

7^è RÉUNION ANNUELLE DE PATHOLOGIE DIGESTIVE

Hôpital Cochin- Hôtel Dieu

Groupe d'hôpitaux Paris Centre



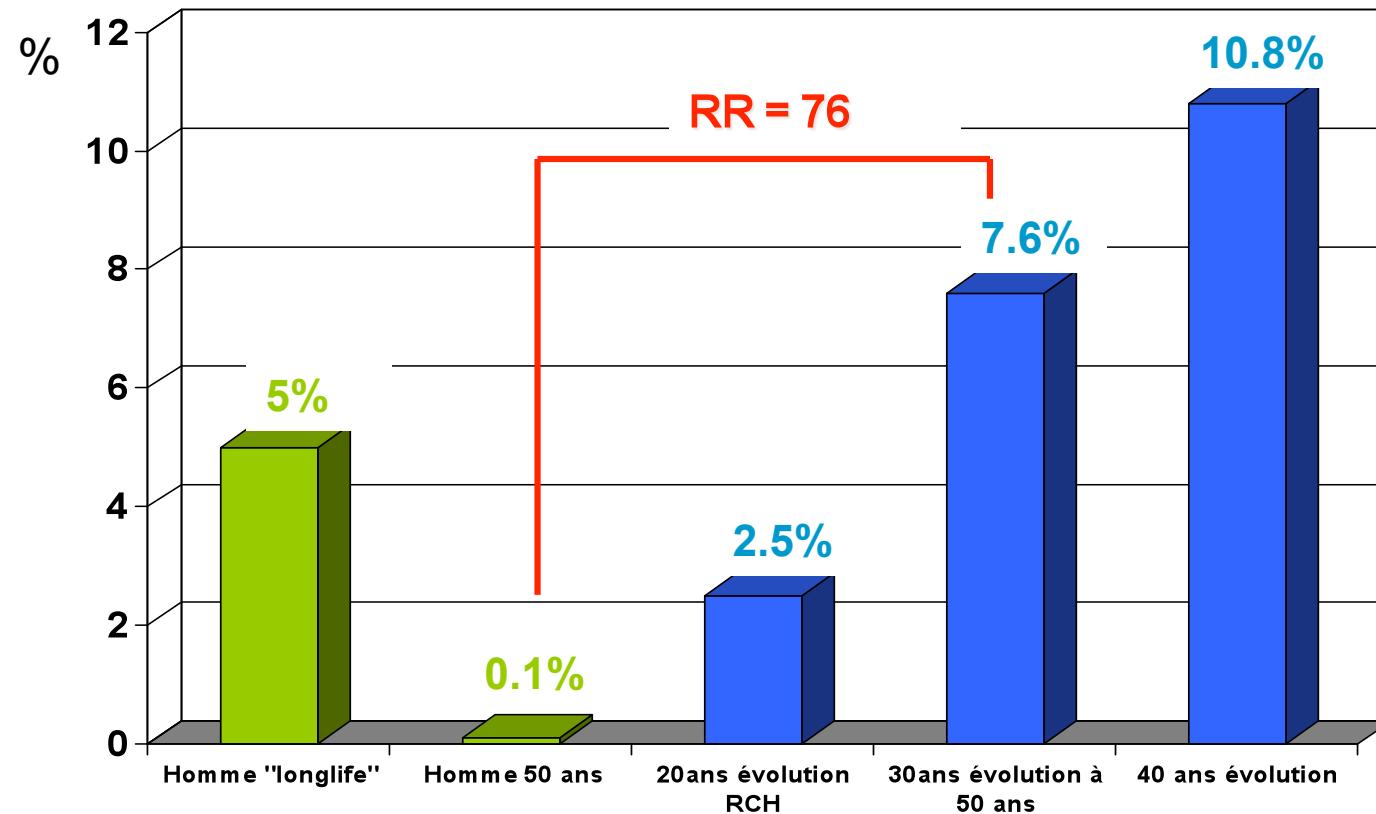
Lésions pré-néoplasiques au cours des MICI: Dépistage endoscopique ou chémoprévention?

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



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

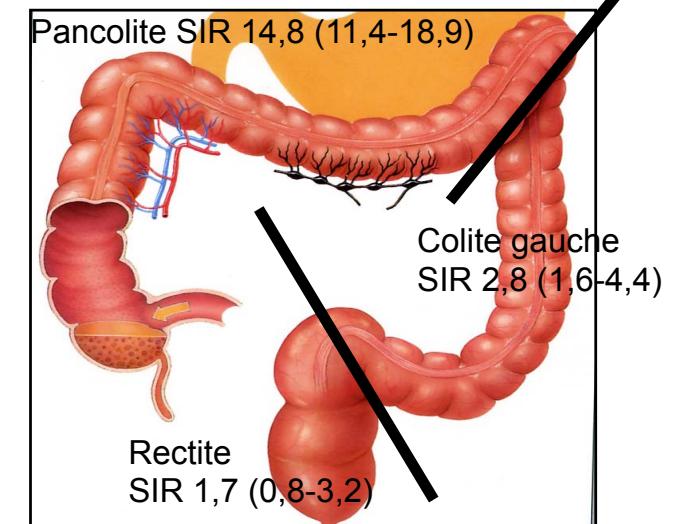
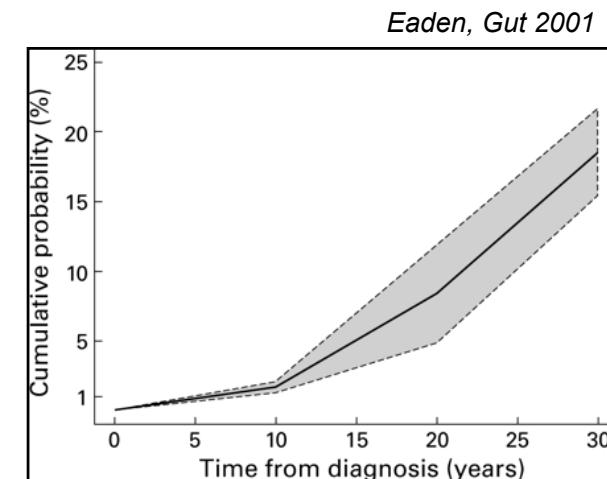
Risque cumulé de CCR dans les MICI



Bouvier, Rapport collectif « Incidence et mortalité par cancer en France 1978-2000 », 2003
Rutter, Gastroenterology 2006

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



Ekbom A et al., N Engl J Med 1990

Risque de CCR sur Crohn: idem RCH?

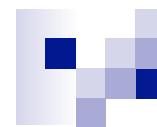
■ CCR sur colite ancienne étendue: (*Gillen, Gut 1994*)

- 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

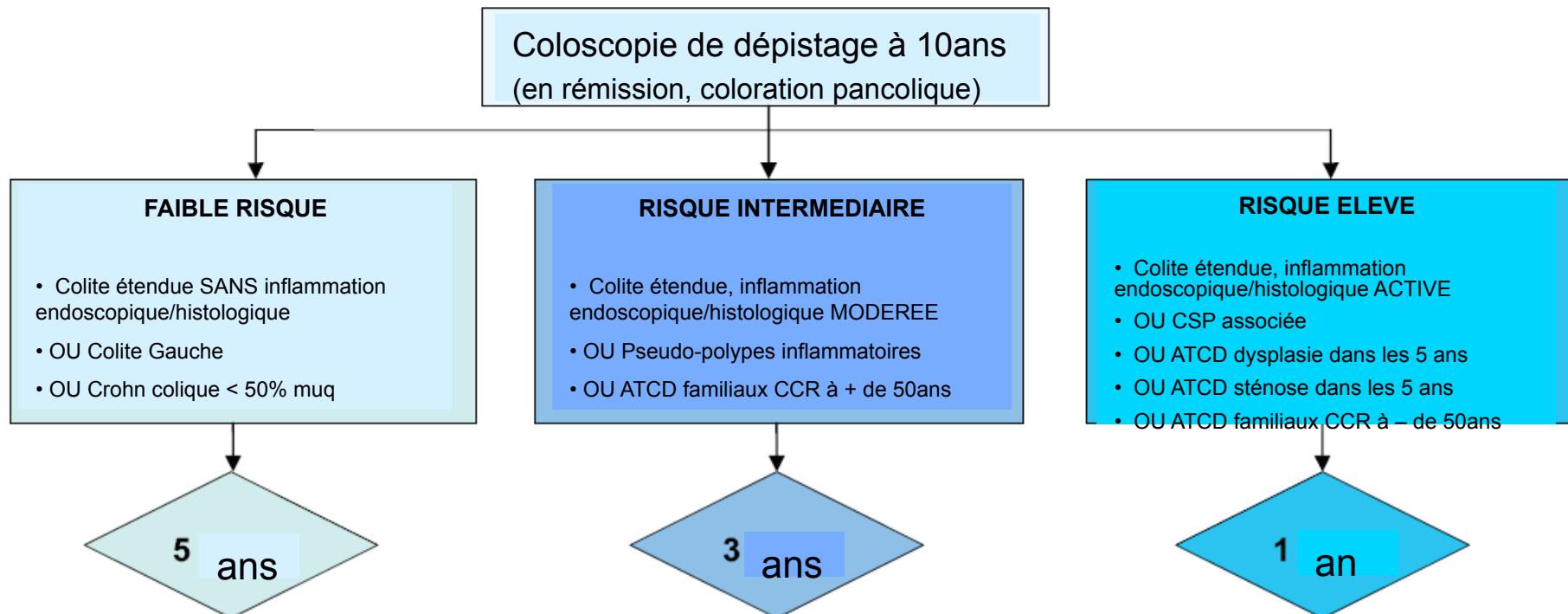




Quelles sont les mesures efficaces de prévention du CCR dans les MICI?

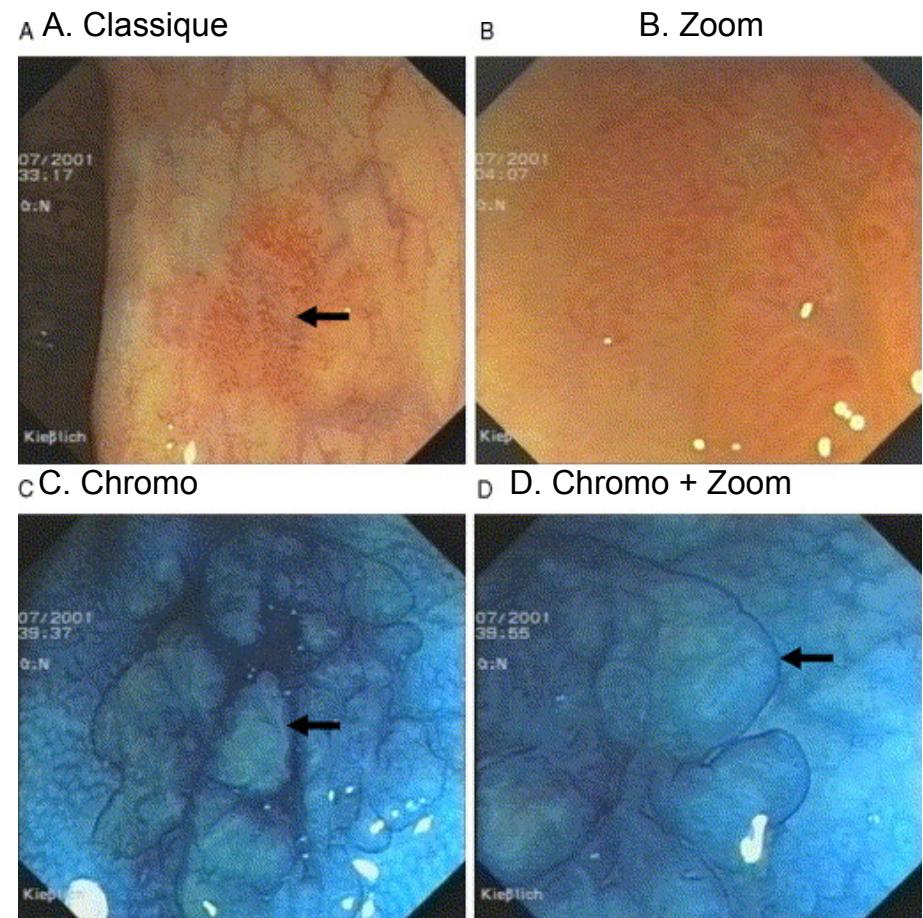
- Dépistage endoscopique
- Chémoprévention

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)



Kiesslich, Gastroenterology 2003

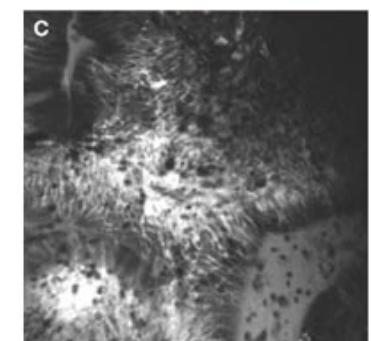
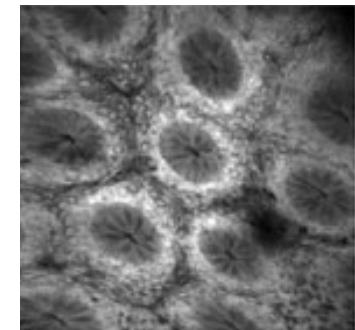
Chromoendoscopie: optimisation biopsies

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

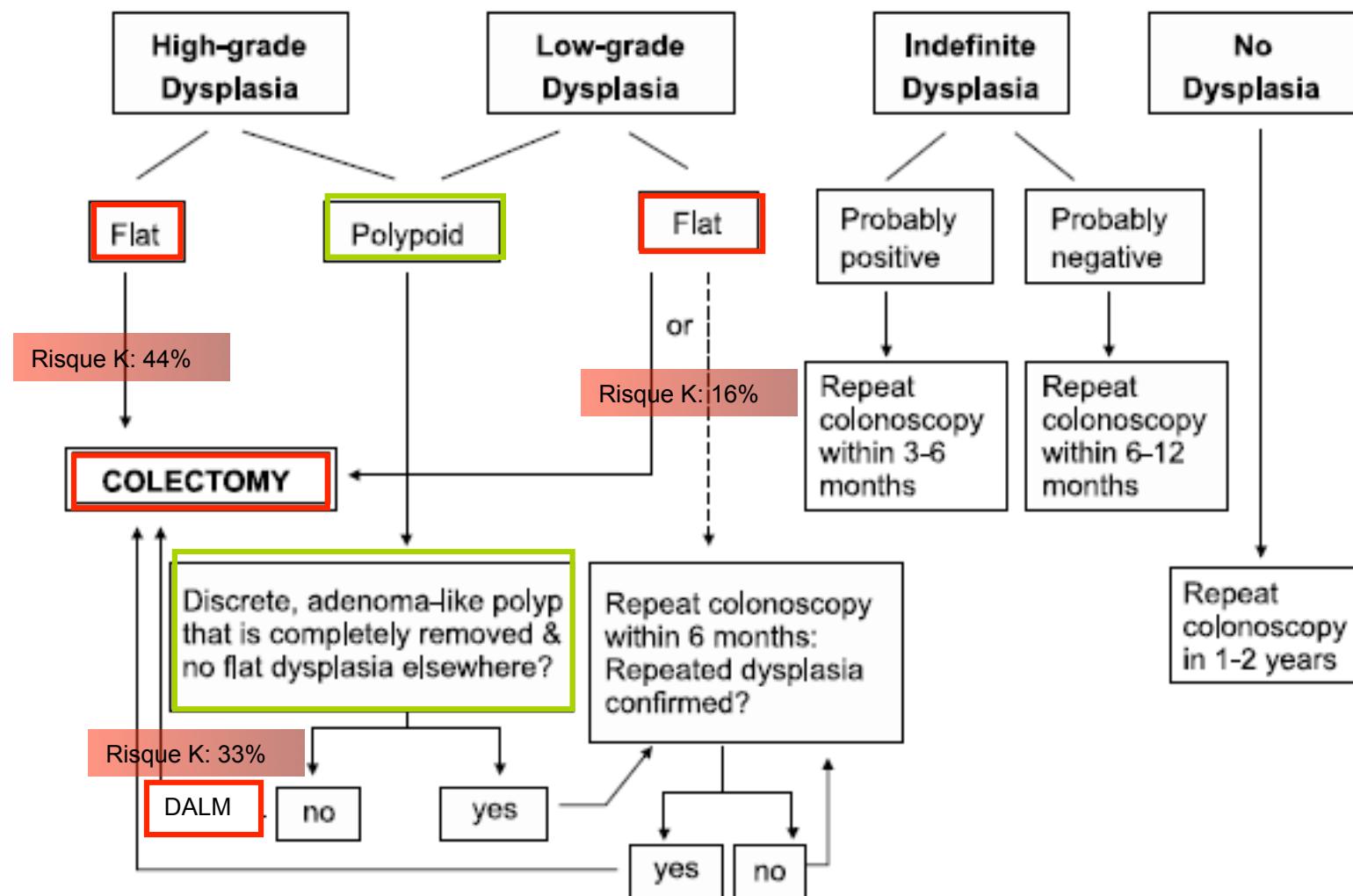
	Standard	Chromo	OR	p
N	81	84		
Durée colo	35 +/- 9.3	44 +/- 12.2		NS
Biopsies / patient	38.2	42.2		NS
Biopsies ciblées	4.3	14.2		0.044
Correlation infl macro/micro	37%	84%		<0.0001
Patients avec néoplasie	6	13		NS
Foyers dysplasie	10	32	3	0.003
DBG	8	24		
DHG	2	8		
Cancers invasifs	1	3		NS
Lésions polypoïdes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



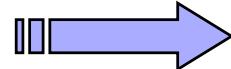
Que faire en cas de dysplasie?



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 MICI, 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 MICI:



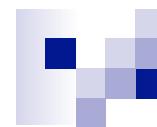
Recommandations Grade B ou C



Cout efficacité?

Compliance au Dépistage?

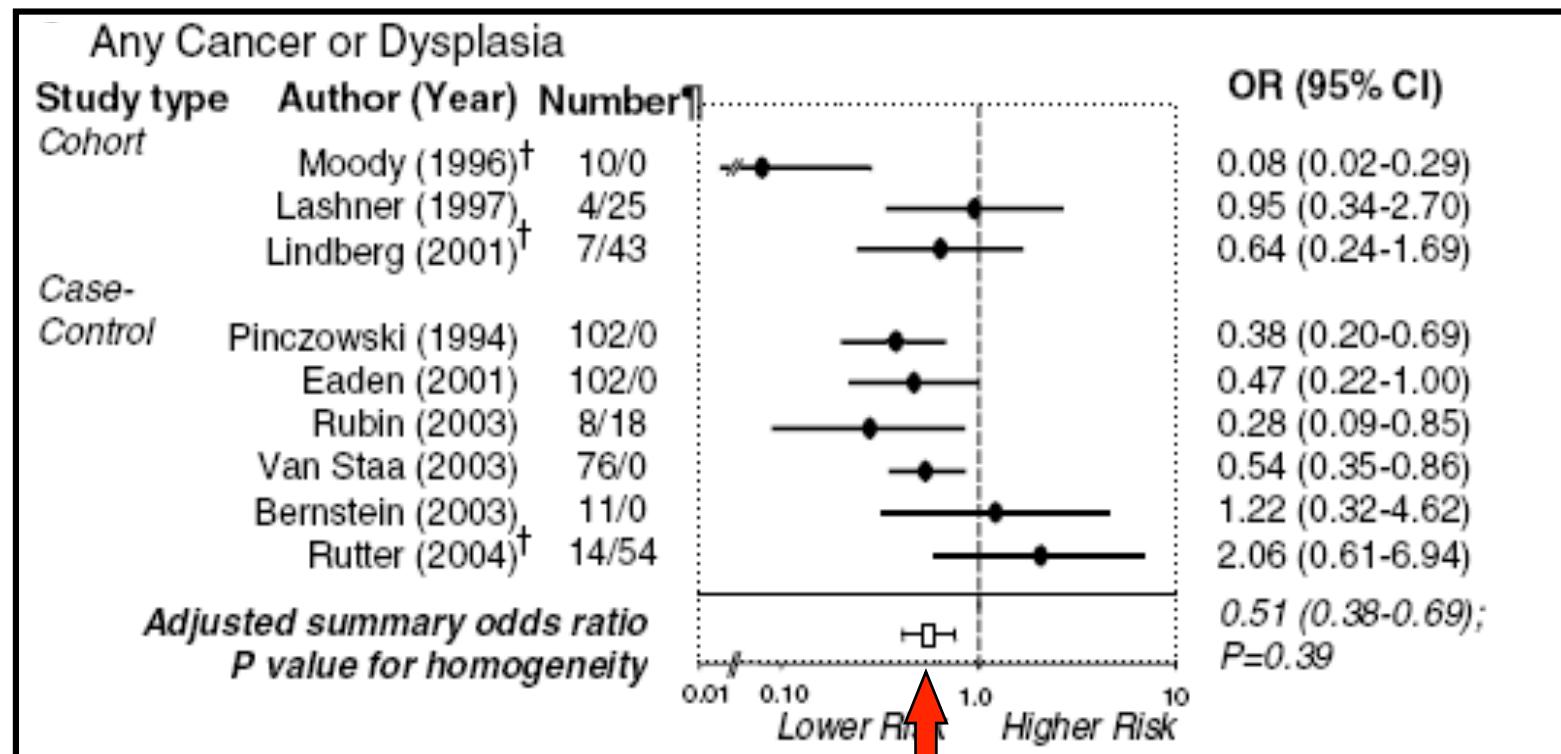
- Velayos, Gastroenterology 2010
 - Etude rétrospective
 - 771 Patients RCH > 8ans
 - % patients ayant une coloscopie de dépistage sur 2 ans?
 - 24.6% patients surveillés dans l'ensemble
 - 38.5% chez patients RCH-CSP
- Etude multicentrique AP-HP
 - Etude rétrospective dérivée de CESAME
 - 583 patients 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

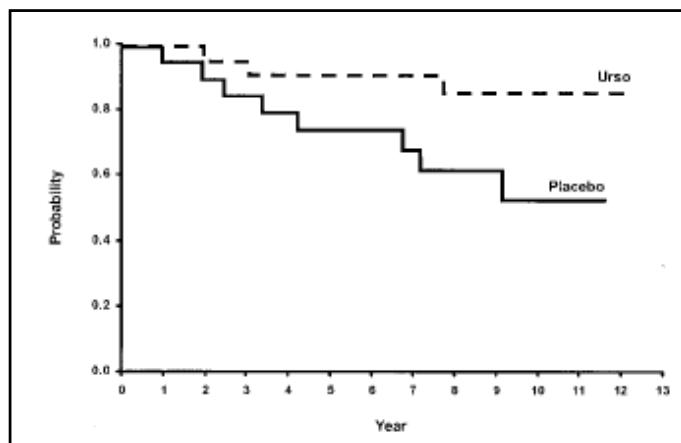
Chémoprévention par Salicylés

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 γ (*Dubuquoy, Gut 2006*)
- Diminution des erreurs de réPLICATION de l'ADN (*Gasche, APT 2004*)

Acide ursodeoxycholique (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

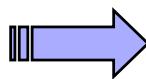
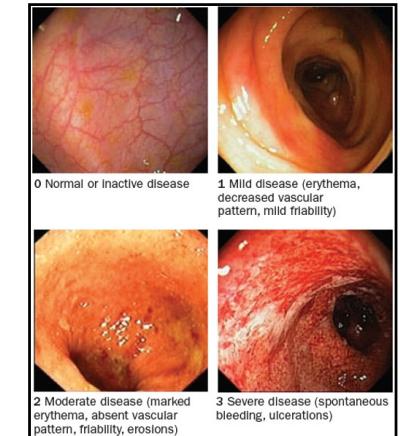
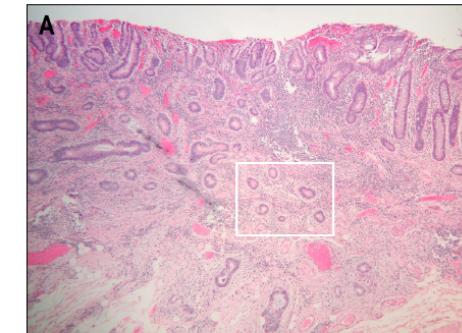
- Efficacité chez les patients MCI sans CSP?

Autres médicaments de chémoprévention: 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 chémoprévention: 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:

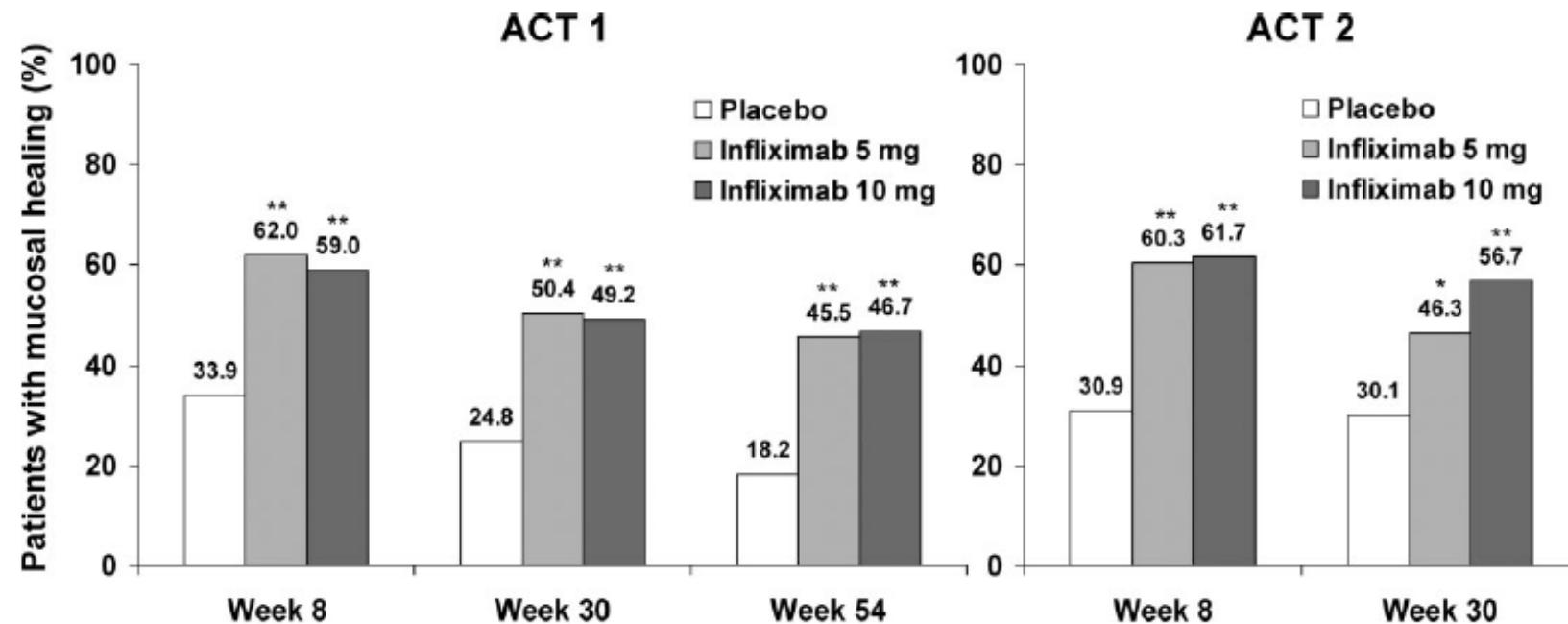
- Effet neutre? (Fraser, APT 2002)
- Réduction du risque de CCR? (CESAME)

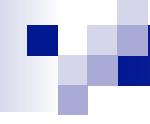
Multivariée FDR adénomes avancés dans les colites anciennes étendues (n=2841)

	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?

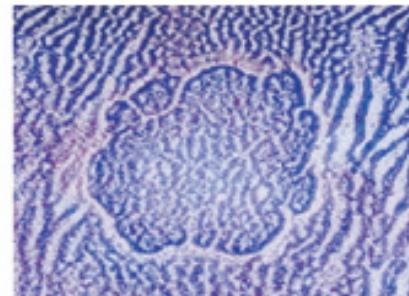


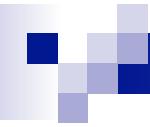


Conclusions

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!