



# Revue bibliographique

## Cancers digestifs et maladies inflammatoires chroniques intestinales : améliorer leur compréhension, leur détection et leur prise en charge

### *Digestive cancers and Inflammatory Bowel Diseases: improve their understanding, detection and management*

Lucile Heroin<sup>1</sup>  
Laura Le Com<sup>1</sup>  
Bénédicte Caron<sup>1,2</sup>  
Jean-Marie Reimund<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Hôpital de Hautepierre, Pôle des Pathologies Digestives, Hépatiques et de la Transplantation, Service d'Hépatogastroentérologie et d'Assistance Nutritive, 67098 Strasbourg Cedex, France

<sup>2</sup> Unité INSERM U1113 IRFAC (Interface de Recherche Fondamentale et Appliquée en Cancérologie), Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg, France



Correspondance : J.-M. Reimund  
jean-marie.reimund@chru-strasbourg.fr

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019  
doi : 10.1684/hpg.2018.1733

### **L'évolution ou non vers un cancer colorectal chez les patients ayant une MICI est probablement génétiquement déterminée bien avant l'apparition de la première lésion pré-néoplasique**

Baker AN, Cross W, Curtius K, *et al.*  
Evolutionary history of human colitis-associated cancer.  
*Gut* 2018 (in press) ; doi : 10.1136/gutjnl-2018-316191

Il est bien établi que certains événements génétiques conduisant au développement d'un CCR diffèrent entre CCR sporadique et CCR compliquant une MICI. On sait par exemple qu'au cours des MICI les altérations du gène suppresseur des tumeurs *p53* surviennent très tôt alors

qu'elles sont tardives dans le CCR sporadique, et qu'inversement celles concernant *Apc* fréquentes et précoces dans le CCR sporadique sont rares et tardives dans celui compliquant une MICI. Dans ce travail de génétique moléculaire complexe (*multiregion exome sequencing*), Baker *et al.* ont réalisé une analyse « évolutionniste » à partir de tissus congelés de différente nature [non-dysplasique, dysplasie de bas grade (DBG) ou de haut grade (DHG) ou mixte (DBG/DHG), CCR]. Ils ont ainsi pu montrer que les altérations concernant des nucléotides uniques (SNA : *single nucleotide alterations*) ou concernant le nombre de copies (CNA : *copy number alterations*) sont significativement plus élevées dans les MICI, et ceci non seulement dans les CCR associés aux MICI mais aussi en muqueuse non-dysplasique, avec en cas de transition DBG/DHG une augmentation majeure (« *catastrophic* ») des CNA. Ces altérations surviennent donc très tôt avant le développement des lésions précancéreuses ou le CCR dans les MICI, probablement – au moins en partie – accélérées par l'inflammation même si celle-ci n'apparaît pas forcément comme mutagène *per se*. L'avenir nous dira si ce type d'analyse permet de caractériser très précocement des patients ayant un risque particulièrement élevé de développer un CCR (en y associant les autres facteurs de risque connus) et donc susceptibles d'être surveillés plus étroitement.

### **Les antécédents familiaux de cancer colorectal ont un impact réel sur le risque de cancer colorectal compliquant les MICI coliques**

Samadder NJ, Valentine JF, Guthery S, *et al.*  
Family history associates with increased risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 (in press) ; doi : 10.1016/j.cgh.2018.09.038.

Un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR est reconnu comme facteur doublant le risque de CCR sporadique. Des études cas-contrôles et une étude de cohorte antérieures (dont les effectifs étaient faibles) ont suggéré qu'un tel

Pour citer cet article : Heroin L, Le Com L, Caron B, Reimund JM. Cancers digestifs et maladies inflammatoires chroniques intestinales : améliorer leur compréhension, leur détection et leur prise en charge. *Hépatogastro et Oncologie Digestive* 2019 ; 26 : 99-103. doi : 10.1684/hpg.2018.1733

antécédent augmentait aussi le risque dans les MICI. Dans cette étude de cohorte réalisée en Utah, les auteurs ont voulu préciser ce risque. En utilisant deux bases de données (une identifiant les patients suivis pour une MICI, l'autre ceux ayant eu un CCR ; l'ensemble couvrant plus de 80 % de la population de l'Utah), ils ont étudié une cohorte de 9 505 patients ayant une MICI dont 101 ayant développé un CCR sur une période allant du 1<sup>er</sup> janvier 1996 au 31 décembre 2011. Comparé à la population générale en Utah, le *Standard Incidence Ratio* (SIR) pour développer un CCR dans la maladie de Crohn (MC) était de 3,4 [intervalle de confiance à 95 % (IC95) : 2,3-4,4] et de 5,2 (IC95 : 3,9-6,6) dans la rectocolite hémorragique (RCH), avec un risque maximal en cas de cholangite sclérosante primitive (CSP) associée : 14,8 (IC95 : 8,3-21,2). Avoir un parent au 1<sup>er</sup> degré avec un antécédent de CCR conférait un SIR de 7,9 (IC95 : 1,6-14,3). Malgré les limites de ce travail, les auteurs concluent qu'à côté de la CSP, un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR est un facteur de risque majeur au cours des MICI suggérant qu'une surveillance accrue de ces patients est peut-être nécessaire.

### L'analyse dans les selles de la méthylation de l'ADN de certains gènes : un outil de dépistage du cancer colorectal et de la dysplasie de haut grade chez les patients ayant une MICI colique ?

Kisiel JB, Klepp P, Allawi HT, *et al.*

Analysis of DNA methylation at specific loci in stool samples detects colorectal cancer and high-grade dysplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 (in press) ; doi : 10.1016/j.cgh.2018.05.004.

Des facteurs de risques cliniques servent en pratique courante pour identifier les patients ayant une MICI colique à plus fort risque de développer une DHG ou un CCR. C'est par exemple le cas de l'extension et de l'ancienneté de la maladie, du contrôle incomplet de l'inflammation muqueuse, des antécédents familiaux de CCR au 1<sup>er</sup> degré (*cf.* l'analyse précédente) ou encore l'association à une CSP. Malgré cela, et même s'il est indispensable d'insister pour que les recommandations de surveillance endoscopique soient strictement appliquées, le rendement des coloscopies, s'il est bien réel (*cf.* l'analyse suivante), reste modéré. Dans ce travail, les auteurs ont obtenu des échantillons de selles de patients ayant participé à une étude cas-contrôles américaine et à deux cohortes de surveillance (une provenant d'un centre de référence, l'autre en population générale) regroupant 248 patients ayant une RCH, 82 une MC, 2 ayant une colite indéterminée et 38 ayant une MICI colique associée à une CSP, parmi lesquels une DHG ou un CCR avaient été mis en évidence chez 12 d'entre eux au cours du suivi. S'appuyant sur l'analyse de marqueurs de la méthylation du gène *ZDHHC1* (*Zinc finger DHHC-type containig 1*) pour laquelle des études préliminaires ont suggéré un rôle comme facteur prédictif de CCR, et en comparant les

résultats à ceux de 291 patients ayant une MICI colique non compliquée d'une DHG ou d'un CCR, ils ont pu montrer que les niveaux de méthylation de *BMP3* et de *VAV3*, deux gènes codant des protéines impliquées dans la méthylation de *ZDHHC1*, identifiaient les patients ayant une DHG ou un CCR avec une aire sous la courbe de 0,91 (IC95 : 0,77-1,00). Les niveaux de méthylation au niveau de régions promotrices de ces deux gènes permettaient d'identifier 11 des 12 patients ayant une DHG ou un CCR avec une sensibilité de 92 % (IC95 : 60-100 %) et une spécificité de 90 % (IC95 : 86-93). La proportion de faux positifs ne différait pas en fonction de l'origine des échantillons (étude cas contrôles vs. cohorte en centre de référence vs. cohorte en population générale ;  $P = 0,60$ ). Ces résultats qui restent à valider définitivement, confirment la faisabilité de ces tests fécaux et suggèrent fortement que l'étude du niveau de méthylation de *BMP3* et de *VAV3* dans les selles des patients permettrait de distinguer un sous-groupe à fort risque de DHG ou de CCR, c'est-à-dire ceux les plus à même de bénéficier de la surveillance coloscopique. Ces résultats sont en cours de confirmation dans deux études en cours de réalisation (ClinicalTrials.gov NCT0253696 et NCT01819766).

### La surveillance endoscopique (dépistage de la dysplasie) a-t-elle un impact clinique réel ?

Bye WA, Com B, Ma C, *et al.*

Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. A Cochrane systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2018 (in press) ; doi : 10.1038/s41395-018-0354-07.

L'impact clinique réel de la surveillance coloscopique des MICI colique est encore souvent remis en question (et n'est donc pas toujours réalisée comme elle le devrait), malgré les recommandations, et ceci surtout parce que découvrir une DHG ou un CCR au cours d'une MICI reste un événement rare en gastroentérologie générale. Dans cette méta-analyse, qui ne repose que sur des études observationnelles [aucun essai contrôlé randomisé (ECR) ne satisfaisait aux critères d'inclusion prédéfinis], les auteurs montraient (i) que le risque de trouver un CCR chez les patients surveillés était diminué de 42 % [53/2895 (1,8 %) vs. 135/4 256 (3,2 %) ; Odds ratio (OR) : 0,58 (IC95 : 0,42-0,80 ;  $P < 0,001$ ), (ii) que le risque de décès par CCR était significativement plus bas dans ce groupe [15/176 (8,5 %) vs. 79/354 (22,3 %) ; OR : 0,36 (IC95 : 0,10-0,69) ;  $P = 0,002$ ], (iii) que les CCR étaient détectés à des stades plus précoces chez les patients surveillés [17/110 (15,5 %) vs. 9/117 (7,7 %) ; OR : 5,40 (IC95 : 1,51-19,30) ;  $P = 0,009$ ]. Bien que reposant sur peu d'études (dont aucun ERC), ce travail confirme le bien-fondé d'une surveillance coloscopique chez les patients MICI à risque en permettant notamment une détection des CCR à des stades plus précoces d'où une moindre mortalité par CCR chez ces patients.

### Quelle technique endoscopique : la chromoendoscopie pour dépister la dysplasie est-elle efficace ?

Carballal S, Maisterra S, López-Serrano A, *et al.* on behalf of the EndoCAR group of the Spanish Gastroenterological Association and Spanish Digestive Endoscopy Society  
Real-life chromoendoscopy for neoplasia detection and characterisation in long-standing IBD. *Gut* 2018 ; 67 : 70-8.

La chromoendoscopie (CE) est recommandée par les sociétés savantes pour dépister la dysplasie lors des coloscopies de dépistages du CCR dans les MICI mais sa réalisation en population générale est encore loin d'être optimale. Cette étude prospective multicentrique espagnole, réalisée entre 2012 et 2014, a évalué l'efficacité de la CE « dans la vraie vie » pour la détection et la caractérisation des lésions coliques. Chaque segment colique était exploré en lumière blanche (LB) puis après coloration avec une solution de 0,4 % d'indigo carmin. Quatre-vingt-quatorze lésions néoplasiques (1 cancer CCR, 5 DHG, 88 DHB) et 503 lésions non-dysplasiques ont été détectées chez 350 patients. Comparé à l'examen en LB, la CE permettait une détection de 57,4 % de lésions dysplasiques supplémentaires avec une efficacité comparable entre coloscopies standards (41,5 % des examens) et de haute-définition, et entre les endoscopistes experts (40 %) et non-experts, sans courbe d'apprentissage significative, même si les non-experts trouvaient un peu moins de lésions et classaient moins bien les lésions entre dysplasiques et non-dysplasiques sur les caractéristiques endoscopiques des lésions, avec une capacité des experts à mieux reconnaître les lésions non-dysplasiques (spécificité : 94,4 % vs. 87,9 % ;  $p = 0,01$ ). Les auteurs concluent que « dans la vraie vie », la CE à l'indigo carmin avec biopsies ciblées est une technique efficace pour éliminer les lésions dysplasiques chez les patients MICI à risque. Ces résultats plaident en faveur d'une utilisation de la CE à l'indigo carmin, le plus largement possible, y compris dans des centres non-experts et/ou par des endoscopistes n'en ayant pas une grande expérience. Ils considèrent aussi que la performance de la CE à l'indigo carmin est potentiellement « coût-efficace » en diminuant le recours aux biopsies aléatoires.

### Quelle technique endoscopique (bis) : lumière blanche haute définition, chromoendoscopie au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin, ou chromoendoscopie virtuelle ?

Iacucci M, Kaplan GG, Panaccione R, *et al.*  
A randomized trial comparing high definition colonoscopy alone with high definition dye spraying and electronic virtual chromoendoscopy for detection of colonic neoplastic lesions during IBD surveillance colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2018 ; 113 : 225-34.

Dans le domaine du dépistage endoscopique de la dysplasie dans les MICI, tout n'est pas encore formellement établi. Si la plupart des études (et les recommandations internationales) conseillent au minimum une CE à l'indigo carmin ou au bleu de méthylène (dans les pays où cela est autorisé) idéalement avec un coloscope HD, le caractère chronophage de la CE utilisant une coloration pancolique explique – au moins en partie – le fait que cette recommandation est incomplètement suivie, mais aussi que des questions sont posées concernant la pertinence de techniques plus simples et moins chronophages. Dans cette étude randomisée de non-infériorité, les auteurs ont comparé la coloscopie HD seule ( $n = 90$ ), la combinaison HD + CE par coloration (DCE pour *dye-spray chromoendoscopy* ; 0,03 % d'indigo carmin ou 0,04 % de bleu de méthylène) ( $n = 90$ ) et la CE virtuelle (VCE) à l'aide du système iSCAN ( $n = 90$ ). Il est essentiel ici de préciser que tous les examens utilisaient les mêmes coloscopes et les mêmes vidéo-processeurs, éléments qui ne permettent probablement pas d'extrapoler ces résultats de façon large (variabilité des performances des systèmes HD, autres méthodes de VCE, etc.). Toujours est-il que le taux de détection des lésions néoplasiques (DBG, DHG et CCR) ne différait pas significativement entre les trois groupes ( $P = 0,84$ ). Dans ce travail, la VCE ou l'HD en LB n'étaient donc pas statistiquement inférieures à la DCE (prise comme référence), même si moins de lésions étaient visualisées en VCE (14 vs. 22 en DCE vs. 23 en HD seule). Les auteurs concluent que ce travail suggère qu'un examen en HD seul est suffisant pour détecter toutes les lésions néoplasiques, mais il est important d'émettre deux réserves : (i) tous les examens ont été réalisés avec le même matériel endoscopique (il n'est donc pas certains qu'on puisse les extrapoler aux autres matériels disponibles) et (ii) le travail était réalisé en centre expert par un seul endoscopiste (et il est probable qu'il s'agissait d'un endoscopiste particulièrement entraîné au dépistage des lésions néoplasiques dans les MICI).

### L'utilisation de la chromoendoscopie permet-elle d'éviter de faire des biopsies multiples étagées dans le dépistage de la dysplasie dans les MICI coliques ?

Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, *et al.*  
Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2018 ; 67 : 616-24.

Jusqu'aux dernières recommandations qui y mettent un bémol, la réalisation de biopsies étagées aléatoires tous les dix centimètres (une par quadrant dans les zones antérieurement inflammatoires, deux dans les zones n'ayant jamais été inflammatoires) faisait partie – avec les biopsies ciblées sur toutes les lésions visibles suspectes – des recommandations pour le dépistage de la dysplasie et du CCR dans les MICI coliques. Avec les travaux montrant

l'intérêt et la performance des techniques de CE par indigo carmin ou bleu de méthylène, la question de l'intérêt des biopsies aléatoires étagées s'est posée. C'est à cette question qu'ont souhaité répondre un ensemble d'investigateurs du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif) par une étude évaluant l'intérêt des biopsies étagées réalisées chez 1 000 patients à risque consécutifs – en prenant en compte les risques cliniques reconnus – (1 000 coloscopies réalisées chez 495 RCH et 505 MC coliques en rémission clinique) avec une coloscopie de dépistage réalisée après coloration pancolique à l'indigo carmin (0,25 %). Chez 82 patients, une néoplasie colique (DBG, DHG ou CCR) était identifiée par biopsies ou résections de lésions visibles en CE avec chez 7 d'entre eux également de la dysplasie sur des biopsies aléatoires. Chez 12 autres patients, la dysplasie était uniquement trouvée sur des biopsies aléatoires (patients sans aucune lésion visible en CE). La relecture histologique était faite par 5 anatomo-pathologistes experts. Au total, 140 lésions néoplasiques étaient trouvées chez 94 patients, 112 (80 %) sur des lésions visibles (biopsies ciblées ou lésions réséquées endoscopiquement) et 28 (20 %) sur des biopsies aléatoires. La probabilité de trouver une lésion néoplasique sur une biopsie aléatoire était donc de 0,2 % par biopsie, de 1,2 % par coloscopie, et de 12,8 % par patient ayant une néoplasie colique. Les lésions dysplasiques détectées par biopsies aléatoires l'étaient chez des patients ayant (i) un antécédent personnel de dysplasie colique, (ii) ou un côlon tubulisé, (iii) ou une CSP associée. Cette étude suggère que malgré un faible rendement, les biopsies aléatoires – si elles peuvent être évitées chez la plupart des patients par l'utilisation systématique de la CE – ont un intérêt réel dans certains sous-groupes de patients dont ceux indiqués ci-dessus. L'avenir nous dira si ce travail permettra de modifier les recommandations actuelles.

### Malgré les progrès de l'endoscopie, une surveillance annuelle reste fortement recommandée chez les patients ayant une cholangite sclérosante primitive associée à la MICI colique

Shah SC, ten Hove JR, Castaneda D, *et al.*

High risk of advanced colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis associated with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 1106-13.

Les patients atteints d'une MICI associée à une CSP ont un risque plus élevé (3 à 5 fois) de développer un CCR que les patients atteints d'une MICI seule. La recommandation actuelle de surveillance des patients CSP/MICI est donc la réalisation d'une coloscopie annuelle avec biopsies étagées, et ce dès le diagnostic de MICI posé. La présence d'une DBG fera renforcer cette surveillance, et la présence d'une DHG indique la réalisation d'une

colectomie. L'objectif de cette étude rétrospective longitudinale réalisée chez 1911 patients ayant une MICI colique dont 293 avec une CSP associée (dont tous avaient eu au moins deux coloscopies de surveillance entre 2000 et 2015), était de déterminer la fréquence d'une néoplasie avancée (aCRN pour *advanced colorectal neoplasia* : DHG ou CCR), en fonction de l'association ou non à une CSP, chez des patients ayant eu antérieurement un diagnostic de DBG ou de « lésion indéfinie pour la dysplasie ». Chez les patients MICI colique-CSP, le risque de survenue d'une aCRN était deux fois supérieur à celui des MICI coliques sans CSP, et ceci sans relation ni avec le score inflammatoire moyen (55 vs. 56 %,  $P = 0,89$ ) ni avec la préexistence d'une lésion de DBG (21 vs. 18 %,  $P = 0,37$ ) (comparée à celle d'une lésion indéfinie pour la dysplasie). Les lésions de DBG étaient plus souvent invisibles chez les patients MICI colique-CSP que chez ceux sans CSP (38 vs. 22 %,  $P = 0,01$ ). Au total, la fréquence de l'apparition d'une aCRN après un diagnostic initial de DBG était significativement plus élevé quand une CSP était associée à la MICI (8,4/100 000 patients/année vs. 3,0/1 000 000 patients/année,  $P = 0,01$ ). Les facteurs de risque de survenue d'un CCR chez l'ensemble des patients (MICI colique seule et MICI colique-CSP) étaient l'âge, une inflammation active, et logiquement la présence d'une CSP.

Cette étude réaffirme le sur-risque de survenue d'une aCRN chez les patients ayant une CSP associée à la MICI colique, en particulier dans les premières années suivant le diagnostic de CSP, et interroge sur la place de la colectomie dès le diagnostic de DBG, d'autant plus que les lésions de DBG sont le plus souvent invisibles chez ces patients.

### Les patients ayant une maladie de Crohn péri-rectale ont un sur-risque important de cancer rectal et de cancer du canal anal

Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, *et al.*, for the Cancers et Surrisque Associé aux Maladies Inflammatoires Intestinales En France Study Group.


High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perineal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 892-9.

Peu de données sont disponibles concernant le risque de cancer anal et celui de cancer rectal chez les patients ayant une MC péri-rectale. En France, la cohorte CESAME (Cancers Et Surrisque Associé aux Maladies inflammatoires intestinales En France) a pu collecter les données de 19486 patients MICI dont 14,9 % avaient une MC anale ou péri-rectale, patients suivis sur une période médiane de 35 mois (écart interquartile : 29-40 mois). Pour identifier les facteurs de risque de cancer anal ou rectal, une étude cas-contrôles spécifique a été réalisée avec un appariement sur l'âge et le sexe. Huit patients ont développé un

cancer anal et 14 un cancer du rectum. Dans le sous-groupe des 2 911 patients ayant une MC anale ou périnéale antérieure ou actuelle, 2 patients ont eu un cancer épidermoïde du canal anal, 3 un adénocarcinome développé sur une fistule anale, et 6 un cancer du rectum, avec des incidences respectives de 0,21/1 000 patients/année pour le cancer anal épidermoïde, de 0,38/1 000 patients/année pour les adénocarcinomes compliquant les fistules, et de 0,77/1 000 patients/année pour le cancer du rectum, comparées (et significativement plus élevées) que celles observées chez les 16 575 RCH et MC sans atteinte anale ou périnéale (0,08 et 0,21 respectivement pour le cancer du canal anal et celui du rectum). Pour conforter ces résultats, le seul facteur

significativement associé au développement d'un cancer anal était l'existence d'une atteinte anale ou périnéale antérieure ou actuelle dans la MC (OR : 11,2 ; IC95 : 1,18-551,51 ; P = 0,03).

En conclusion, les MC ayant (ou ayant eu) une atteinte anale ou périnéale ont un sur-risque de cancer anal, mais aussi d'adénocarcinome compliquant les fistules ou de cancer du rectum, et nécessitent très certainement une surveillance plus importante concernant ces cancers.

 Liens d'intérêts :

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.