuses [53]. La protoporphyrine IX présente une fluorescence rouge en lumière bleue [53]. Messmann et al. [52] ont administré du 5-ALA soit *per os* (20 mg/kg de poids 4 à 6 heures avant la coloscopie), soit par voie locale (3 g de 5-ALA dans 250 ml de NaCl 0,9 % en lavement 1 à 2 heures avant l'examen ou en vaporisation perendoscopique). Les zones dysplasiques ou cancéreuses apparaissent en rouge lorsque la muqueuse est éclairée par de la lumière bleue lors de l'endoscopie utilisant un appareil en mesure d'éclairer soit en lumière blanche conventionnelle soit en lumière bleue [52]. Cette technique est très sensible, en particulier après administration locale de 5-ALA (87 % à 100 %), assez spécifique (51 % après lavements de 5-ALA, 62 % après vaporisation et 73 % après administration orale) et montre une très bonne valeur prédictive négative (89 % après administration orale, 98 % à 100 % après application locale). En revanche, là encore, la valeur prédictive positive reste très faible (13 % après lavements, 14 % après vaporisation et 21 % après 5-ALA *per os*) [52].

Il existe donc un certain nombre de pistes intéressantes, la mieux étayée actuellement étant la coloration au bleu de méthylène. Ces techniques cependant augmentent le coût et risquent d'allonger la durée des examens même si Kiesslich et al. ne trouvaient pas de différence statistiquement significative en terme de durée de coloscopie ($44 \pm 12,2$ mn, extrêmes : 26 – 68 avec coloration versus $35 \pm 9,3$ mn, extrêmes : 19 – 59 sans coloration ; différence non significative) [50].

Dysplasie en muqueuse surélevée

CARACTÉRISTIQUES ENDOSCOPIQUES

À partir des années 1980, un certain nombre de travaux ont insisté sur l'importance de la découverte des DALMs comme indicateur majeur du risque de cancer colorectal chez les malades ayant une rectocolite hémorragique évoluant depuis plus de 8 à 10 ans [21, 54-56]. Ces lésions peuvent se présenter sous différentes formes : (a) plaque surélevée (figure 5) de surface irrégulière comprenant parfois des zones discrètement nodulaires mal délimitées, (b) lésion polypoïde ou nodulaire unique, le plus souvent sessile (figure 6), beaucoup plus rarement pédiculée [54-57], mate de surface ou présentant une muqueuse légèrement inflammatoire, et grossièrement circonscrite lorsque la lésion est sessile, (c) regroupement habituellement dans une même zone de la muqueuse colique de plusieurs polypes le plus souvent sessiles, dont la taille peut varier de 5 mm à plusieurs centimètres [12, 50]. Dans ce dernier cas, l'opérateur doit s'efforcer de rechercher ceux qui sont atypiques, larges, durs ou ulcérés et les biopsier spécifiquement [3]. Dans l'étude de Blackstone et al. [54], 12 DALMs étaient découvertes lors de coloscopies de surveillance réalisées chez 112 malades sur une durée de 4 ans. Sur deux d'entre elles l'examen anatomopathologique montrait une DHG, les 10 autres ayant une DBG d'intensité variable [54]. Cinq de ces malades avaient une lésion polypoïde unique, 5 des lésions polypoïdes multiples et 2 des

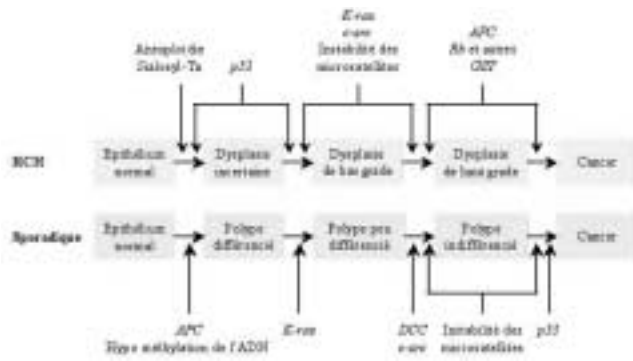


Fig. 1 – Étapes du développement du cancer colorectal sporadique et associé à la rectocolite hémorragique. Les événements génétiques de la cancérogénèse diffèrent dans les deux situations (GST : gènes suppresseurs des tumeurs) (adapté d'après Rhodes et Campbell, [14]).

Multistep development of ulcerative colitis-associated and sporadic colon cancers compared (GST: tumor suppressor genes) (adapted from Rhodes and Campbell [14]).

plaques surélevées. Sept ont ultérieurement développé un cancer colorectal [54]. Dans l'article de Bernstein et al. [21] 40 des 1 225 patients analysés avaient une DALM, soit une prévalence de 3,2 %. Enfin, Torres et al. [57] examinant 59 patients ayant une MICI depuis plus de 10 ans (rectocolite hémorragique : n = 51, maladie de Crohn : n = 8) trouvaient des lésions polypoides chez 69 % des malades, préférentiellement dans le côlon gauche (33 %) ou dans le rectosigmoïde (30 %). Vingt-cinq pour cent étaient localisés dans des segments coliques n'ayant *a priori* jamais été inflammatoires, la plupart d'entre eux étant alors plutôt considérés comme des adénomes sporadiques [57]. Du point de vue morphologique, seulement 7 polypes étaient pédiculés [57].

LIMITES DE L'ENDOSCOPIE

Toutes les lésions surélevées ou polypoides observées au cours de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn ne sont cependant pas des DALMs et il est parfois difficile de les distinguer des pseudopolypes inflammatoires (figures 7 et 8) ou d'adénomes coliques sporadiques qui peuvent se développer tout autant chez les malades ayant une MICI que dans la population générale. Certains pseudopolypes inflammatoires (figure 8) ne

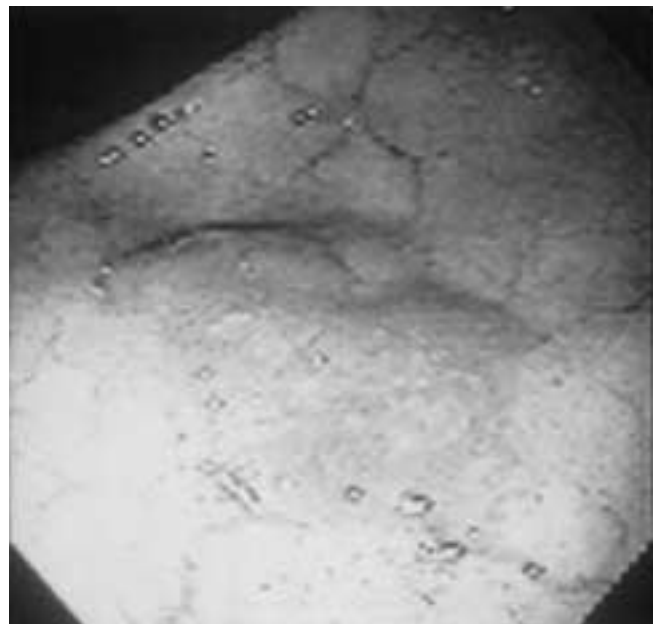


Fig. 2 – Aspect endoscopique d'une lésion dysplasique « plane » (surélévation minimale, aspect érythémateux, bords discrètement irréguliers) (d'après Rubin et al., [61], avec permission).

Endoscopic photograph of a characteristic dysplastic polyp in colitic mucosa: irregular borders, dull surface, solitary (from Rubin et al., [61], with permission).

peuvent ainsi être définitivement distingués des DALMs qu'après que l'analyse histologique ait formellement éliminé l'existence d'une dysplasie. Le diagnostic différentiel est encore plus difficile lorsqu'il existe un doute entre DALM et adénome colique. Ridell et al. [58] ont initialement proposé de considérer les lésions polypoides avec dysplasie comme étant des DALMs chez les malades de moins de 40 ans, et plutôt comme des adénomes sporadiques (encore appelés ALMS pour *Adenoma-Like Masses* par certains auteurs) chez les patients plus âgés. Une telle attitude est cependant difficile à justifier, encore moins à recommander, compte tenu de l'importance du risque de cancer colorectal associé chez les malades ayant une DALM qui aurait été abusivement considérée comme un adénome sporadique. D'autres auteurs ont essayé d'identifier des caractéristiques cliniques [57, 58], endoscopiques [57, 58], anatomopathologi-

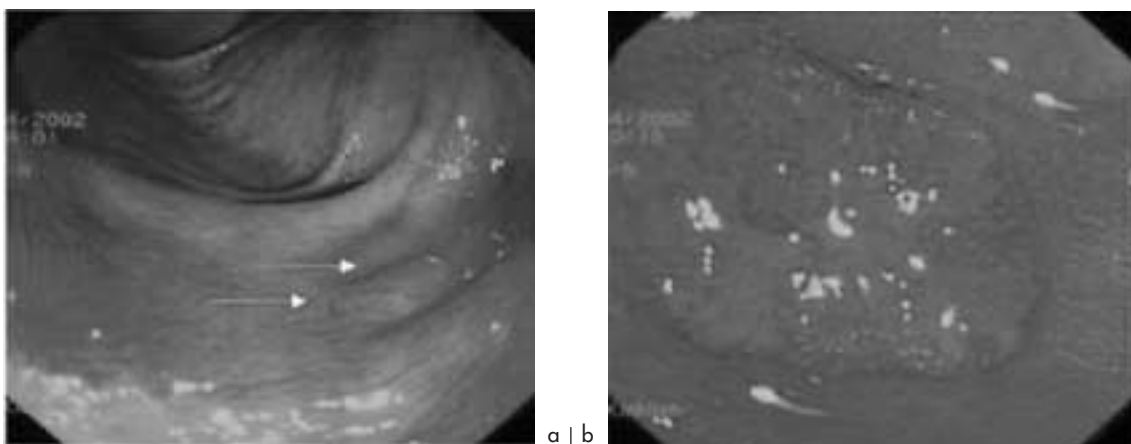


Fig. 3 – (a) Identification d'une élévation discrète de la muqueuse colique (flèches) au sein d'une muqueuse colique d'apparence macroscopique normale avant coloration au bleu de méthylène. (b) à plus fort grossissement, la surface de la lésion apparaît irrégulière. À l'histologie, il s'agissait d'une dysplasie de bas grade (d'après Kiesslich et al., [50], avec permission).

a) Within previously unremarkable colonic mucosa, a discretely elevated lesion is visible after staining (arrows). (b) On closer inspection, an irregular surface structure is visible. On histologic analysis, this lesion was identified as low-grade intraepithelial neoplasia (from Kiesslich et al., [50], with permission).

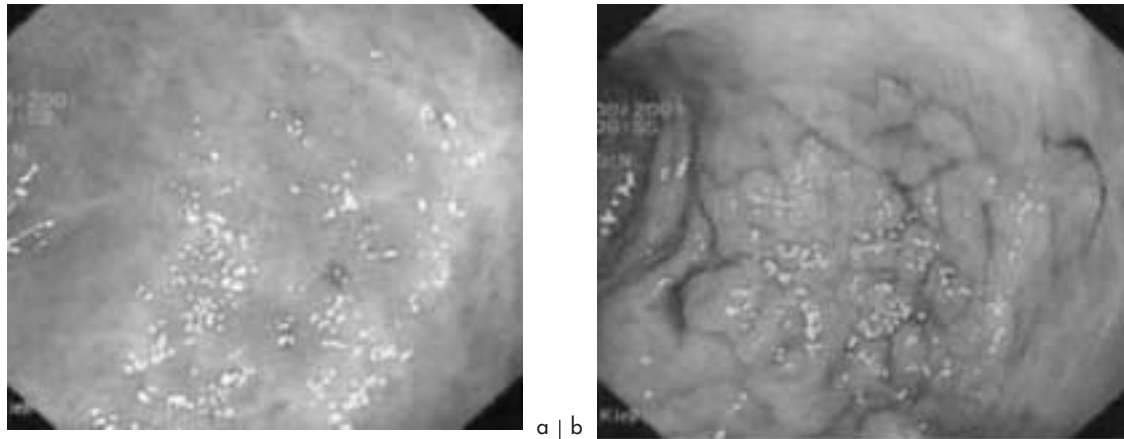


Fig. 4 – (a) Avant coloration, la muqueuse est focalement discrètement érythémateuse. (b) Après application de bleu de méthylène la lésion apparaît comme un polype vilieux à base d'implantation large. À l'histologie il s'agissait d'une dysplasie de haut grade (d'après Kiesslich et al., [50], avec permission).

(a) *The native colonic mucosa shows areas of focal erythema. (b) After chromoendoscopy, a flat lesion is seen that correlates with high-grade intraepithelial neoplasia on histology (from Kiesslich et al., [50], with permission).*

ques [54, 57, 58] incluant des analyses moléculaires [58, 59], sans toutefois pouvoir définitivement résoudre cette question. Peut-être, la chromoendoscopie permettra-t-elle d'améliorer nos capacités à distinguer ces différents types de lésions [50].

Cas particulier des sténoses

Certains travaux montrent que la fréquence des dysplasies augmente à proximité des sténoses [13, 60] avec une probabilité de trouver un cancer 10 fois plus élevée lorsqu'il existe une sténose colique (six fois plus élevée en cas de maladie de Crohn ; 30 fois plus élevée dans la rectocolite hémorragique, où le cancer est trouvé dans 20 % à 40 % des sténoses, surtout si elles sont ulcérées), ceci d'autant plus que la sténose apparaît tardivement, est localisée sous l'angle colique gauche et devient symptomatique [60]. Dans ces situations un brossage et des biopsies multiples doivent être réalisées à proximité et dans la sténose.

Implications pour la surveillance et le traitement

Stratégie de surveillance

Elle consiste chez les malades ayant une maladie évoluant depuis plus de 8 à 10 ans, dépassant ou ayant dépassé l'angle colique gauche, ou chez ceux ayant une colite gauche depuis plus de 15 à 20 ans, à rechercher systématiquement et minutieusement, selon un calendrier bien défini, une dysplasie sur des biopsies endoscopiques [3, 30]. Si relativement peu d'informations sont pour l'instant disponibles concernant la maladie de Crohn, la tendance y est cependant d'appliquer la même stratégie de dépistage que pour la rectocolite hémorragique [61]. La coloscopie doit être totale, réalisée en période de quiescence de la maladie, en particulier afin de ne pas confondre à l'examen histologique des lésions dysplasiques avec des lésions régénératives. Des biopsies (2 à 5 selon les auteurs, couvrant les 4 quadrants) doivent être réalisées tous les 10 cm en muqueuse macroscopiquement normale (Rubin et al. [62] par exemple

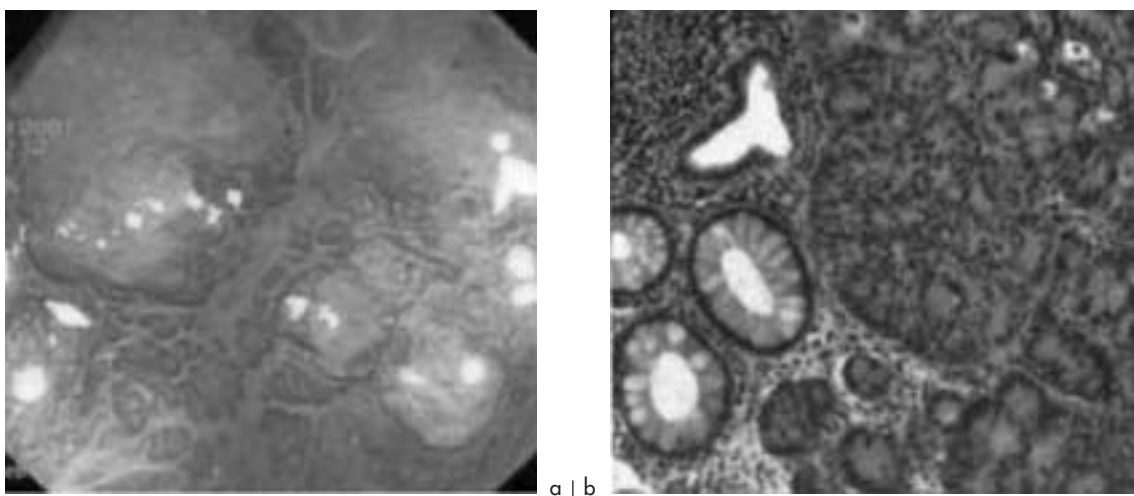
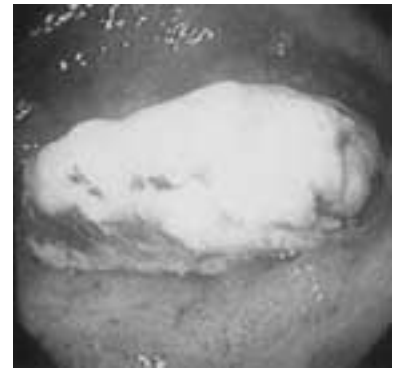
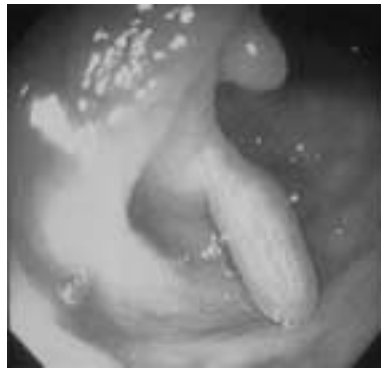
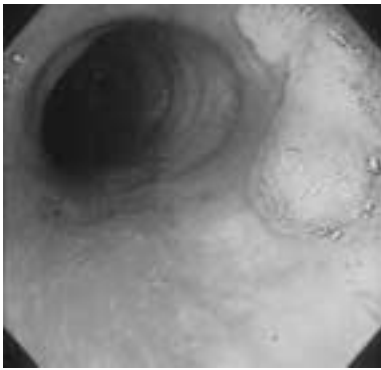


Fig. 5 – (a) Aspect endoscopique après chromoendoscopie d'un cancer colique superficiel compliquant une rectocolite hémorragique. (b) L'histologie confirme le diagnostic en montrant une prolifération anormale et des anomalies cytologiques des cellules épithéliales des glandes coliques (d'après Kiesslich et al., [50], avec permission).

(a) *Magnification endoscopy of a superficially spreading colon cancer in ulcerative colitis. (b) the respective histologic findings correlate well with the endoscopic picture (from kiesslich et al., [50], with permission).*



6 | 7 | 8

Fig. 6 – Aspect endoscopique caractéristique d’une DALM (dysplasia-associated lesion or mass) (d’après Rubin et al., [61], avec permission).

Endoscopic photograph of characteristic larger dysplastic polyp in colitic mucosa: irregular borders and dull, rough surface (from Rubin et al., [61], with permission).

Fig. 7 – Aspect caractéristique de pseudopolypes coliques au cours d’une rectocolite hémorragique (d’après Rubin et al., [61], avec permission).

Endoscopic photograph of characteristic pseudopolyps: multiple, with smooth surface, sharp borders (from Rubin et al., [61], with permission).

Fig. 8 – Pseudopolype plus difficile à distinguer d’une DALM (dysplasia-associated lesion or mass) (d’après Rubin et al., [61], avec permission).

Endoscopic photograph of a characteristic large pseudopolyp: whitish surface exudate and sharp borders (from Rubin et al., [61], with permission).

considèrent que pour avoir 90 % de chance de détecter une dysplasie en muqueuse apparemment saine, il faut au minimum réaliser 33 biopsies), ainsi que sur toute irrégularité de la muqueuse : modification de la coloration, plaque surélevée ou lésion polypoïde. Pour ces dernières, certains auteurs préconisent une polypectomie dont l’intérêt thérapeutique sera discuté plus loin [63, 64]. Certains, considérant que plus de 50 % des cancers colorectaux compliquant une rectocolite hémorragique se développent au niveau du sigmoïde [65] suggèrent d’augmenter le nombre de biopsies au niveau du côlon distal. La probabilité de détecter une dysplasie augmente bien entendu avec le nombre de biopsies réalisées. En revanche, la morbidité et le coût de l’examen augmentent proportionnellement.

Le rythme de la surveillance varie encore selon les auteurs : une coloscopie tous les ans ou tous les deux ans pour certains [3], une coloscopie tous les 3 ans après 10 ans d’évolution de la maladie, puis tous les 2 ans après 20 ans d’évolution et enfin un examen annuel après 30 ans d’évolution pour d’autres [25]. Chez les malades ayant une cholangite sclérosante associée, la plupart des auteurs proposent une surveillance coloscopique annuelle à partir du moment où le diagnostic de cholangite sclérosante primitive a été posé, compte tenu de l’augmentation de l’incidence du cancer colorectal dans cette situation clinique particulière [3, 25, 66].

Cette stratégie est cependant souvent difficile à réaliser parce que contraignante pour le malade, coûteuse et présentant une morbidité non nulle, autant d’éléments réduisant sa pratique ainsi que son observance à long terme. L’idéal serait bien sûr de pouvoir disposer d’autres marqueurs de risque de dégénérescence néoplasique, d’accès plus simple, permettant de limiter encore davantage le nombre de malades concernés par la surveillance endoscopique. Une piste intéressante est représentée par les travaux récents montrant que la recherche de marqueurs moléculaires dans les selles (dans le cas particulier, il s’agissait de la recherche du gène APC muté chez des malades suspects de cancer colorectal sporadique) pourrait à l’avenir éventuellement permettre une « pré-sélection » des malades à haut risque de développer un cancer colorectal [64].

Conduite à tenir sur le plan thérapeutique

Que faire lorsqu’on découvre une dysplasie ? Plusieurs cas de figure sont possibles (figure 9). Une DHG a été découverte en

muqueuse plane : dans cette situation, compte tenu du risque élevé de cancer colorectal synchrone [21], une coloproctectomie avec anastomose iléo-anale doit être proposée. Une DHG ou une DBG sont trouvées sur une DALM : dans ce cas, il est parfois difficile de faire la différence entre une vraie DALM et un adénome sporadique du côlon développé chez un malade ayant une MICI. Si la lésion est pédiculée, située en muqueuse par ailleurs normale et si la résection a été complète, de plus en plus d’auteurs [63, 64, 68] suggèrent de la traiter comme un polype adénomateux et de poursuivre la surveillance, même si à l’heure actuelle le recul est encore un peu insuffisant pour définitivement recommander cette attitude [69]. Si, en revanche, la lésion est sessile, située en muqueuse même discrètement inflammatoire, la prudence est habituelle eu égard au risque de trouver un cancer colorectal ailleurs sur le côlon [54] même si certains auteurs tendent aujourd’hui à considérer que la coloproctectomie n’est pas forcément nécessaire lorsque la résection endoscopique a été complète [70]. Une DBG est diagnostiquée en muqueuse plane : aujourd’hui l’attitude la plus communément répandue est de refaire une coloscopie avec biopsies multiples 6 mois plus tard, même si certaines équipes proposent la coloproctectomie arguant du fait que le risque de trouver un cancer colorectal sur la



Fig. 9 – Arbre décisionnel en fonction des constatations endoscopiques (adapté d’après Eaden et Mayberry, [30]).

Suggested colonoscopic surveillance strategy based on findings at colonoscopy (adapted from Eaden and Mayberry, [30]).

pièce opératoire ou le risque d'évolution vers un cancer colorectal est aussi important qu'en cas de découverte d'une DHG [48]. Les biopsies sont négatives ou le diagnostic de dysplasie ne peut être formellement retenu : dans ce cas la surveillance seule est de mise.

Conclusion

En attendant de trouver des marqueurs plus spécifiques permettant de prédire simplement et avec sécurité quels sont les malades qui ont une MICI à risque de développer un cancer colorectal, son dépistage repose uniquement sur la mise en place d'un programme de surveillance endoscopique. Ce dernier s'adresse en particulier aux malades dont la maladie évolue depuis plus de 8 à 10 ans, ayant ou ayant présenté par le passé une atteinte dépassant l'angle colique gauche, signalant un antécédent familial au premier degré de cancer colorectal sporadique, et, même si seulement 5 % à 7,5 % des malades sont concernés, souffrant d'une cholangite sclérosante associée. L'objectif essentiel de la surveillance endoscopique étant de détecter, soit en muqueuse plane apparemment normale, soit sur des lésions surélevées (DALMs), une dysplasie de bas ou de haut grade.

Remerciements - Nous remercions l'American Gastroenterological Association ainsi que les auteurs concernés de nous avoir permis la reproduction des figures 2, 3A et B, 4A et B, 5A et B, 6, 7 et 8 publiées dans les articles de Rubin et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. Gastroenterology 1999;117:1295-300 et de Kiesslich et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 2003;124:880-8.

RÉFÉRENCES

- Crohn BB, Rosenberg H. The sigmoidoscopic picture of chronic ulcerative colitis (non specific). Am J Med Sci 1925;170:220-8.
- Bargen JA. Chronic ulcerative colitis complicated by malignant neoplasia. Mayo Clin Proc 1928;3:132-4.
- Flourié B, Moussata D, Nancey S, Bonvoisin S, Benhamed M, Descos L. Cancers et maladies inflammatoires chroniques intestinales. Gastroenterol Clin Biol 2003;27:1S104-11.
- Eaden JA, Abrams K, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis : a meta-analysis. Gut 2000;48:526-35.
- Gillen CD, Walmsley RS, Prior P, Andrews HA, Allan RN. Ulcerative colitis and Crohn's disease : a comparison of the colorectal cancer risk in extensive colitis. Gut 1994;35:1590-2.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. Lancet 1990;336:357-9.
- Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Intestinal cancer risk and mortality in patients with Crohn's disease. Gastroenterology 1993;105:1716-23.
- Gillen CD, Andrews HA, Prior P, Allan RN. Crohn's disease and colorectal cancer. Gut 1994;35:651-5.
- Persson PG, Karlén P, Bernell O, Leijonmarck CE, Broström O, Ahlbom A, et al. Crohn's disease and cancer : a population-based cohort study. Gastroenterology 1994;107:1675-9.
- Bernstein D, Rogers A. Malignancy in Crohn's disease. Am J Gastroenterol 1996;91:434-40.
- Greenstein AJ, Sachar DB, Smith H, Janowitz HD, Aufses AHJr. A comparison of cancer risk in Crohn's disease and ulcerative colitis. Cancer 1981;48:2742-5.
- Tytgat GNJ, Dhir V, Gopinath N. Endoscopic appearance of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. Eur J Cancer 1995;31A:1174-7.
- Harpaz N, Talbot IC. Colorectal cancer in idiopathic inflammatory bowel disease. Semin Diagn Pathol 1996;13:339-57.
- Rhodes JM, Campbell BJ. Inflammation and colorectal cancer : IBD-associated and sporadic cancer compared. Trends Mol Med 2002;8:10-6.
- Warren S, Sommers SC. Pathogenesis of ulcerative colitis. Am J Pathol 1949;25:657-80.
- Morson BC, Pang LSC. Rectal biopsy as an aid to cancer control in ulcerative colitis. Gut 1967;8:423-34.
- Levin B, Lennard-Jones J, Riddell RH, Sachar D, Winawer SJ. Surveillance of patients with chronic ulcerative colitis. WHO Collaborating Centre for the prevention of colorectal cancer. Bull World Health Organ 1991;69:121-6.
- Lennard-Jones JE, Nelville DM, Morson BC, Ritchie JK, Williams CB. Precancer and cancer in extensive ulcerative colitis : findings among 401 patients over 22 years. Gut 1990;31:800-6.
- Löfberg R, Broström O, Karlén P, Tribukait B, Ost A. Colonoscopic surveillance in long standing ulcerative colitis : a 15 year follow up study. Gastroenterology 1990;99:1021-31.
- Lashner BA, Kane SV, Hanauer SB. Colon surveillance in chronic ulcerative colitis : a historical cohort study. Am J Gastroenterol 1990;85:1083-7.
- Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis. Lancet 1994;343:71-4.
- Axon ATR. Cancer surveillance in ulcerative colitis — a time for reappraisal. Gut 1994;35:587-9.
- Vermulapalli R, Lance P. Cancer surveillance in ulcerative colitis : more of the same or progress ? Gastroenterology 1994;107:1196-9.
- Porschen R, and the German Society of Digestive and Metabolic Diseases. [Guidelines of the DGVS. Prevention of carcinoma]. Z Gastroenterol 2001;39:51-4.
- Eaden JA, Mayberry JF, and the British Society for Gastroenterology and the Association of Coloproctology for Great Britain and Ireland. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. Gut 2002;51(Suppl 5):V10-2.
- Bernstein CN. Cancer surveillance in inflammatory bowel disease. Curr Gastroenterol Rep 1999;1:496-504.
- Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. Gastroenterology 2001;120:820-6.
- Greenson JK. Dysplasia in inflammatory bowel disease. Semin Diagn Pathol 2002;19:31-7.
- Choi PM, Zelig MP. Similarity of colorectal cancer in Crohn's disease and ulcerative colitis : implications for carcinogenesis and prevention. Gut 1994;35:950-4.
- Eaden JA, Mayberry JF. Colorectal cancer complicating ulcerative colitis : a review. Am J Gastroenterol 2000;95:2710-9.
- Ransohoff DF. Colon cancer in ulcerative colitis. Gastroenterology 1988;94:1089-91.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. N Engl J Med 1990;323:1228-33.
- Devroede GJ, Taylor WF, Sauer WG, Jackman RJ, Stickler GB. Cancer risk and life expectancy of children with ulcerative colitis. N Engl J Med 1971;285:17-21.
- Mir-Madjlessi SH, Farmer RG, Easley KA, Beck GJ. Colorectal and extracolonic malignancies in ulcerative colitis. Cancer 1986;58:1569-74.

35. Gyde SN, Prior P, Allan RN, Stevens A, Jewell DP, Truelove SC, et al. Colorectal cancer in ulcerative colitis : a cohort study of primary referrals from three centres. *Gut* 1988;94:870-7.
36. Wandall EP, Damkier P, Moller PF, Wilson B, Schaffalitzky de Muckadell OB. Survival and incidence of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis in Funen county diagnosed between 1973 and 1993. *Scan J Gastroenterol* 2000;35:312-7.
37. Nuako KW, Ahlquist DA, Mahoney DW, Schaid DJ, Siems DM, Lindor NM. Familial predisposition for colorectal cancer in chronic ulcerative colitis : a case-control study. *Gastroenterology* 1998;115:1079-83.
38. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström E, Lapidus A, Löfberg R, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001;120:1356-62.
39. Askling J, Dickman PW, Karlén P, Broström E, Lapidus A, Löfberg R, et al. Colorectal cancer rates among first-degree relatives of patients with inflammatory bowel disease : a population-based cohort study. *Lancet* 2001;357:262-6.
40. Broome U, Lindberg G, Löfberg R. Primary sclerosing cholangitis in ulcerative colitis. A risk factor for the development of dysplasia and DNA aneuploidy. *Gastroenterology* 1992;102:1877-80.
41. Brentnall TA, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Kimmey MB, Bronner MP, Levine DS, et al. Risk and natural history of colonic neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1996;110:331-8.
42. Kornfeld D, Ekbohm 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;41:522-5.
43. Jayaram H, Satsangi J, Chapman RW. Increased colorectal neoplasia in chronic ulcerative colitis complicated by primary sclerosing cholangitis : fact or fiction ? *Gut* 2001;48:430-4.
44. Broome U, Löfberg R, Veress B, Eriksson LS. Primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis. Evidence for increased neoplastic potential. *Hepatology* 1995;22:1404-8.
45. Loftus EV Jr, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RA, Zinsmeister AR, et al. Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27:685-90.
46. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CD, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107:934-44.
47. Croog V, Itzkowitz S, Harpaz N, Ullman T. Rate of advanced neoplasia at colectomy for flat low grade dysplasia (LGD) in ulcerative colitis (UC). *Gastroenterology* 2002;122(Suppl 1):800.
48. Ullman TA, Loftus EV, Kakar S, Burgart LJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ. The fate of low grade dysplasia in ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2002;97:922-7.
49. Jaramillo E, Watanabe M, Rubio C, Slezak P. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995;42:114-22.
50. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880-8.
51. Matsumoto T, Nakamura S, Jo Y, Yao T, Iida M. Chromoscopy might improve diagnostic accuracy in cancer surveillance for ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1827-33.
52. Messmann H, Endlicher E, Freunek G, Rümmele P, Schölmerich J, Knüchel R. Fluorescence endoscopy for the detection of low and high grade dysplasia in ulcerative colitis using systemic or local 5-aminolaevulinic acid sensitisation. *Gut* 2003;52:1003-7.
53. Krieg RC, Messmann H, Rauch J, Seeger S, Knuechel R. Metabolic characterization of tumor cell-specific protoporphyrin IX accumulation after exposure to 5-aminolevulinic acid in human colonic cells. *Photochem Photobiol* 2002;7:518-25.
54. Blackstone MO, Riddell RH, Gerald Rogers BH, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis : an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
55. Butt JH, Konishi F, Morson BC, Lennard-Jones JE, Ritchie JK. Macroscopic lesions in dysplasia and carcinoma complicating ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 1983;28:18-26.
56. Rosenstock E, Farmer RG, Petras R, Sivak MV, Rankin GB, Sullivan BH. Surveillance for colonic carcinoma in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1985;89:1342-6.
57. Torres C, Antonioli D, Odze R. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease : a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22:275-84.
58. Odze RD. Adenomas and adenoma-like DALMs in chronic ulcerative colitis : a clinical, pathological, and molecular review. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1746-50.
59. Fogt F, Urbanski RJ, Sanders M, Furth EE, Zimmerman RL, Deren JJ, et al. Distinction between dysplasia-associated lesion or mass (DALM) and adenoma in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol* 2000;31:288-91.
60. Gumaste V, Sachar B, Greenstein AJ. Benign and malignant colorectal strictures in ulcerative colitis. *Gut* 1992;33:938-41.
61. Lichtenstein GR. Reduction of colorectal cancer risk in patients with Crohn's disease. *Rev Gastroenterol Disord* 2002;2(Suppl 2):S16-24.
62. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103:1611-20.
63. Engelsgerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117:1288-94.
64. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J, et al. Colonoscopic polypectomy in chronic colitis : conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117:1295-300.
65. Choi PM. Predominance of rectosigmoid neoplasia in ulcerative colitis and its implication on cancer surveillance. *Gastroenterology* 1993;104:666-7.
66. Sandborn WJ, Loftus EV Jr, Ahlquist DA. Association of primary sclerosing cholangitis and colorectal cancer in patients with ulcerative colitis : is it true and does it matter ? *Gastroenterology* 1998;115:236-7.
67. Traverso G, Shuber A, Levin B, Johnson C, Olsson L, Schoetz DJ Jr, et al. Detection of APC mutations in fecal DNA from patients with colorectal tumors. *N Engl J Med* 2002;346:311-20.
68. Rubin PH. Adenomas in ulcerative colitis : endoscopic polypectomy or colectomy ? *Inflamm Bowel Dis* 1999;5:304-5.
69. Bernstein CN. ALMs versus DALMs in ulcerative colitis : polypectomy or colectomy ? *Gastroenterology* 1999;117:1488-92.
70. Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, Noffsinger AE, Fogt F. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1209-16.