



Mise au point

Maladies inflammatoires chroniques intestinales et cancers digestifs

Digestive cancers complicating Inflammatory Bowel Disease

Lucile Heroin¹
Julien Uzan¹
Marlène Nguimpi-Tambou¹
Jean-Marie Reimund^{1,2}
Bénédicte Caron^{1,2}

¹ 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
² Unité INSERM U1113 IRFAC (Interface de Recherche Fondamentale et Appliquée en Cancérologie), Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, 3 avenue Molière, 67200 Strasbourg

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

Copyright : John Libbey Eurotext, 2019
doi : 10.1684/hpg.2018.1734

Résumé

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont associées à un risque accru de cancer colorectal (CCR), d'adénocarcinome de l'intestin grêle, de cancer du réservoir iléal après coloproctectomie totale avec anastomose iléo-anale, de cancer du canal anal et de cholangiocarcinome.

Le risque de CCR est majoré pour la rectocolite hémorragique (RCH) étendue au-delà de l'angle gauche et pour la maladie de Crohn de localisation pancolique (ou touchant au moins un tiers de la muqueuse colique). Les autres facteurs de risque de CCR associés aux MICI sont la durée d'évolution de la maladie (et donc un jeune âge au diagnostic), l'association à une cholangite sclérosante primitive, les antécédents familiaux de CCR, et la sévérité de l'inflammation intestinale. Un rythme de surveillance a été défini selon les facteurs de risque de chaque patient pour un dépistage optimal de la dysplasie colique et du CCR. Selon que les patients sont à haut risque, risque intermédiaire ou faible risque, la coloscopie avec chromoendoscopie et biopsies ciblées sera réalisée soit tous les ans, tous les deux à trois ans ou encore tous les cinq ans.

En cas de maladie de Crohn de l'intestin grêle, le risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle est majoré par rapport à la population générale. Celui-ci doit être suspecté lors de la recrudescence de la symptomatologie digestive après une longue période de quiescence ou lors d'une occlusion digestive réfractaire au traitement médical conventionnel. Il n'existe actuellement pas de recommandation concernant le dépistage de l'adénocarcinome du grêle.

Après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale, il existe un risque résiduel de cancer du réservoir. Une surveillance endoscopique annuelle du réservoir avec biopsies doit être envisagée.

Le risque de cancer anal est accru en cas d'atteinte ano-périnéale de la maladie de Crohn. Une surveillance annuelle est recommandée, notamment en cas de sténose anale.

Les patients présentant une MICI associée à une cholangite sclérosante primitive sont à haut risque de cholangiocarcinome mais aussi de CCR chez ceux ayant une maladie colique. Les modalités de surveillance ne sont pas encore définitivement établies mais un suivi annuel par échographie hépatique ou cholangiopancréatographie-IRM et dosage du Ca 19.9 est proposé.

• **Mots clés** : MICI, cancer colorectal, adénocarcinome du grêle, cholangiocarcinome, dépistage

Abstract

Patients with inflammatory bowel disease [IBD: ulcerative colitis (UC) or Crohn's disease (CD)] have an increased risk to develop colorectal cancer (CRC), small bowel adenocarcinoma, ileo-anal pouch cancer, anal cancer and finally cholangiocarcinoma.

Pour citer cet article : Heroin L, Uzan J, Nguimpi-Tambou M, Reimund JM, Caron B. Maladies inflammatoires chroniques intestinales et cancers digestifs. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 82-95. doi : 10.1684/hpg.2018.1734

In UC patients the risk for CRC is significantly higher in those having (or who had former) involvement above the left colonic flexure. In colonic CD patients those having pancolitis are the most at risk. Other factors than disease extension have been demonstrated to increase CRC occurrence: disease duration (and young age at diagnosis), association with primary sclerosing cholangitis (PSC), first degree familial history of CRC, and disease severity (sustained severe mucosal inflammation). In these patients a colonoscopic surveillance program is recommended depending from risk level: low, moderate or high risk. Patients considered at high risk have to undergo a yearly colonoscopy, those considered at moderate risk, a surveillance each two to three years, and those at low risk each five years. Colonoscopy has ideally to be performed in patients with quiescent disease using high definition colonoscopes, indigo carmine (or in several countries methylene blue) pan-chromoendoscopy combined to targeted biopsies on suspect lesions (for dysplasia or cancer). In CD patients with small bowel involvement, small bowel adenocarcinoma risk is very significantly higher than in the general population, despite this complication remains rare. Small bowel adenocarcinoma should be suspected in CD patients with digestive symptoms appearing after a long period of disease remission or in those presenting an occlusion refractory to the usual medical treatments. No specific surveillance recommendation for early small bowel adenocarcinoma diagnosis has been currently proposed. UC patients who needed total colectomy have a slight risk to develop a cancer in ileoanal pouch. These patients should ideally have an annual endoscopic pouch surveillance. In CD patients with severe perineal disease, an increase in anal cancer occurrence has been reported. Therefore, an annual proctological examination under general anesthesia should be performed, especially in those with anal stenosis. Finally, in patients with both colonic IBD and primary sclerosing cholangitis, the risk to develop a CRC is significantly higher (and an annual colonoscopic surveillance is recommended), but, in addition, these patients have also an increased risk for cholangiocarcinoma, a cancer often difficult to diagnose in its early stages. Recommendations are difficult to made, but according to experts' opinion, an annual surveillance associating either liver ultrasonography or magnetic resonance cholangiopancreatography and Ca 19.9 blood concentrations measurement, appears helpful for early cholangiocarcinoma detection.

• **Key words:** IBD, colorectal cancer, small bowel adenocarcinoma, cholangiocarcinoma, cancer screening

Introduction

Le risque de développer certains cancers digestifs est augmenté chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) [rectocolite hémorragique (RCH) et maladie de Crohn (MC)]. Ceci est vrai en particulier pour les cancers colorectaux (CCR) où ceux compliquant les MICI coliques représentant 1 à 2 % des CCR tous types confondus. Par ailleurs, les patients atteints de MICI présentent un sur-risque d'autres maladies néoplasiques digestives telles que l'adénocarcinome du grêle, le cancer du réservoir iléal après colectomie avec anastomose iléo-anale (AIA), le cancer anal et le cholangiocarcinome pour ceux ayant une cholangite sclérosante primitive (CSP) associée. L'objectif de cette mise au point, qui exclut à dessein les cancers associés aux médicaments utilisés pour leur traitement, est de revoir les caractéristiques de ces cancers, et plus particulièrement de rappeler leurs modalités de dépistage et de prise en charge.

■ ■ Parmi les cancers compliquant les MICI, en excluant ceux liés à leur traitement, on trouve les cancers colorectaux, les adénocarcinomes de l'intestin grêle, les cancers se développant sur un réservoir iléo-anal, le cancer du canal anal, et le cholangiocarcinome ■ ■

Le cancer colorectal

Épidémiologie

L'augmentation du risque de CCR dans la RCH est établie depuis de nombreuses années. Il est estimé être environ 2,4 fois plus important que dans la population générale [1]. L'importance de ce risque varie largement en fonction des études, en particulier du fait d'un biais de sélection qui a pendant longtemps conduit à le surestimer.

Ainsi, parmi les travaux initiaux, une méta-analyse de 116 études publiée en 2001 avait montré que le risque cumulé de développer un CCR en cas de RCH était de 2 % après 10 ans d'évolution de la maladie, 8 % après 20 ans et 18 % après 30 ans [2]. Plus récemment, plusieurs études ont montré des taux plus faibles d'incidence cumulée : 2,5 % à 20 ans, 7,6 % à 30 ans et 10,8 % après 40 ans d'évolution de la maladie dans un travail de Rutter *et al.*, ou encore une incidence cumulée de 1 % à 10 ans, 3 % à 20 ans et 7 % à 30 ans dans une étude australienne [3, 4]. Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer cette diminution, parmi lesquelles un meilleur contrôle de l'inflammation grâce au développement de nouvelles molécules telles que les biothérapies ou encore une amélioration des programmes de dépistage définis selon

les facteurs de risque individuels chez ces patients considérés à haut risque de CCR.

Le risque de CCR semble également majoré dans la MC colique, variant de 2,64 à 5,6 [5-7].

Si le risque global a été revu à la baisse, celui-ci reste plus important pour les patients suivis dans les centres de référence (qui sont, de fait, ceux à risque majoré du fait que leur maladie est habituellement plus sévère) avec un SIR (*standardized incidence ratio*) de 4,4 pour la MC et de 8,3 pour la RCH [7].

Le pronostic du CCR associé à une MICI semble similaire ou discrètement diminué par rapport au CCR sporadique, avec un taux de survie globale à 5 ans variant entre 59 et 65,7 % [8, 9]. Une faible durée d'évolution de la MICI ainsi que le sexe masculin sont considérés comme des facteurs de mauvais pronostic [9].

/// Le risque de cancers colorectaux compliquant une RCH ou une MC colique est environ deux fois supérieur à celui observé dans la population générale, quand on prend en compte l'ensemble des RCH et des MC coliques incluant les patients qui ne sont pas suivis dans des centres de référence ///

Facteurs de risque [10]

Le risque de développer un CCR est majoré avec l'ancienneté de la maladie. Si dans la majorité des cas le CCR survient à partir de 10 ans d'évolution de la maladie, un nombre non négligeable de CCR peuvent se développer plus tôt, en particulier chez des patients âgés au moment du diagnostic de la MICI ou, comme nous le verront plus loin, ceux ayant une CSP associée à la MICI [11]. Ces données expliquent le fait qu'il est actuellement recommandé d'effectuer une coloscopie de dépistage à partir de 8 ans d'évolution de la MICI colique [11].

L'étendue de la maladie est également corrélée au risque de CCR [12]. Il faut considérer l'extension maximale au cours de la maladie, l'extension sur le plan histologique étant mieux corrélée au risque de CCR que l'extension endoscopique. Dans une cohorte suédoise de plus de 300 patients, le risque de CCR était plus élevé en cas de pancolite dans la RCH, avec un risque relatif de 14,8. En cas de colite gauche le risque relatif était de 2,8. En revanche, le risque de CCR chez des patients ayant une rectite n'était pas significatif avec un risque relatif de 1,7 [13]. Les patients atteints d'une MC colique ou iléocolique dont l'atteinte colique maximale concernait plus d'un tiers du côlon ont également un risque de CCR plus élevé.

De nombreux travaux ont aussi montré que l'association d'une MICI colique à une CSP augmente significativement le risque de CCR. Ainsi, une méta-analyse montre un risque de dysplasie et de CCR multiplié par 4 en cas d'association CSP-RCH [14]. Ce risque est présent dès le diagnostic de la maladie hépatique et persiste après transplantation hépatique.

En cas d'antécédent au premier degré de CCR, le risque de CCR est multiplié par 2 chez les patients présentant une MICI colique. Il est multiplié par 9 en cas d'antécédent de CCR au premier degré survenu avant l'âge de 50 ans [15].

La sévérité de l'inflammation intestinale est également un facteur de risque de dysplasie ou de CCR. En effet, plus l'inflammation intestinale est sévère, plus ce risque est élevé en raison de son rôle dans la carcinogenèse. Une étude danoise a montré qu'une maladie cliniquement active sur une période supérieure à un an pourrait multiplier le risque de CCR par 3 [16]. Cette inflammation intestinale peut se manifester par la présence de pseudo-polypes inflammatoires et de sténoses, qui multiplierait le risque de CCR par 2,5 et 4 respectivement, en soulignant le fait que ces lésions n'augmentent peut-être pas par elles-mêmes le risque de CCR mais reflètent indirectement l'intensité de l'inflammation et son rôle physiopathologique délétère.

Concernant d'éventuels traitements chimiopréventifs, un certain nombre d'études suggèrent que la prise par voie orale de dérivés 5-aminosalicylés (5-ASA) réduit le risque de dysplasie et de CCR associés à une MICI à une posologie d'au moins 1,2 g/jour (habituellement 1,6 à 2 g/jour compte tenu du dosage des 5-ASA disponibles en France). Par exemple, chez les patients inclus dans la cohorte CESAME (Cancers Et Sur-risque Associé aux Maladies inflammatoires chroniques intestinales En France), l'exposition aux 5-ASA dans l'année du diagnostic de CCR avait un effet protecteur par rapport à la survenue du CCR en cas de MICI associée (OR = 0,587) alors que les thiopurines n'avaient pas d'effets chimiopréventifs dans cette cohorte [17], une donnée qui n'est pas confirmée dans deux études récentes suggérant que les thiopurines pourraient aussi réduire le risque de CCR associé aux MICI [18, 19].

/// Des facteurs de risque de dysplasie et de cancers colorectaux au cours de la RCH et de la MC colique ont été identifiés : durée d'évolution de la maladie, étendue de la maladie, jeune âge au diagnostic, association avec une cholangite sclérosante primitive, antécédents familiaux de cancers colorectaux, sévérité de l'inflammation intestinale. À l'inverse, la prise prolongée de dérivés 5-ASA est considérée comme chimiopréventive des cancers colorectaux associés aux MICI ///

Dépistage de la dysplasie ou du cancer colorectal associé à une MICI

• Coloscopie standard

Prenant en compte les données indiquées ci-dessus, les recommandations de l'*European Crohn's and Colitis Organisation* (ECCO) préconisent la réalisation d'une coloscopie systématique d'évaluation et de dépistage après huit ans d'évolution de toute colite inflammatoire, à l'exception des proctites ou de la MC limitée à un segment du côlon. Des biopsies étagées doivent être réalisées pour documenter l'extension histologique de la maladie mieux corrélée au risque de CCR et de dysplasie que l'atteinte endoscopique. C'est l'atteinte maximale au cours du suivi qui sera retenue comme topographie de référence pour la surveillance du malade [20].

Pour un dépistage optimal, la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) recommande de réaliser les coloscopies de surveillance si possible en période de rémission. Néanmoins, chez les malades ayant un risque élevé (par exemple en cas d'association à une CSP), le contrôle incomplet de la maladie ne doit pas être un prétexte à différer trop longtemps l'examen de dépistage. La préparation colique doit être de bonne qualité avec un score de Boston d'au minimum 6/9 et un score supérieur ou égal à 2/3 dans chaque segment, et un temps d'inspection au retrait suffisant. Il est également recommandé de réaliser des préparations fractionnées si

possible, d'utiliser autant que nécessaire la pompe de lavage lors de la montée et d'utiliser des coloscopes à haute définition munis d'un zoom [21].

/// Pour un dépistage optimal de la dysplasie, les coloscopies doivent idéalement être réalisées en phase quiescente de la maladie. La préparation colique doit être de bonne qualité avec un temps d'inspection au retrait suffisant. L'utilisation de coloscopes à haute définition munis d'un zoom et d'une pompe de lavage est indispensable ///

Les patients considérés à haut risque sont les suivants : antécédent de CSP, antécédent de sténose ou de dysplasie de bas grade (DBG) durant les cinq dernières années, colite étendue avec inflammation active sévère, antécédent familial de CCR au premier degré avant l'âge de 50 ans. Les patients à haut risque de CCR doivent bénéficier d'une coloscopie annuelle, y compris après transplantation hépatique pour CSP. Les patients à risque intermédiaire sont ceux présentant une colite étendue avec inflammation modérée ou faible, la présence de pseudo-polypes, un antécédent familial de CCR au premier degré après l'âge de 50 ans. Ils doivent bénéficier d'une coloscopie tous les deux à trois ans. Tous les autres patients sont ceux considéré à risque faible et auront une coloscopie de dépistage de la dysplasie tous les cinq ans (*figure 1*).

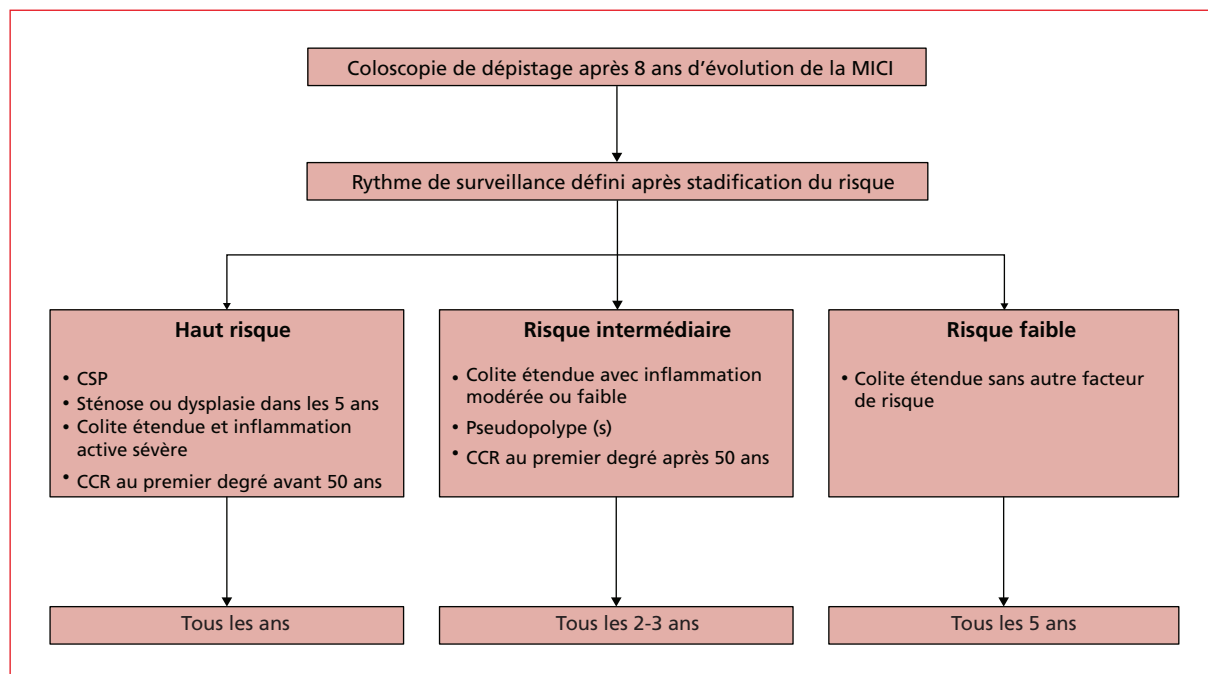


Figure 1 • Arbre décisionnel concernant le rythme des coloscopies de dépistage. En fonction du niveau de risque (faible, intermédiaire ou haut risque), le rythme de surveillance pour le dépistage de la dysplasie ou du cancer colorectal (CCR) pouvant compliquer une MICI colique varie.

• Chromoendoscopie

La réalisation de biopsies étagées systématiques en lumière blanche a longtemps été la technique de référence pour la détection de la dysplasie. Cependant, un grand nombre de biopsies sont nécessaires pour diagnostiquer une dysplasie ou une néoplasie de façon fortuite : 32 biopsies au minimum pour éliminer un CCR ou de la dysplasie avec une fiabilité de 80 % des cas [22]. Des techniques de coloration (chromoendoscopie) au bleu de méthylène ou à l'indigo carmin ont donc été proposées pour améliorer le dépistage des lésions dysplasiques, d'autant plus que celles-ci sont souvent planes à l'inverse des lésions pré-néoplasiques polypoïdes qui prédominent chez les patients sans MICI associée.

L'indigo carmin (utilisé en France) est un colorant de surface qui permet de rehausser le relief et de mieux définir la micro-architecture des anomalies muqueuses. Le colorant est dilué à une concentration de 0,1 à 0,25 %, sachant que de nouvelles recommandations pourraient être proposées prochainement. Il est instillé à l'aide d'un cathéter spray ou d'une pompe de lavage en tapissant la muqueuse de façon homogène, tous les 10 cm à partir du cæcum. L'excès de colorant doit être aspiré avant de réaliser l'examen minutieux de la muqueuse. La coloration à l'indigo carmin est une aide technique pour déterminer la nature d'une lésion (lésions planes ou polypoïdes) et chercher une zone de dégénérescence au sein d'une lésion adénomateuse. Elle a montré sa supériorité par rapport à la coloscopie standard en lumière blanche pour la détection des lésions dysplasiques. Une méta-analyse de six essais a montré une différence du taux de détection de la dysplasie de 7 % en faveur de la chromoendoscopie par rapport à la lumière blanche [23].

Pour les polypes sporadiques, il a été démontré que la chromoendoscopie était utile pour déterminer la classification de Kudo d'un polype. Cependant, cette classification est moins efficace pour caractériser les lésions des MICI. En effet, les lésions dysplasiques sont souvent planes et la concordance entre l'architecture cryptique (*pit pattern*) et l'histologie n'est pas parfaite, car l'inflammation muqueuse sans dysplasie peut donner un aspect de *pit pattern* III. Ceci explique que toutes les lésions repérées doivent être biopsiées et que des biopsies de la muqueuse adjacente doivent être réalisées et placées dans des flacons séparés (figure 2). L'ECCO recommande la coloration endoscopique à l'indigo carmin avec biopsies ciblées comme procédure de choix pour les endoscopistes entraînés ; à défaut, la réalisation de biopsies aléatoires en quadrant tous les 10 cm (un flacon de prélèvement par segment de 10 cm), avec des biopsies ciblées pour la coloscopie standard en lumière blanche est recommandée [20].

/// La coloration endoscopique à l'indigo carmin avec biopsies ciblées est la procédure de choix pour les endoscopistes entraînés ; à défaut, la réalisation de biopsies aléatoires en quadrant tous les 10 cm avec des biopsies ciblées pour la coloscopie standard en lumière blanche est recommandée ///

Il existe peu de données concernant la place des colorations virtuelles pour le dépistage de la dysplasie et du CCR dans les MICI. Une étude a comparé la coloration virtuelle par Narrow Band Imaging (NBI) vs. la coloration à l'indigo carmin pour dépister la dysplasie colique chez des patients qui avaient participé au protocole DYSCO du GETAID (Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires Digestives). Elle montre que la coloration à l'indigo carmin permet de détecter plus de lésions que la chromoendoscopie virtuelle par NBI mais que celles-ci ne sont jamais dysplasiques [24]. Ces données ont été confirmées par un autre travail publié en 2013 suggérant que la chromoendoscopie par NBI pourrait être utilisée par des opérateurs entraînés [25]. Ces données nécessiteraient cependant d'être confirmées.

Une étude française publiée en 2014 a évalué les bonnes pratiques au niveau national chez les gastro-entérologues libéraux et mis en évidence que lors des coloscopies de dépistage, des biopsies systématiques étaient réalisées dans 75 % des cas et une chromoendoscopie dans 40 % des cas seulement [26]. Dans la cohorte CESAME, la réalisation de biopsies aléatoires, de biopsies étagées et d'une chromoendoscopie étaient réalisées dans 71 %, 27 % et 30 % des coloscopies de surveillance [27]. Les recommandations sont donc loin d'être suivies sur le territoire national.

/// Plusieurs études dont la cohorte CESAME ont montré que ces recommandations sont encore loin d'être suivies par tous les gastroentérologues. Une amélioration substantielle des pratiques est indispensable dans ce domaine ///

Prise en charge des lésions dysplasiques

La séquence histologique de la carcinogenèse est la même que dans les CCR sporadiques : DBG, dysplasie de haut grade (DHG), puis cancer invasif. Cependant, les lésions dysplasiques des CCR associées aux MICI sont différentes de celles observées dans les CCR sporadiques car elles sont souvent multifocales, planes ou discrètement surélevées [28]. Sur le plan moléculaire, des anomalies ont été décrites dans les mêmes gènes qu'au cours du CCR sporadique mais leur ordre d'apparition est différent. Par exemple, la perte du gène *APC* (promoteur de tumeurs) est plus tardive et moins fréquente dans les

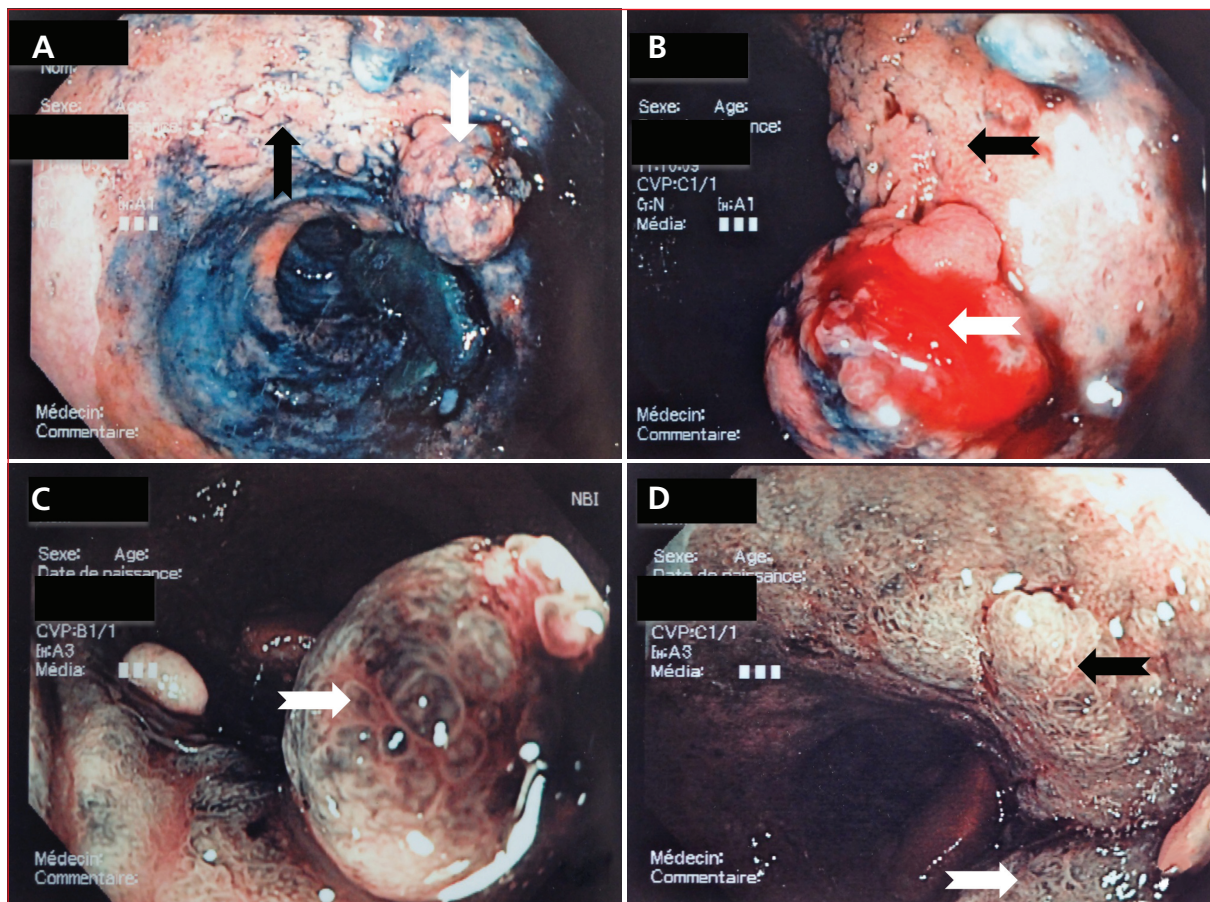


Figure 2 • Chez cette femme aux antécédents d'anastomose iléo-rectale pour rectocolite hémorragique, adressée pour rectorragies après quatre années sans symptômes, l'endoscopie montre une lésion polypoïde surélevée de plus de 2,5 mm, avec altérations majeures du « pit pattern » (flèches blanches) ainsi qu'une lésion non polypoïde surélevée plane de moins de 2,5 mm (flèches noires) (A et B après coloration à l'indigo carmin, C et D en chromoendoscopie par Narrow Band Imaging). Les biopsies sur la lésion de plus de 2,5 mm ont montré de la dysplasie de bas grade (DBG), de haut grade et du cancer in situ, celles sur la lésion plane de la DBG. Des biopsies à distance en zone endoscopiquement saine montraient aussi de la DBG (photos J.M. Reimund).

MICI, alors qu'à l'inverse, les anomalies de *p53* (suppresseur de tumeurs) sont plus fréquentes dans les MICI (de 50 à 83 % en fonction des études) et apparaissent plus tôt, parfois même dans du tissu non-dysplasique (*figure 3*) [28, 29].

Concernant la description et l'histologie des lésions, les dernières recommandations américaines du consensus SCENIC (*Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients : International Consensus Recommendations*), reprises dans la mise au point ECCO 2017 [20], abolissent les anciennes terminologies telles que ALM (*adenoma-like mass*), DALM (*dysplasia associated lesion or mass*), NALRL (*non-adenoma-like raised lesions*). Il faut désormais décrire les lésions visualisées comme suit. D'une part, les lésions polypoïdes d'allure adénomateuse (surélevées de plus de 2,5 mm), pédiculées ou sessiles,

bien délimitées, sans dysplasie au pourtour ou à distance de la lésion, et d'autre part, les lésions non polypoïdes, surélevées (< 2,5 mm, inférieures à la hauteur d'une pince à biopsie ouverte), planes ou déprimées [20, 30].

Le traitement des lésions polypoïdes d'allure adénomateuse (*figure 4*) est la résection endoscopique complète, ceci bien entendu, si par ailleurs (i) la résection peut être complète, (ii) qu'il n'y a pas de dysplasie au pourtour de la lésion polypoïde (ce qui n'était par exemple par le cas de la lésion de la *figure 2*), et (iii) qu'il n'y a pas de DBG ailleurs sur le côlon. La surveillance se fait par coloscopie avec chromoendoscopie à 3-6 mois puis par surveillance annuelle en raison d'une incidence annuelle de CCR à 0,5 % [31] et un risque de DHG/CCR à 5 ans de 6 % [32]. Si la lésion n'est pas accessible à la résection par voie endoscopique, une résection colique segmentaire est conseillée.

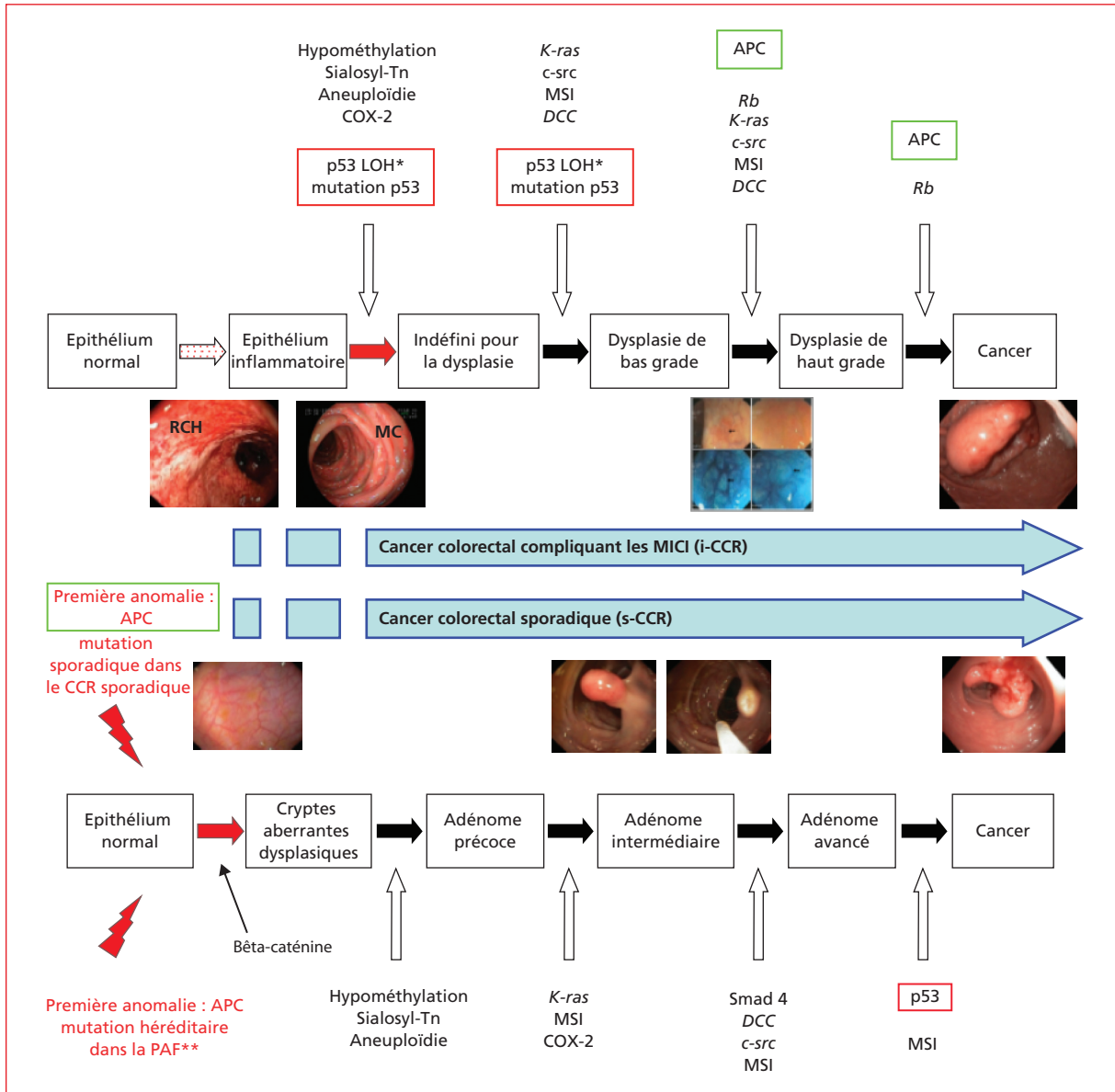


Figure 3 • Différentes étapes de la cancérogenèse colique chez les patients ayant une MICI colique comparés à ceux n'ayant pas de MICI mais développant un CCR sporadique. Les altérations génétiques conduisant d'une muqueuse normale à un CCR diffèrent dans les deux situations cliniques, avec par exemple des anomalies précoces de p53 (un gène suppresseur des tumeurs) dans les MICI (alors qu'elles sont tardives dans les CCR sporadiques), et à l'inverse des anomalies précoces du gène APC dans les CCR sporadiques et tardives pour les CCR compliquant les MICI. Ces anomalies pourraient aussi expliquer – au moins en partie – le fait que les lésions pré-néoplasiques sont plutôt planes dans les MICI et plutôt polypoïdes dans les CCR sporadiques. APC : adenomatous polyposis coli (mutation du gène APC ; oncogène). K-ras : Kirsten RAT Sarcoma virus (oncogène). c-src : cytoplasmic-src (proto-oncogènes codant pour des tyrosine kinases SRC ; SRC pour Sarcome). MSI : microsatellite instability (instabilité des microsatellites). DCC : Deleted in Colon Cancer (gène suppresseur de tumeurs). Rb : gène du rétinoblastome (gène suppresseur de tumeurs). Smad-4 : Mothers against decapentaplegic homolog 4 (oncogène). COX-2 : cyclo-oxygénase-2. *LOH : perte d'hétérozygotie ; **polypose adénomateuse familiale.

Les lésions non-polypoïdes dysplasiques sont souvent multi-focales et associées à un risque élevé (65 %) de DHG/CCR à 5 ans. Si la lésion est unique et résectable, une résection endoscopique avec un suivi avec coloscopie et

chromoendoscopie à 3-6 mois puis annuelle est recommandée. Si tous ces critères ne sont pas atteints, une coloproctectomie totale est recommandée quel que soit le grade de dysplasie.

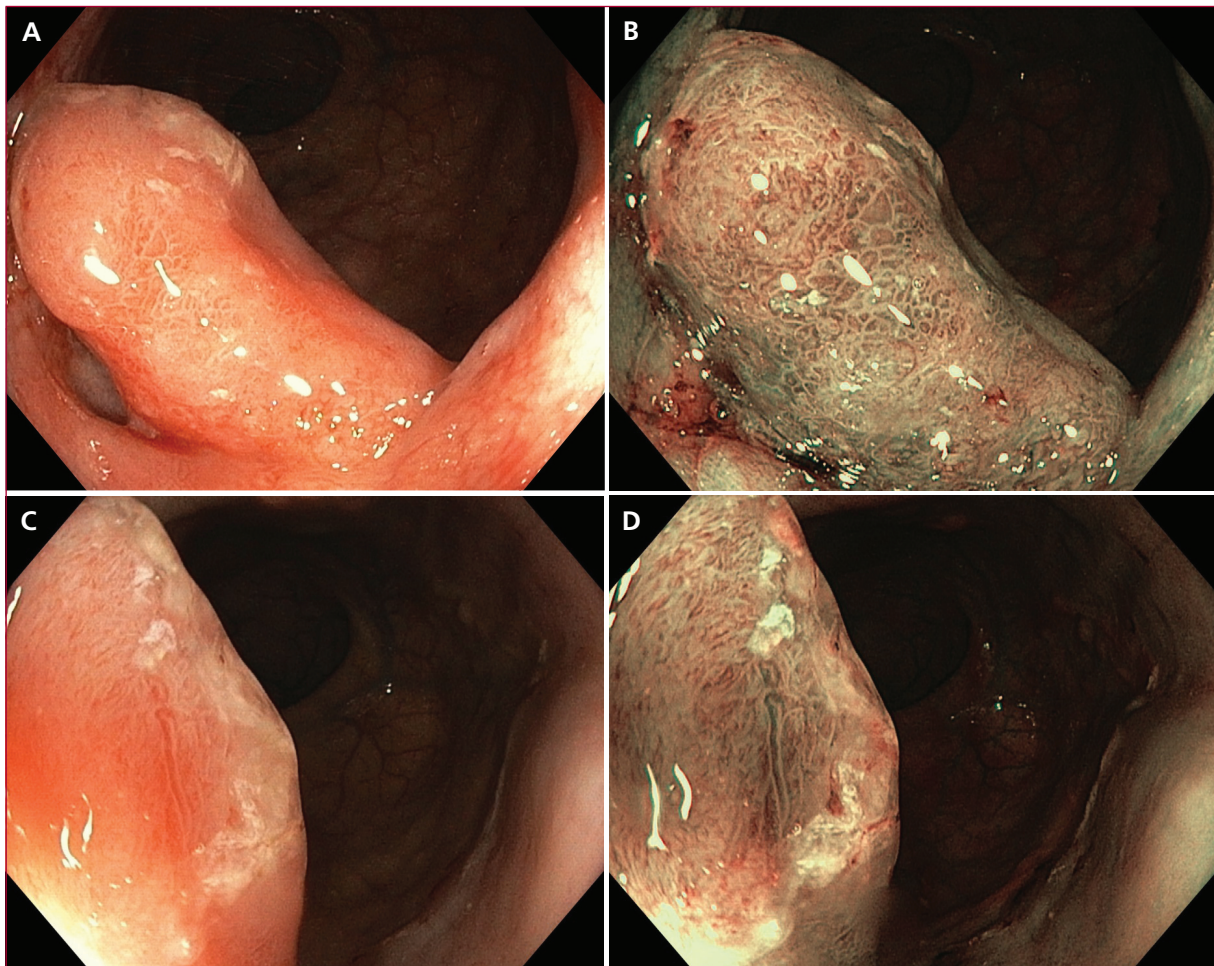


Figure 4 • Lésion polypoïde surélevée de plus de 2,5 mm. Cette lésion polypoïde surélevée située dans la bas rectum (juste au-dessus de la ligne pectinée) vue en rectosigmoïdoscopie chez un patient présentant quelques rectorragies mais ayant par ailleurs une maladie de Crohn colique quiescente évoluant depuis 30 ans, initialement pancolique, avec par ailleurs une cicatrisation muqueuse complète comme le montre l'aspect du rectum en lumière blanche haute définition (LB HD ; A et C) et en chromoendoscopie virtuelle par Narrow Band Imaging (NBI ; B et D) présentait une architecture cryptique suspecte (« pit pattern » ; même si ici elle a été étudiée en NBI) avec une désorganisation complète surtout visible sur les images C (en LB HD) et D (en NBI). Des biopsies ciblées ont montré qu'il s'agissait d'un adénome avec DBG et focalement de haut grade. Les biopsies en périphérie ne montraient pas de dysplasie de même qu'il n'y avait pas de dysplasie ailleurs sur le côlon. La décision a donc été prise de résecter la lésion (qui avait été laissée en place en attendant le résultat de toutes les biopsies réalisées au cours d'une première coloscopie) (photos J.M. Reimund).

Dans le cas d'une dysplasie de découverte fortuite en muqueuse plane, il est recommandé d'adresser le patient à un centre expert pour refaire une coloscopie avec chromoendoscopie [20]. S'il n'y a toujours pas de lésion visualisée, et en cas de DBG, il faut refaire une coloscopie de surveillance avec chromoendoscopie et biopsies dans les 3 mois [20]. En effet, le taux de CCR synchrone est estimé à 22 %, et le taux de progression vers la DHG de 14,6 % [33]. Dans le cas d'une DHG sans lésion visible associée ou d'un adénocarcinome, la coloproctectomie totale avec AIA est recommandée [20] (figure 5).

Les polypes adénomateux qui surviennent en amont des segments macroscopiquement et histologiquement inflammatoires doivent être considérés comme des adénomes sporadiques.

/// La description des lésions distingue les lésions polypoïdes d'allure adénomateuse (surélevées de plus de 2,5 mm), pédiculées ou sessiles, bien délimitées, sans dysplasie au pourtour ou à distance de la lésion, et d'autre part, les lésions non polypoïdes, surélevées (< 2,5 mm), planes ou déprimées ///

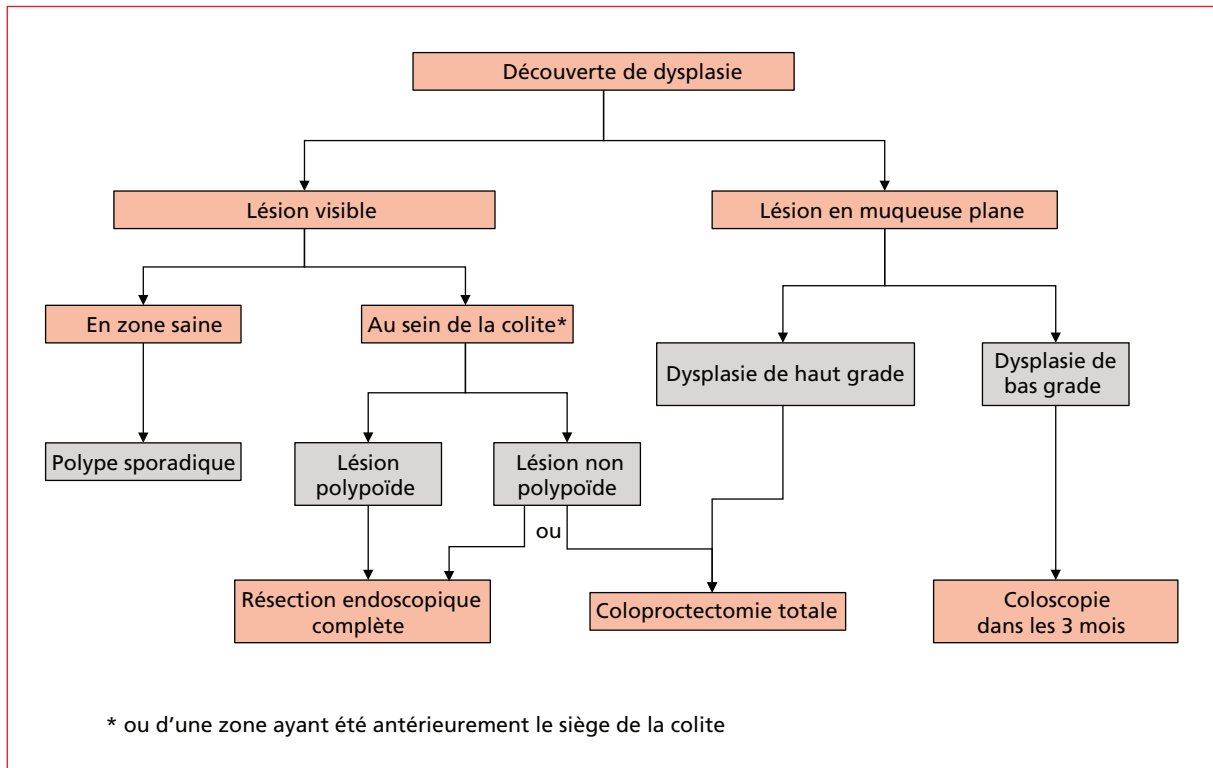


Figure 5 • Algorithme de prise en charge de la dysplasie colique.

Efficacité de la surveillance

Si l'efficacité de la surveillance coloscopique n'a pas pu être vérifiée par des études prospectives randomisées (trop difficiles à mener du fait du grand nombre de patients qu'il faudrait surveiller sur plusieurs dizaines d'années), un bon nombre d'études rétrospectives suggèrent son efficacité [20]. La surveillance coloscopique est importante même si d'autres facteurs interviennent très certainement, incluant en particulier un meilleur contrôle de la maladie inflammatoire. Parmi les travaux en faveur du bénéfice de la surveillance endoscopique, citons une étude hollandaise récente montrant que la survie à 5 ans chez les patients atteints de CCR associé à une MICI était supérieure en cas de surveillance (100 % vs. 74 %, $p = 0,042$), le dépistage systématique permettant un diagnostic de la dysplasie ou du cancer à un stade plus précoce [34].

Adénocarcinome de l'intestin grêle

Épidémiologie

L'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer rare, 40 fois moins fréquent que le CCR. Il représente moins de 2 % des tumeurs digestives et son incidence varie de 3,3 à 6,2 cas par million de personnes par année. Il est au

premier rang des tumeurs malignes de l'intestin grêle devant les tumeurs endocrines, stromales et le lymphome. Le plus souvent sa localisation est duodénale (dans près de 50 % des cas), plus rarement jéjunale (30 % des cas) ou iléale (20 % des cas), sauf en cas d'association à une MC où sa localisation est iléale dans plus de 75 % des cas [35].

Les données de la cohorte CESAME ont évalué le risque relatif d'adénocarcinome du grêle comparé à la population générale à 34,9 en cas de MC touchant l'intestin grêle et à 46 lorsque la durée d'évolution de la maladie était supérieure à 8 ans [36].

Il existe un sur risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle en cas de MC du grêle par rapport à la population générale. Contrairement aux adénocarcinomes de l'intestin grêle sporadiques de localisation duodénale prédominante, dans la MC, ils sont le plus souvent situés au niveau iléal

Facteurs de risque

Des facteurs de risque d'adénocarcinome du grêle ont été mis en évidence tels que la durée d'évolution de la maladie, la localisation de l'inflammation, un jeune âge

au diagnostic, le sexe masculin et la chirurgie conservatrice de l'intestin grêle [37].

Concernant la durée d'évolution de la maladie, une étude a montré que le risque d'adénocarcinome du grêle était de 0,2 % après 10 ans d'évolution de la MC iléale alors qu'il était de 2,2 % après 25 ans d'évolution de la maladie [37]. L'âge de survenue de l'adénocarcinome du grêle associé à la MC est inférieur à celui de l'adénocarcinome du grêle sporadique ; en effet l'âge de survenue se situe majoritairement entre 45 et 55 ans en cas de MC alors que le cancer sporadique est généralement diagnostiqué entre 60 et 69 ans [38].

La localisation anatomique de l'inflammation est également un facteur influençant la survenue de l'adénocarcinome de l'intestin grêle. En effet, il est le plus souvent duodénal sauf en cas de MC associée où il est iléal, segment de l'intestin grêle le plus fréquemment touché par la maladie. Une étude a montré qu'en cas de MC dite « purement iléale », le risque relatif de survenue d'un adénocarcinome de l'intestin est de 158,5 alors qu'il est de 83,3 lorsque l'atteinte est iléo-colique [39].

Les techniques chirurgicales conservatrices de l'intestin grêle notamment les stricturoplasties et les interventions chirurgicales engendrant la présence d'anses exclues seraient elles aussi associées à un sur-risque d'adénocarcinome de l'intestin grêle [40].

Enfin, une étude française portant sur 29 patients présentant un adénocarcinome de l'intestin grêle associé à une MC a montré qu'un traitement prolongé par 5-ASA (durée de traitement supérieure ou égale à deux ans) était un facteur protecteur [41].

/// Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés parmi lesquels la durée d'évolution, une inflammation purement iléale vs. iléo-colique, et peut-être certaines interventions chirurgicales conservatrices. Les 5-ASA pris pendant au moins deux ans pourraient avoir un effet protecteur ///

Prise en charge diagnostique

Le diagnostic d'adénocarcinome de l'intestin grêle, chez des patients suivis pour une MC, est rarement obtenu en pré-opératoire et souvent découvert à un stade avancé [35]. Dans la série de Talamonti *et al.*, 38 % des patients présentaient des métastases synchrones au diagnostic et 38 % un envahissement ganglionnaire [42].

Le syndrome occlusif est la manifestation la plus courante de l'adénocarcinome de l'intestin grêle. D'autres présentations cliniques sont possibles telles que l'hémorragie digestive d'extériorisation basse, le développement de fistules et la perforation digestive. Ces symptômes peuvent également être évocateurs d'une poussée inflammatoire de la maladie d'où la difficulté de différencier un syndrome

occlusif lié à une sténose iléale inflammatoire de celle liée à un authentique adénocarcinome de l'intestin grêle. Ces données incitent au développement de techniques de détection précoce des états précancéreux et de l'adénocarcinome de l'intestin grêle.

À l'instar du CCR, la présence de la séquence « inflammation chronique – dysplasie- adénocarcinome » est fortement suspectée dans la pathogénie de l'adénocarcinome de l'intestin grêle. Mais actuellement, il n'y a aucune recommandation concernant le dépistage de la dysplasie et de l'adénocarcinome de l'intestin grêle chez ces patients. En 2016, le GETAID a mené la première étude prospective multicentrique évaluant la faisabilité et l'apport de la détection endoscopique de la dysplasie et de l'adénocarcinome de l'intestin grêle chez 101 patients considérés comme à haut risque de développer un adénocarcinome (MC iléale, jéjunale ou jéjuno-iléale et durée d'activité de maladie supérieure ou égale à 10 ans sans résection intestinale) [43]. Après un an de suivi, la prévalence de l'adénocarcinome de l'intestin grêle était de 3 % et la sensibilité du dépistage endoscopique de 33 % [43]. Ce chiffre pouvait être expliqué par le taux élevé d'endoscopies considérées comme incomplètes (44 %), le plus souvent en raison de sténoses infranchissables. Une seconde étude française, rétrospective, publiée en 2017, a montré que pour 56 % des adénocarcinomes grêliques liés à une MC le diagnostic d'une dysplasie ou de l'adénocarcinome de l'intestin grêle avaient pu être fait sur des biopsies iléales réalisées avant la chirurgie [44].

La vidéocapsule endoscopique du grêle a également été évaluée dans cette indication. Dans une étude évaluant la performance de la vidéocapsule pour la détection de tumeurs de l'intestin grêle, la sensibilité était de 83,3 % avec une valeur prédictive négative de 97,6 % [44]. Compte tenu du faible pourcentage de patients ayant une MC dans cette cohorte (moins de 2 %), elle ne peut être extrapolée aux patients suivis pour une MC. L'absence de possibilité de réaliser des biopsies et la nature sténosante de la maladie entraînant un risque d'occlusion limitent l'utilisation de la vidéocapsule.

L'entéro-scanner et l'entéro-IRM ont été également évalués dans cette indication mais le diagnostic radiologique de l'adénocarcinome de l'intestin grêle est difficile en raison de la difficulté à distinguer l'inflammation de l'intestin grêle d'une sténose néoplasique.

À l'heure actuelle, il n'existe pas de recommandation concernant le dépistage de l'adénocarcinome de l'intestin grêle chez les patients suivis pour une MC avec atteinte grêlique. Certaines techniques telles que la vidéocapsule endoscopique du grêle, l'entérocopie double ballon, l'IRM ou le scanner pourraient permettre une détection plus précoce des lésions néoplasiques grêliques mais elles sont actuellement trop coûteuses et complexes pour être utilisées en routine [45].

/// Le syndrome occlusif est la manifestation la plus courante de l'adénocarcinome de l'intestin grêle qui est malheureusement souvent découvert à un stade avancé. Aucune méthode de dépistage précoce n'a prouvé son efficacité. De ce fait, il n'y a pas de recommandation particulière pour son dépistage ///

/// Après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale, il existe un faible risque (> 5 %) de cancer du réservoir. Une surveillance endoscopique annuelle du réservoir doit être réalisée chez les patients ayant un antécédent de dysplasie ou de cancer colorectal sur la pièce de colectomie, une cholangite sclérosante primitive associée, ou une inflammation sévère au niveau du réservoir ///

Cancer du réservoir

Après coloproctectomie totale et anastomose iléo-anale (AIA) avec réservoir, il existe un risque résiduel de cancer du réservoir inférieur à 5 %. Une revue de 26 cas montre que l'apparition d'un adénocarcinome du réservoir chez des malades opérés d'une coloproctectomie avec AIA pour une RCH peut survenir en cas de coloproctectomie avec ou sans cancer sur la pièce opératoire et en l'absence ou présence de dysplasie [46]. La surveillance endoscopique annuelle du réservoir avec biopsies doit être envisagée en raison de ce risque de cancer du réservoir décrit chez les patients ayant un antécédent de dysplasie ou de CCR sur la pièce de colectomie, une CSP associée, la persistance d'une atrophie ou d'une inflammation sévère au niveau du réservoir de l'AIA [47].

Cancer du canal anal

Les lésions anales de la MC constituent un processus inflammatoire chronique et exposent à un risque de dysplasie et de cancer du canal anal [48]. La prévalence du cancer développé secondairement à des lésions ano-périnéales est d'environ 7 % [49]. Des facteurs de risque ont été mis en évidence : antécédent de sténose anale, fistule, abcès, proctite ou cicatrice périnéale. Ces données ont été confirmées par la cohorte CESAME qui montre une augmentation du risque de cancer anal lors d'une atteinte anale et/ou péri-anale de la MC [50]. En effet, le taux d'incidence du carcinome épidermoïde de l'anus était de 0,26 pour 1 000 patients par an, et de 0,38 pour 1 000 patients par an pour l'adénocarcinome péri-anal associé à une fistule, alors qu'en l'absence d'atteinte anale ou péri-



Figure 6 • Cholangiocarcinome compliquant une cholangite sclérosante primitive. Chez ce patient ayant une association CSP-RCH pancolique, la cholangio-IRM d'octobre 2011 (A) montre des sténoses multiples des voies biliaires intrahépatiques (VBIH). En décembre 2012 (B), on note une majoration d'une sténose hilaire et une dilatation plus marquée des VBIH. En juillet 2013 (C), la sténose hilaire se majore, présente des bords effilés et un hydrocholécyste apparaît. Le patient est transféré pour transplantation hépatique potentielle avec le diagnostic de cholangiocarcinome. Celui-ci est confirmé par l'analyse histologique (pT4N1M0). Cet exemple illustre la difficulté à poser le diagnostic de cholangiocarcinome.

anale, le taux d'incidence du cancer anal était de 0,08 pour 1 000 patients par an. Dans cette étude, le seul facteur associé au développement du cancer anal était la présence de lésions anales ou péri-anales. Une surveillance annuelle est recommandée en cas de sténose anale, notamment la réalisation d'un examen sous anesthésie générale.

/// En cas d'atteinte anale et/ou péri-anale de la MC le risque de cancer du canal anal est augmenté avec une prévalence d'environ 7 %. En cas de sténose du canal anal, une surveillance annuelle est conseillée ///

Cholangiocarcinome

La CSP est associée à une MICI dans deux tiers des cas [51, 52], MICI dont le diagnostic précède le plus souvent l'apparition de la CSP. La CSP est le facteur de risque le plus important de cholangiocarcinome (figure 6) dans les pays développés [51, 52]. En effet, au cours de la CSP, le risque de cholangiocarcinome est 400 fois plus élevé par rapport à la population générale [53]. Le risque annuel de cholangiocarcinome est de 2 % et le taux d'incidence à 30 ans de 20 % [53, 54]. Les recommandations de surveillance pour détecter un cholangiocarcinome compliquant une CSP chez les patients ayant une MICI colique ne font pas encore l'objet d'un consensus. Récemment, l'International PSC Study Group a préconisé une surveillance annuelle combinant dosage du Ca 19.9 et cholangiopancréato-IRM [55]. D'autres auteurs recommandent une surveillance par échographie hépatique et dosage du Ca 19.9, prenant en compte le fait que la cholangiopancréato-IRM et l'échographie ont un meilleur rendement diagnostique que la tomodensitométrie [56-58]. En raison du risque de cholangiocarcinome, tout patient présentant une lésion vésiculaire de plus de 0,8 cm devrait avoir une cholécystectomie [57].

/// Les patients présentant une MICI sont à haut risque de cholangiocarcinome par rapport à la population générale. Ils nécessitent donc un programme particulier de dépistage du cancer colorectal. Mais à celui-ci s'ajoute la nécessité d'une surveillance spécifique pour le dépistage du cholangiocarcinome, surveillance dont les modalités ne sont pas encore bien établies ///

Conclusion

Les patients atteints d'une MICI présentent une augmentation du risque de certains cancers digestifs tels que le CCR, l'adénocarcinome du grêle, le cancer du réservoir après AIA, le cancer anal et enfin le



TAKE HOME MESSAGES

- Les maladies inflammatoires chroniques intestinales coliques (rectocolite et maladie de Crohn coliques) ont un sur-risque d'environ 2 de développer un cancer colorectal (CCR). Un certain nombre de facteurs de risque ont été identifiés, permettant de classer le risque (faible, intermédiaire, haut).
- L'importance du sur-risque détermine la fréquence des coloscopies de surveillance, sachant que celles-ci sont idéalement réalisées en phase d'inactivité de la maladie en utilisant des coloscopes de haute définition et une chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin.
- Des biopsies sont réalisées sur toutes les lésions suspectes visibles (et à leur pourtour), et dans certaines circonstances (cholangite sclérosante primitive associée, antécédent familial au premier degré de cancer colorectal, etc.), étagées et au hasard.
- Bien que reposant sur des études rétrospectives, les dérivés 5-aminosalicylés semblent avoir un effet chimiopréventif du cancer colorectal associé aux MICI coliques. La surveillance coloscopique réalisée selon les recommandations semble aussi permettre une détection plus précoce de la dysplasie et du cancer colorectal, permettant une prise en charge précoce et une diminution de la mortalité par cancer colorectal.
- Même s'il est rare, l'adénocarcinome de l'intestin grêle est un cancer redoutable pouvant compliquer une maladie de Crohn du grêle. Il est plus fréquent dans la maladie de Crohn iléale « pure », localisée plus souvent à l'iléon (en comparaison à l'adénocarcinome sporadique du grêle), et doit être recherché chez tous les patients présentant un syndrome occlusif alors que leur maladie de Crohn iléale était considérée comme quiescente.
- Les MICI exposent aussi à un sur-risque de cancer du réservoir (chez les malades avec anastomose iléo-anale pour la rectocolite) et à un sur-risque de cancer anal (maladie de Crohn avec atteinte péri-anale mal contrôlée).
- L'association MICI colique - cholangite sclérosante primitive expose au double risque de cancer colorectal et de cholangiocarcinome. Ces patients nécessitent une surveillance colique et hépatobiliaire minutieuse.

cholangiocarcinome. La prévention du CCR repose sur le dépistage de la dysplasie et du CCR grâce à la réalisation de coloscopies de surveillance avec chromoendoscopie et biopsies ciblées sur les lésions visibles.

Le rythme de surveillance est basé sur les facteurs de risque individuels de chaque patient. Concernant l'adénocarcinome de l'intestin grêle, il n'y a pas de recommandations pour le dépistage, aucune stratégie de dépistage n'ayant fait la preuve de son efficacité ; néanmoins, une sténose symptomatique après une longue période de rémission ou un échec du traitement médical doivent faire suspecter la présence d'un adénocarcinome du grêle. De nouvelles données seront prochainement disponibles grâce à l'étude européenne I-CARE menée en France par le GETAID.

Liens d'intérêts :

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

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • 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 : 639-45.
- 2 • Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gut* 2001 ; 48 : 526-35.
- 3 • Selinger CP, Andrews JM, Titman A, et al. Sydney IBD Cohort Study Group. Long-term follow-up reveals low incidence of colorectal cancer, but frequent need for resection, among Australian patients with inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 644-50.
- 4 • Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, et al. Thirty-year analysis of a colonoscopic surveillance program for neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2006 ; 130 : 1030-8.
- 5 • Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, et al. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: A population-based study. *Cancer* 2001 ; 91 : 854-62.
- 6 • Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990 ; 336 : 357-9.
- 7 • Lutgens MW, van Oijen MG, van der Heijden GJ, et al. Declining risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease: An updated meta-analysis of population-based cohort studies. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 789-99.
- 8 • Ording AG, Horváth-Puhó E, Erichsen R, et al. Five-year mortality in colorectal cancer patients with ulcerative colitis or Crohn's disease: A nationwide population-based cohort study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 800-5.
- 9 • Leowardi C, Schneider M-L, Hinz U, et al. Prognosis of ulcerative colitis-associated colorectal carcinoma compared to sporadic colorectal carcinoma: A matched pair analysis. *Ann Surg Oncol* 2016 ; 23 : 870-6.
- 10 • Sebastian S, Hernández V, Myreliid P, et al. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Results of the 3rd ECCO pathogenesis scientific workshop (I). *J Crohn's Colitis* 2014 ; 8 : 5-18.
- 11 • Lutgens MWMD, Vlegaar FP, Schipper MEI, et al. High frequency of early colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gut* 2008 ; 57 : 1246-51.
- 12 • 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 : 166-75.e8.
- 13 • Ekbohm A, Helmick C, Zack M, et al. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 1228-33.
- 14 • Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, et al. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: A meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 48-54.
- 15 • Askling J, Dickman PW, Karlén P, et al. Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2001 ; 120 : 1356-62.
- 16 • Jess T, Loftus EV, Velayos FS, et al. Risk factors for colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: A nested case-control study from Copenhagen county, Denmark and Olmsted county, Minnesota. *Am J Gastroenterol* 2007 ; 102 : 829-36.
- 17 • Carrat F, Seksik P, Colombel J-F, et al. CESAME Study Group. The effects of aminosalicylates or thiopurines on the risk of colorectal cancer in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017 ; 45 : 533-41.
- 18 • Zhu Z, Mei Z, Guo Y, et al. Reduced risk of inflammatory bowel disease-associated colorectal neoplasia with use of thiopurines: A systematic review and meta-analysis. *J Crohn's Colitis* 2018 ; 12 : 546-58.
- 19 • Lu MJ, Qiu XY, Mao XQ, et al. Systematic review with meta-analysis: thiopurines decrease the risk of colorectal neoplasia in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2018 ; 47 : 318-31.
- 20 • Magro F, Gionchetti P, Eliakim R, et al., for the European Crohn's and Colitis Organisation [ECCO]. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1 : Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. *J Crohn's Colitis* 2017, 649-70.
- 21 • Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endosc* 2013, 1-7.
- 22 • Awais D, Siegel CA, Higgins PDR. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: Clinical implications of surveillance intensity. *Gut* 2009 ; 58 : 1498-503.
- 23 • 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 : 304-12.
- 24 • Viennot S, Moussata D, Gilletta C, et al. Indigo carmine compared to Narrow Band Imaging (NBI) chromoendoscopy to detect dysplasia in patients with colonic inflammatory bowel disease (IBD): First results. *Gastroenterology* 2011 ; 140(Suppl. 1) : S-139.
- 25 • Efthymiou M, Allen PB, Taylor ACF, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 2132-8.
- 26 • Duchesne C, Faure P, Kohler F, et al. Management of inflammatory bowel disease in France: A nationwide survey among private gastroenterologists. *Dig Liver Dis* 2014 ; 46 : 675-81.
- 27 • Vienne A, Simon T, Cosnes J, et al. Low prevalence of colonoscopic surveillance of inflammatory bowel disease patients with longstanding extensive colitis: A clinical practice survey nested in the CESAME cohort. *Aliment Pharmacol Ther* 2011 ; 34 : 188-95.
- 28 • Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1807-16.
- 29 • Reimund JM, Freund JN. Inflammatory bowel disease-associated cancer. *Encyclopedia of Cancer* 2014. Doi : 10.1007/978-3-642-27841-9_3046.2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
- 30 • 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 : 639-51.
- 31 • Wanders LK, Dekker E, Pullens B, et al. Cancer risk after resection of polypoid dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis: A meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014 ; 12 : 756-64.
- 32 • Choi CH, Ignjatovic-Wilson A, Askari A, et al. Low-grade dysplasia in ulcerative colitis: risk factors for developing high-grade dysplasia or colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 1461-71.
- 33 • Thomas T, Abrams KA, Robinson RJ, et al. Meta-analysis: cancer risk of low-grade dysplasia in chronic ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007 ; 25 : 657-68.
- 34 • Lutgens MWMD, Oldenburg B, Siersema PD, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer* 2009 ; 101 : 1671-5.
- 35 • Dossett LA, White LM, Welch DC, et al. Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn's disease: Case series and review of the literature. *Am Surg* 2007 ; 73 : 1181-7.
- 36 • Elriz K, Carrat F, Carbonnel F, et al. Incidence, presentation, and prognosis of small bowel adenocarcinoma in patients with small bowel Crohn's disease: A prospective observational study. *Inflamm Bowel Dis* 2013 ; 19 : 1823-6.
- 37 • Egan L, D'Inca R, Jess T, et al. Non-colorectal intestinal tract carcinomas in inflammatory bowel disease: results of the 3rd ECCO Pathogenesis Scientific Workshop (II). *J Crohn's Colitis* 2014 ; 8 : 19-30.

- 38 • Palascak-Juif V, Bouvier AM, Cosnes J, et al. Small bowel adenocarcinoma in patients with Crohn's disease compared with small bowel adenocarcinoma de novo. *Inflamm Bowel Dis* 2005 ; 11 : 828-32.**
- 39 • Cahill C, Gordon PH, Petrucci A, et al. Small bowel adenocarcinoma and Crohn's disease : any further ahead than 50 years ago? *World J Gastroenterol* 2014 ; 20 : 11486-95.**
- 40 • Von Roon AC, Reese G, Teare J, et al. The risk of cancer in patients with Crohn's disease. *Dis Colon Rectum* 2007 ; 50 : 839-55.**
- 41 • Piton G, Cosnes J, Monnet E, et al. Risk factors associated with small bowel adenocarcinoma in Crohn's disease: a case-control study. *Am J Gastroenterol* 2008 ; 103 : 1730-6.**
- 42 • Talamonti MS, Goetz LH, Rao S, et al. Primary cancers of the small bowel: Analysis of prognostic factors and results of surgical management. *Arch Surg* 2002 ; 137 : 564-70.**
- 43 • Simon M, Cosnes J, Gornet JM, et al. Endoscopic detection of small bowel dysplasia and adenocarcinoma in Crohn's disease : a prospective cohort-study in high-risk patients. *J Crohn's Colitis* 2017 ; 11 : 47-52.**
- 44 • Grolleau C, Pote NM, Guedj NS, et al. Small bowel adenocarcinoma complicating Crohn's disease: A single-centre experience emphasizing the importance of screening for dysplasia. *Virchows Arch Int J Pathol* 2017 ; 471 : 611-7.**
- 45 • Annese V, Beaugerie L, Egan L, et al. European evidence-based consensus: Inflammatory bowel disease and malignancies. *J Crohn's Colitis* 2015 ; 9 : 945-65.**
- 46 • Branco BC, Harpaz N, Sachar DB, et al. Colorectal carcinoma in indeterminate colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2009 ; 15 : 1076-81.**
- 47 • Annese V, Daperno M, Rutter MD, et al. European evidence-based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013 ; 22 : 265-8.**
- 48 • Siproudhis L. Lésions anopérinéales de la maladie de Crohn. *Post'U* 2018, 159-66.**
- 49 • Solomon MJ, Schnitzler M. Cancer and inflammatory bowel disease: Bias, epidemiology, surveillance, and treatment. *World J Surg* 1998 ; 22 : 352-8.**
- 50 • Beaugerie L, Carrat F, Nahon S, et al. High risk of anal and rectal cancer in patients with anal and/or perianal Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 16 : 892-9.**
- 51 • Lazaridis KN, LaRusso NF. Primary sclerosing cholangitis. *N Engl J Med* 2016 ; 375 : 1161-70.**
- 52 • Dyson JK, Beuers U, Jones DEJ, et al. Primary sclerosing cholangitis. *Lancet* 2018 ; 391 : 2547-59.**
- 53 • Boonstra K, Weersma RK, van Erpecum KJ, et al. Population-based epidemiology, malignancy risk, and outcome of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2013 ; 58 : 2045-55.**
- 54 • Rizvi S, Eaton JE, Gores GJ. Primary sclerosing cholangitis as a premalignant biliary tract disease : surveillance and management. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 2152-65.**
- 55 • Schramm C, Eaton J, Ringe KI, et al. ; MRI working group of the IPSCSG. Recommendations on the use of magnetic resonance imaging in PSC-A position statement from the International PSC Study Group. *Hepatology* 2018 ; 66 : 1675-88.**
- 56 • Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 2010 ; 51 : 660-78.**
- 57 • Lindor KD, Kowdley KV, Harrison ME. ACG Clinical Guideline: Primary sclerosing cholangitis. *Am J Gastroenterol* 2015 ; 110 : 646-59.**
- 58 • Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis. Part 2: cancer risk, prevention, and surveillance. *Gastroenterol Hepatol* 2018 ; 14 : 427-32.**