

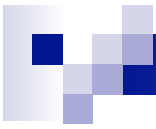
**7<sup>e</sup> RÉUNION ANNUELLE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE**

**Hôpital Cochin- Hôtel Dieu**



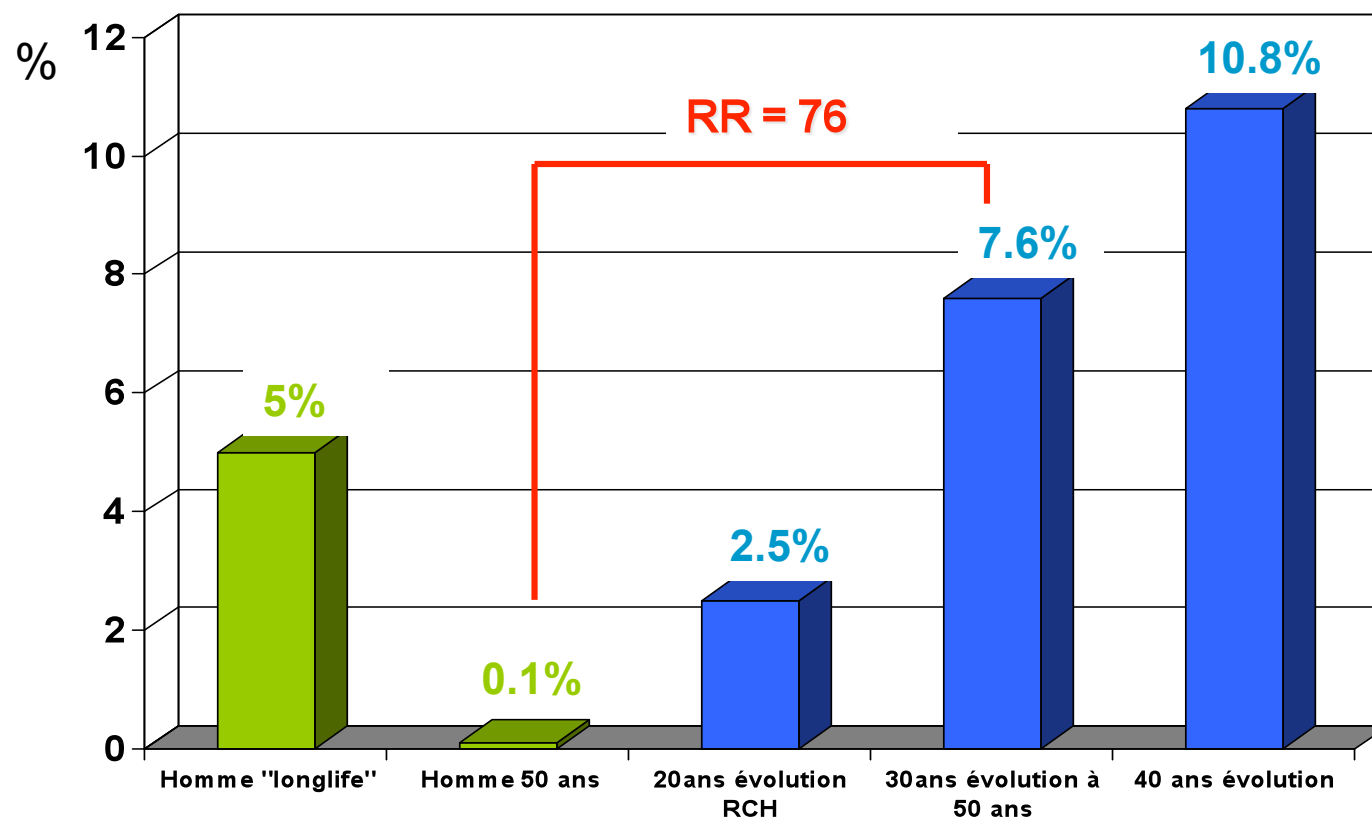
# Lésions pré-néoplasiques au cours des MICI: Dépistage endoscopique ou chimoprévention?

Dr Ariane VIENNE,  
Service de gastro-entérologie, Hôpital Cochin  
4 février 2011



**Quel est le risque de cancer  
colo-rectal dans les MICI?**

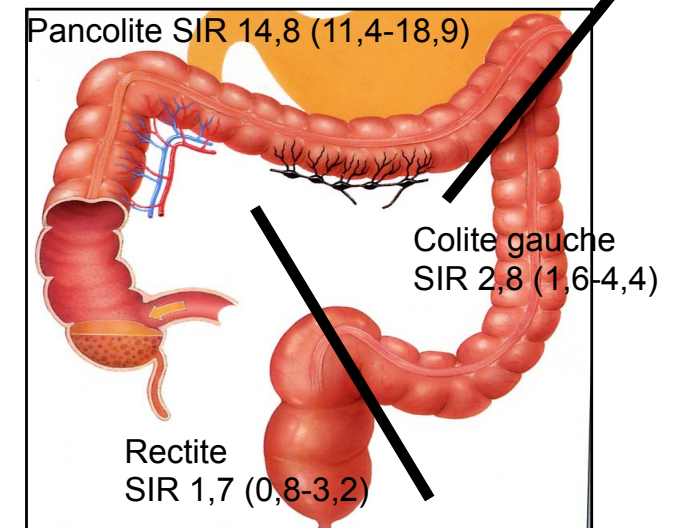
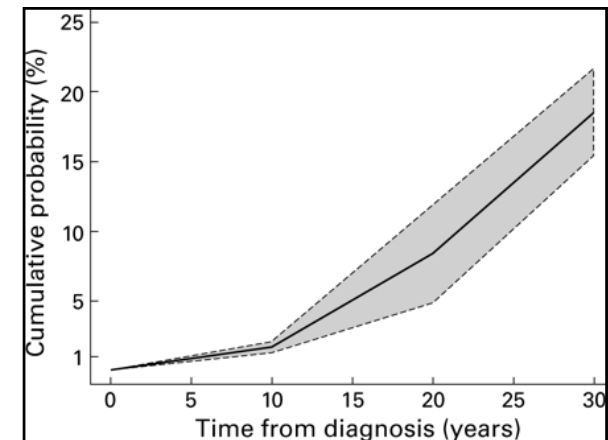
# Risque cumulé de CCR dans les MICI



# CCR et MICI : Facteurs de risque

- Durée de la maladie:
  - > 10 ans +++
- Etendue de la maladie:
  - colite étendue > angle G +++
- Activité inflammatoire chronique:
  - Séquence inflammation-dysplasie-cancer
- Cholangite sclérosante primitive
  - RR x 3-10 /RCH
- Antécédents familiaux de CCR (RR=2)
- Jeune âge au début

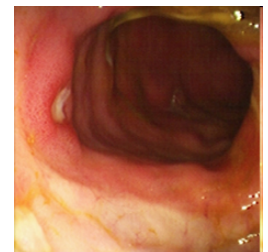
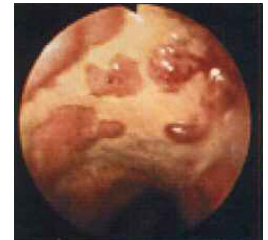
Eaden, Gut 2001



Ekblom A et al., N Engl J Med 1990

# Risque de CCR sur Crohn: idem RCH?

- CCR sur colite ancienne étendue: (*Gillen, Gut 1994*)
  - MC: RR/ pop gén: 18.2, risque cumulé CCR: 8% à 22 ans
  - RCH: RR/ pop gén: 19.2, risque cumulé CCR: 7% à 20 ans
- Importance du type d'atteinte inflammatoire colique du Crohn: (*Bergeron, AmJ Gastro 2010*)
  - Crohn pancolique sans intervalle de muqueuse saine:
    - Risque  $10.6 \pm 7.2\%$  à 25 ans
  - Crohn pancolique mais avec lésions aphtoïdes:
    - Risque  $1.5 \pm 0.9\%$  à 25 ans

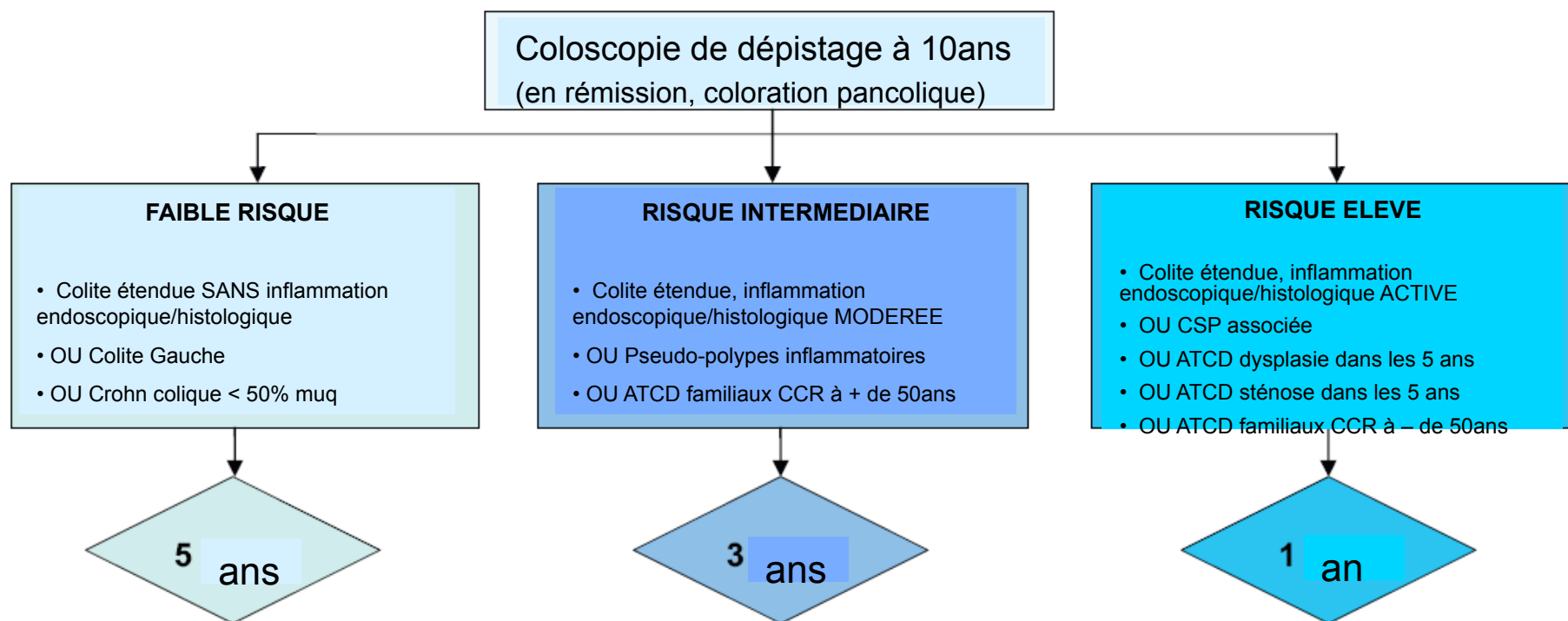




## Quelles sont les mesures efficaces de prévention du CCR dans les MICI?

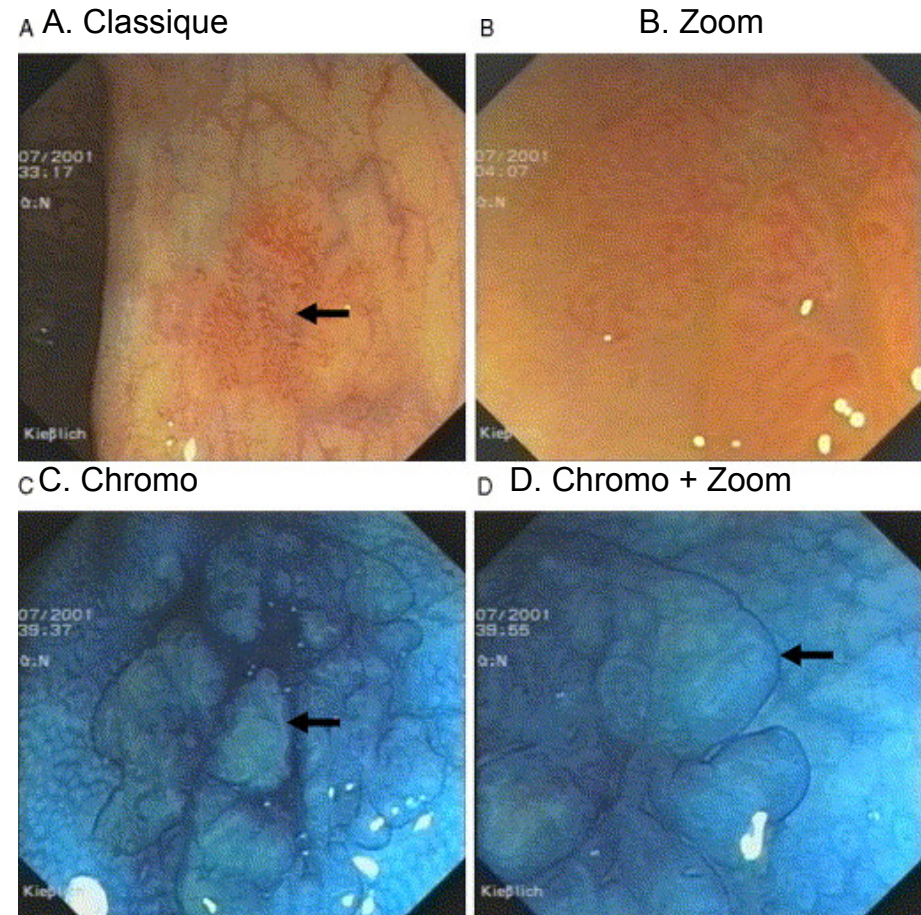
- Dépistage endoscopique
- Chémoprévention

# Recommandations internationales pour le dépistage endoscopique de la dysplasie dans les MICI



# Technique endoscopique du dépistage

- Coloscopie en période de quiescence
- Qualité de la préparation +++
- Coloration pancolique à l'indigo carmin et biopsies ciblées sur les zones anormales (grade A).
  - Si chromo-endoscopie non réalisée, biopsies 4/10cm (grade C)



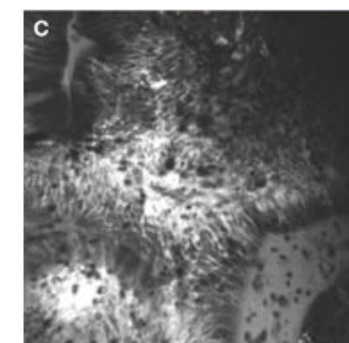
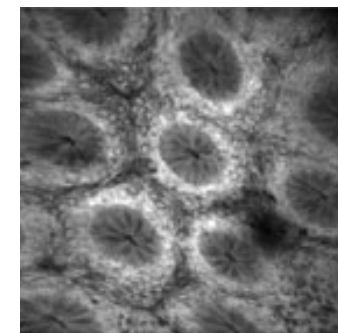
# Chromoendoscopie: optimisation biopsies

- Étude randomisée: Chromo (Bleu méthylène 0.1%) + zoom vs standard
- Biopsies ciblées + aléatoires

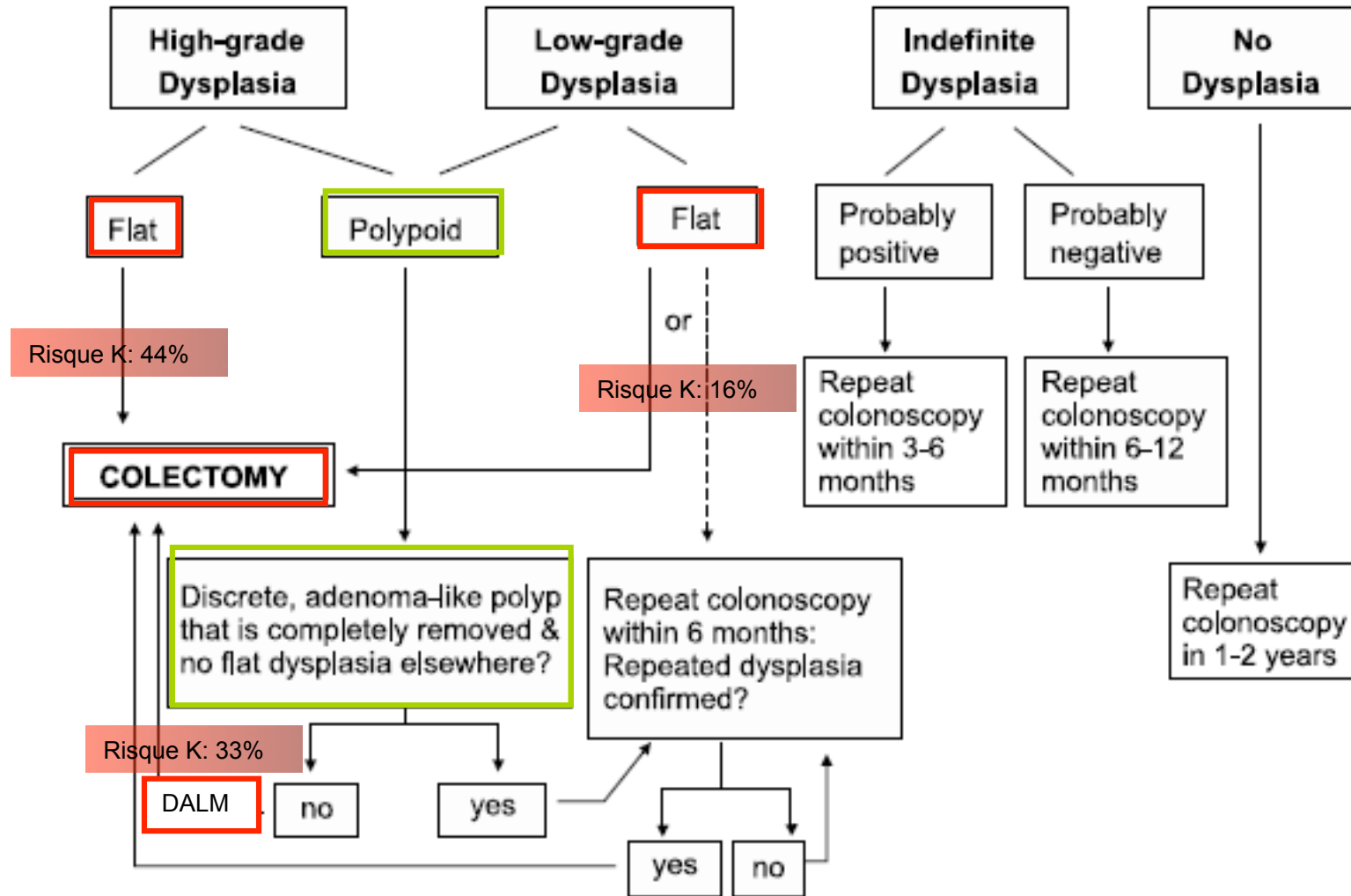
	Standard	Chromo	OR	p
N	81	84		
Durée colo	35 +/- 9.3	44 +/- 12.2		NS
Biopsies / patient	38.2	42.2		NS
Biopsies ciblées	4.3	14.2		0.044
Correlation infl macro/micro	37%	84%		<0.0001
Patients avec néoplasie	6	13		NS
Foyers dysplasie	10	32	3	0.003
DBG	8	24		
DHG	2	8		
Cancers invasifs	1	3		NS
Lésions polypoïdes	6	8		NS
Lésions planes	4	24		0.007

# Endomicroscopie : moins de biopsies?

	Standard	Chromo + micro	OR	p
N	73	80		
Durée coloscopie	31	42		0.276
Nb Biopsies / patient	42.2	21.2	0.5	0.008
Patients avec néoplasie	4	11		0.097
Foyers dysplasie	4	19	4.75	0.005
DBG	3	12		
DHG	1	7		
Lésions polypoïdes	2	3		
Lésions planes	2	16		0.002



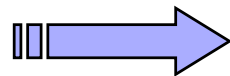
# Que faire en cas de dysplasie?



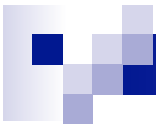
# Dépistage endoscopique: Est-ce efficace?

- Karlen, Gut 1998:
  - Etude cas témoins CCR/RCH vs RCH appariées
  - Effet protecteur du dépistage mais NS (OR:0.29 [0.06-1.31])
- Velayos, Gastroenterology 2006
  - Analyse multivariée des facteurs de risque de CCR sur RCH
  - Coloscopie de surveillance OR 0.4 [0.2-0.7]
- Lutgens, Br J Cancer 2009
  - Etude cas témoins: CCR sur MCI, surveillés vs non surveillés
  - Amélioration survie groupe surveillance
  - Par détection tumorale à stade plus précoce (biais d'anticipation?)
- = Etudes rétrospectives et arguments indirect: faible niveau de preuve

**Indication dépistage endoscopique dans les MCI:**



**Recommandations Grade B ou C**

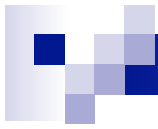


# Cout efficacité?



# Compliance au Dépistage?

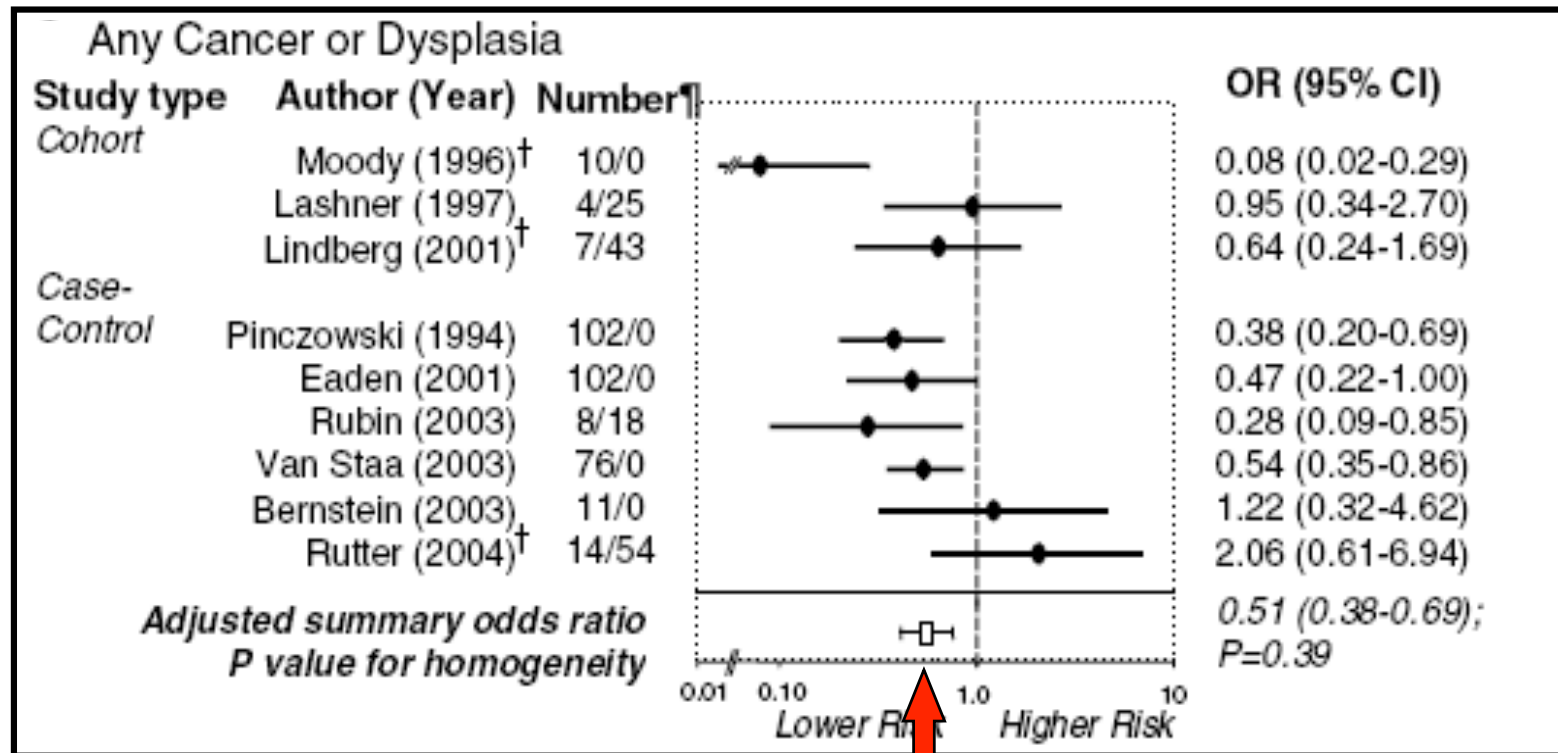
- Velayos, Gastroenterology 2010
  - Etude rétrospective
  - 771 Patients RCH > 8ans
  - % patients ayant une coloscopie de dépistage sur 2 ans?
    - 24.6% patients surveillés dans l'ensemble
    - 38.5% chez patients RCH-CSP
  
- Etude multicentrique AP-HP
  - Etude rétrospective dérivée de CESAME
  - 583 patients MICI > 7 ans suivis à l'AP-HP
  - % patients ayant une coloscopie de surveillance sur 41mois?
    - 53.5% patients surveillés dans l'ensemble
    - 47.6% Crohn vs 68.5% RCH, ( $p < 0.0001$ )
    - Chromoendoscopie 30%



# Quelles sont les mesures efficaces de prévention du CCR dans les MICI?

- Dépistage endoscopique
- Chémoprévention

# Chémoprévention par Salicylés



Mais études rétrospectives...

**OR 0.51**

(IC 0.37-0.69)

Velayos, AmJG 2005



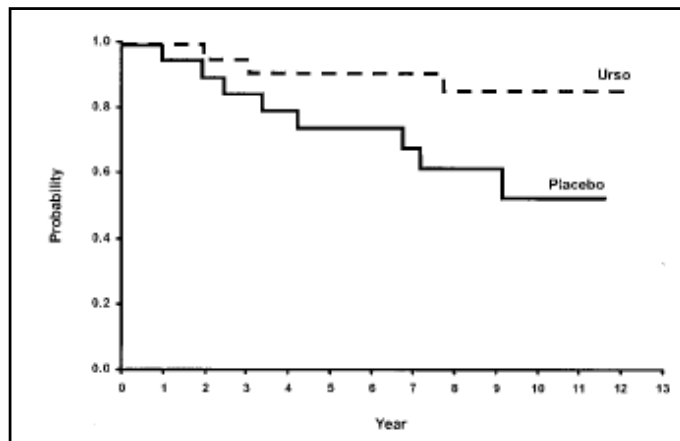
# Chémoprévention par Salicylés

## Mécanismes de prévention du CCR par salicylés:

- Cicatrisation muqueuse dans la RCH
  - ~ 32% à 8sem et 57% à 12 mois MMX vs 16% placebo) (*Sanborn, APT 2007*)
- Diminution du stress oxydatif
- Effet pro-apoptotique
  - activation des récepteurs nucléaires PPAR $\gamma$  (*Dubuquoy, Gut 2006*)
- Diminution des erreurs de réplication de l'ADN (*Gasche, APT 2004*)

# Acide urso-désoxycholique (AUDC)

- Mécanismes chémoprévention:
  - Diminution concentration colique acide deoxycholique biliaires, carcinogène
  - Modulation protéine kinase C et réduction expression phospholipase A2
  - Anti-oxydant
- Efficacité chez les patients RCH- CSP:
  - Etude prospective randomisée AUDC vs placebo (*Pardi, Gastroenterology 2003*)
  - Durée 42 mois, détection CCR sur coloscopies de surveillance



**OR 0.26 [0.06-0.92], p=0.034**

- Efficacité chez les patients MICI sans CSP?

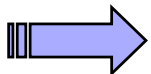
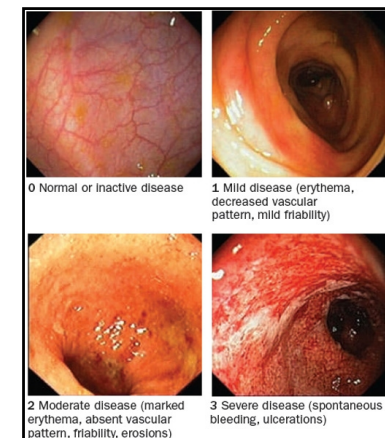
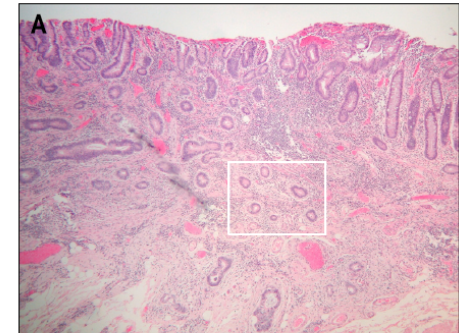


# Autres médicaments de chimoprévention: Acide folique?

- CCR sporadique:
  - Réduction du risque jusqu'à 40%(Choi, J Nutr 2000)
- Prévention du CCR sur RCH (Lashner, Gastroenterology 2007)
  - 98 patients, folates > 6 mois
  - OR 0.72 [0.28-1.23], p=0.042
  - Réponse dose dépendante:
    - 0.4mg/j: OR 0.76
    - 1mg/j: OR 0.4

# Autre mécanisme de chimoprévention: Cicatrisation muqueuse?

- Physiopathologie CCR sur MICI:
  - Séquence inflammation-dysplasie-cancer
- Risque CCR selon l'inflammation muqueuse:
  - Inflammation en cours (Rutter, Gastroenterology 2004)
    - Inflammation endoscopique: OR 2.54 [1.45-4.44],  $p = 0.001$
    - Inflammation histologique: OR 5.13 [2.36-11.14]  $p < 0.001$
  - Inflammation passée (Rutter, Gut 2004)
    - Pseudo-polypes: OR 2.29 [1.28-4.11],  $p = 0.005$
    - Sténose: OR 4.62 [1.03-20.8],  $p = 0.05$
  - Aspect endoscopique normal (Rutter, Gut 2004)
    - Risque CCR à 5 ans = population générale



**Cicatrisation muqueuse pour réduire le risque CCR?**

# Chémoprévention par Azathioprine?

## ■ Efficacité débattue:

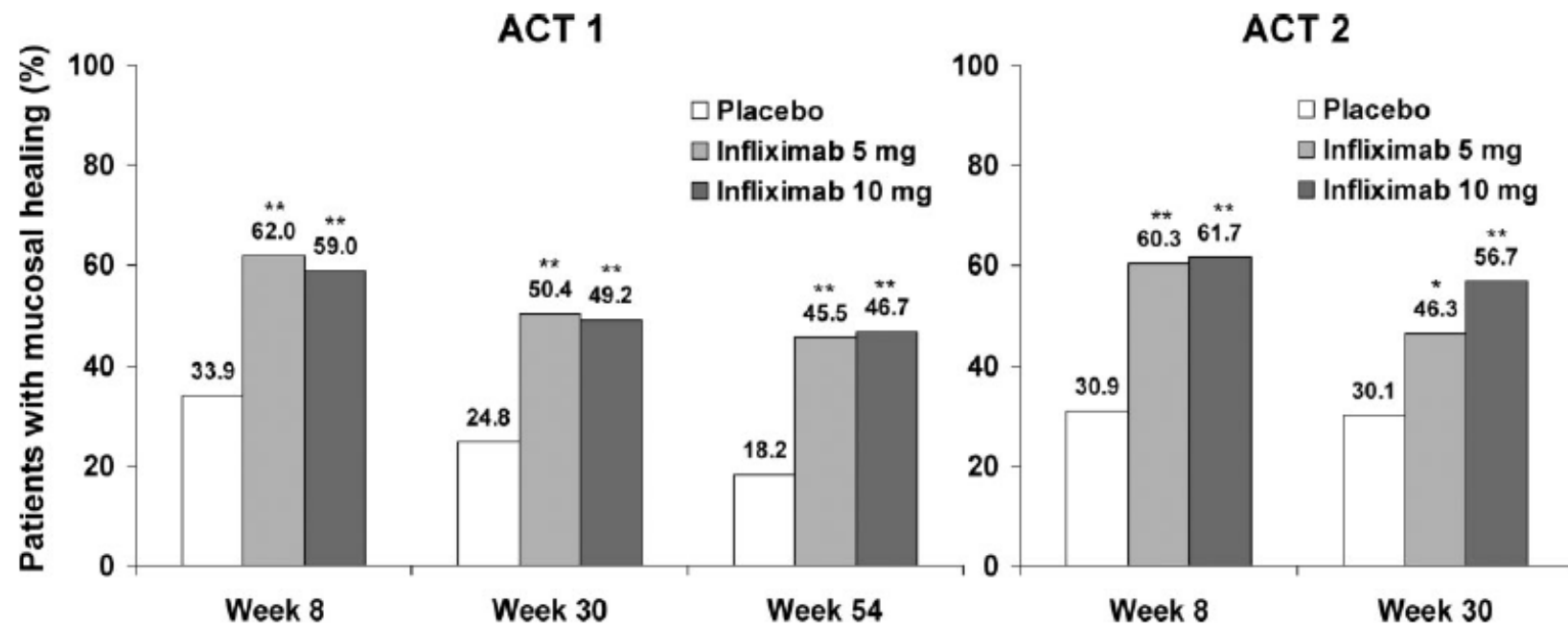
- Effet neutre? (*Fraser, APT 2002*)
- Réduction du risque de CCR? (*CESAME*)

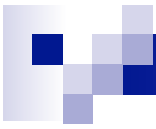
Multivariée FDR adénomes avancés dans les colites anciennes étendues (n=2841)

	HR	95% CI	
Exposition aux thiopurines	0.28	[0.09-0.89]	p=0.03
Sexe masculin	1.64	[0.77–3.47]	NS
Age (par an)	1.02	[0.99-1.05]	NS
Crohn (vs. RCH+IBDU)	1.00	[0.44-2.34]	NS

*Beaugerie, Journal of Crohn's and Colitis 2009*

# Cicatrisation muqueuse sous anti-TNF... = chemoprévention?

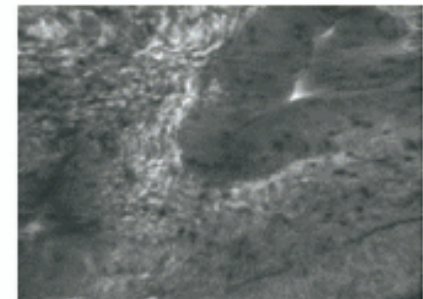
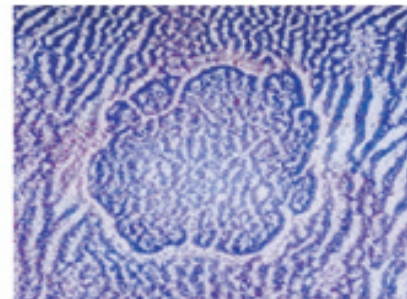
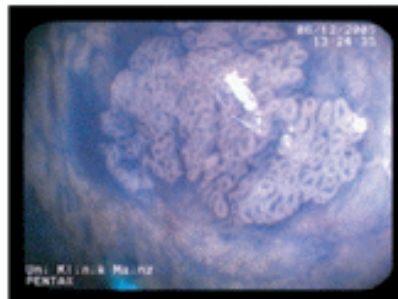




# Conclusions

# Le dépistage endoscopique en pratique...

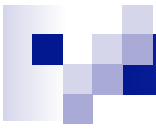
- Compliance à améliorer:
  - Meilleure information sur le risque de CCR
  - Mieux cibler les patients pour une meilleure acceptabilité?
    - Surveillance étroite:
      - RCH et Crohn pancoliques sans intervalle de muqueuse saine
      - FDR: CSP, inflammation active, pseudo-polypes, sténoses
    - Surveillance plus espacée si colon d'aspect normal: coloscopie tous les 5 ans
- En période de quiescence, avec une bonne préparation
- Chromoendoscopie avec biopsies ciblées plutôt que biopsies étagées





# Chemoprévention

- Chémoprévention validée, à proposer à tous les patients à risque:
  - 5ASA au long cours
  - AUDC si CSP associée
  
- Diminution possible du risque de CCR dans les MICI à l'avenir, grâce aux traitements visant la cicatrisation muqueuse?
  - En amont de la séquence « inflammation-dysplasie-cancer »
  - AZA? Anti-TNF?



# Prévention du CCR dans les MICI:

Dépistage endoscopique ou  
chémoprévention?

....

Les 2!