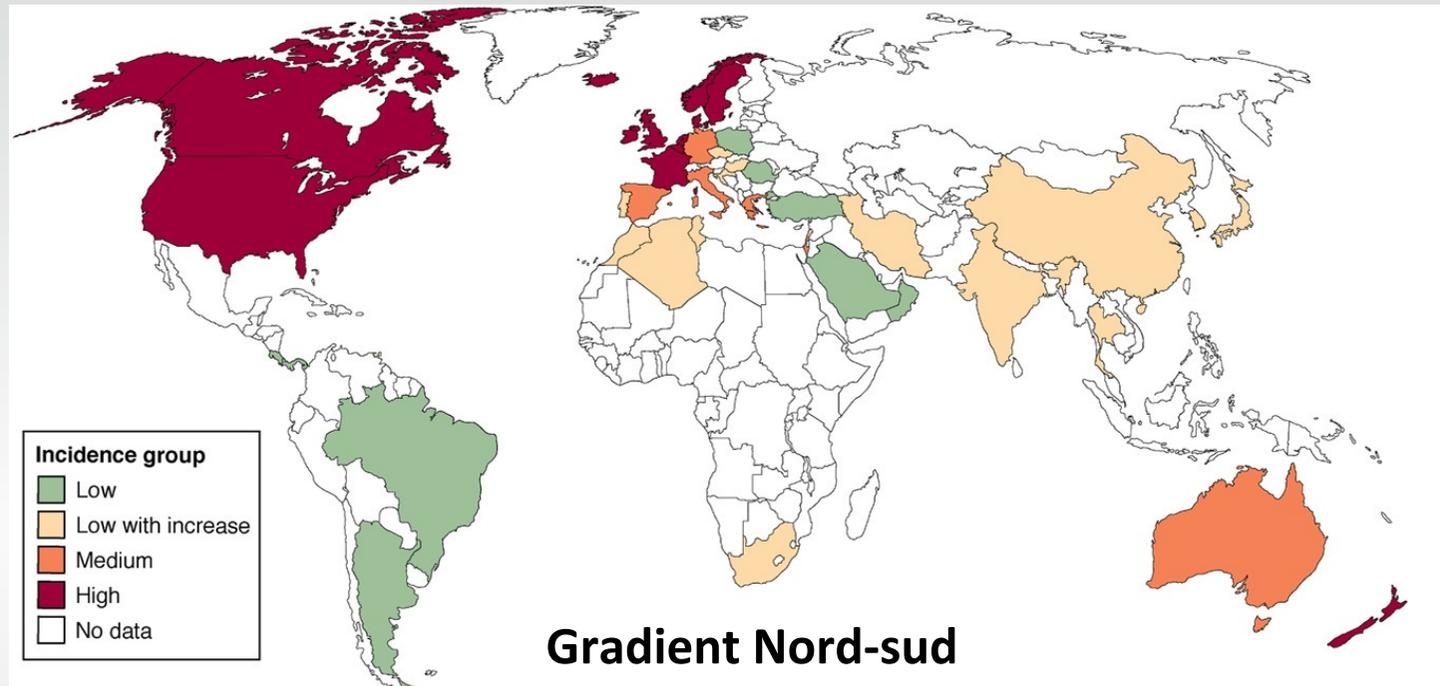


‘Côlon’ et CSP

Philippe Seksik
Service de Gastro-entérologie
Hôpital Saint-Antoine
Paris



MICI



Gradient Nord-sud

Incidence annuelle

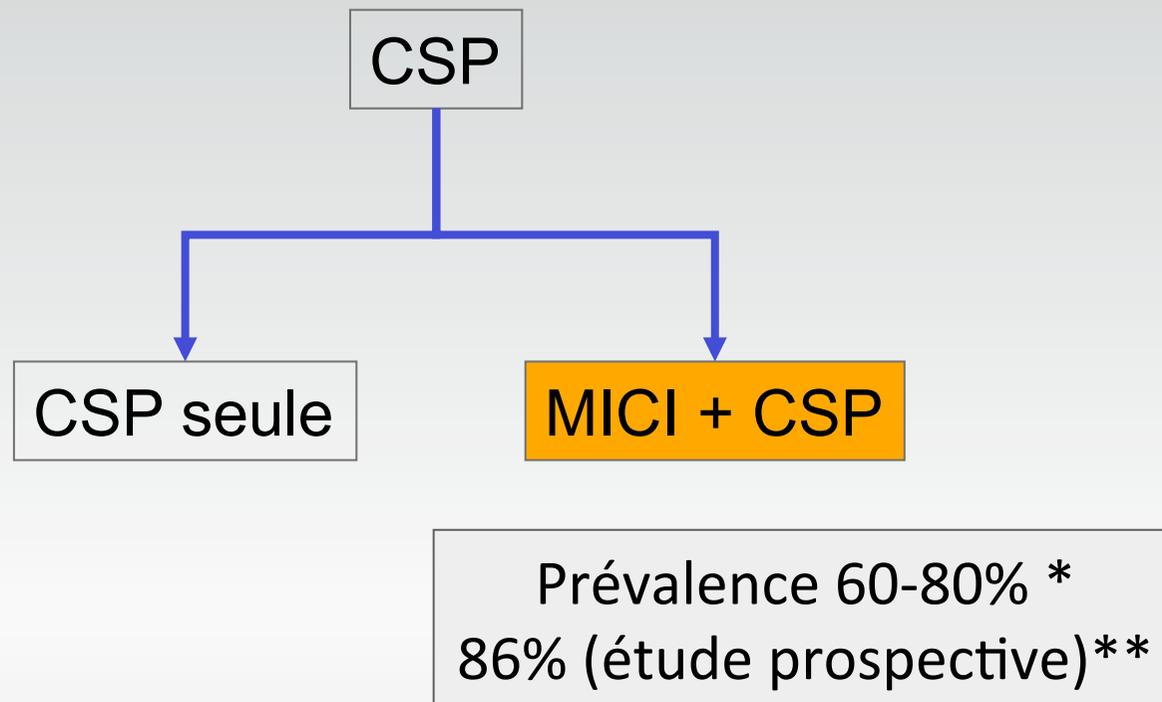
rouge : $> 10/10^5$ orange: $5-10/10^5$ vert : $< 4/10^5$ jaune : faible incidence ¹

Prévalence cumulée 1 / 1000 (Europe)

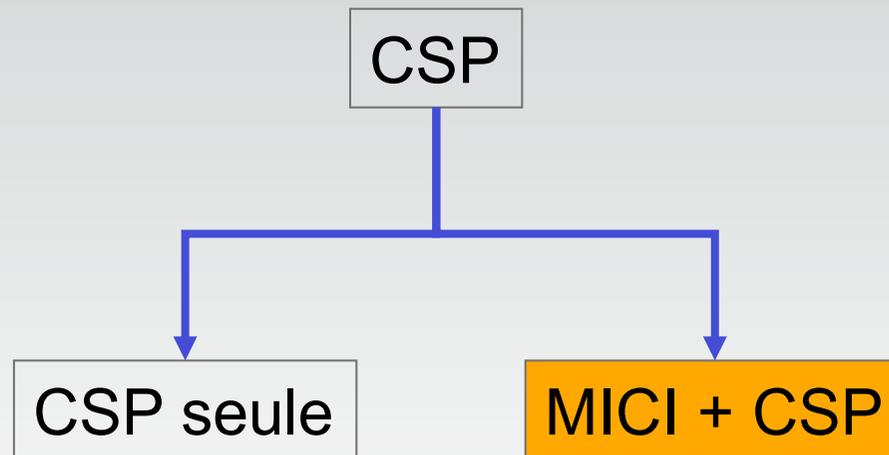
Prévalence CSP au cours des MICI : 2-7,5% ²

¹ Cosnes et al. Gastro 2011

² Loftus EV et al. Gut 2005



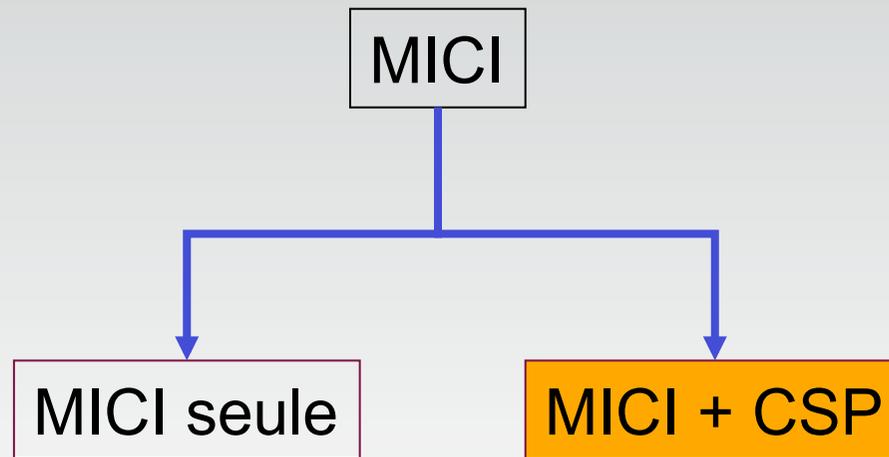
- ** *Jorgensen et al. IBD 2011*
- * *Garioud et al. EJGH 2010*
- * *Loftus EV et al. Gut 2005*
- * *Schrumpf Best Pract Res Clin Gastrol 2001*
- * *Loftus EV et al. IBD 1997*
- * *Penna C al. Gut 1996*

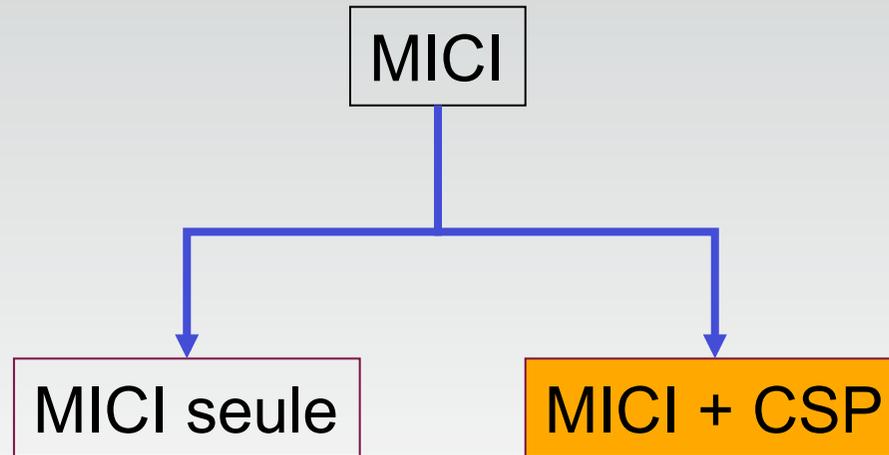


Prévalence 60-80% *
86% (étude prospective)**

‘Le côlon’ = préoccupation
‘courante’

- ** *Jorgensen et al. IBD 2011*
- * *Garioud et al. EJGH 2010*
- * *Loftus EV et al. Gut 2005*
- * *Schrumpf Best Pract Res Clin Gastrol 2001*
- * *Loftus EV et al. IBD 1997*
- * *Penna C al. Gut 1996*





- Phénotype
- Histoire naturelle (activité)
- Risque néoplasique
- Influence des traitements (THO)



➤ Phénotype

- Histoire naturelle (activité)
- Risque néoplasique
- Influence des traitements (THO)

Type de MICI

la MICI du 3^{ème} type ?

Diagnostic de MICI précède celui de CSP (> 50%)+++

Caractéristiques mal connues :

- Prévalence élevée des pancolites ¹
- Iléite de reflux ¹
- Épargne rectale ¹
- Risque élevé de pochite ²

1: Loftus EV, *et al. Gut* 2005

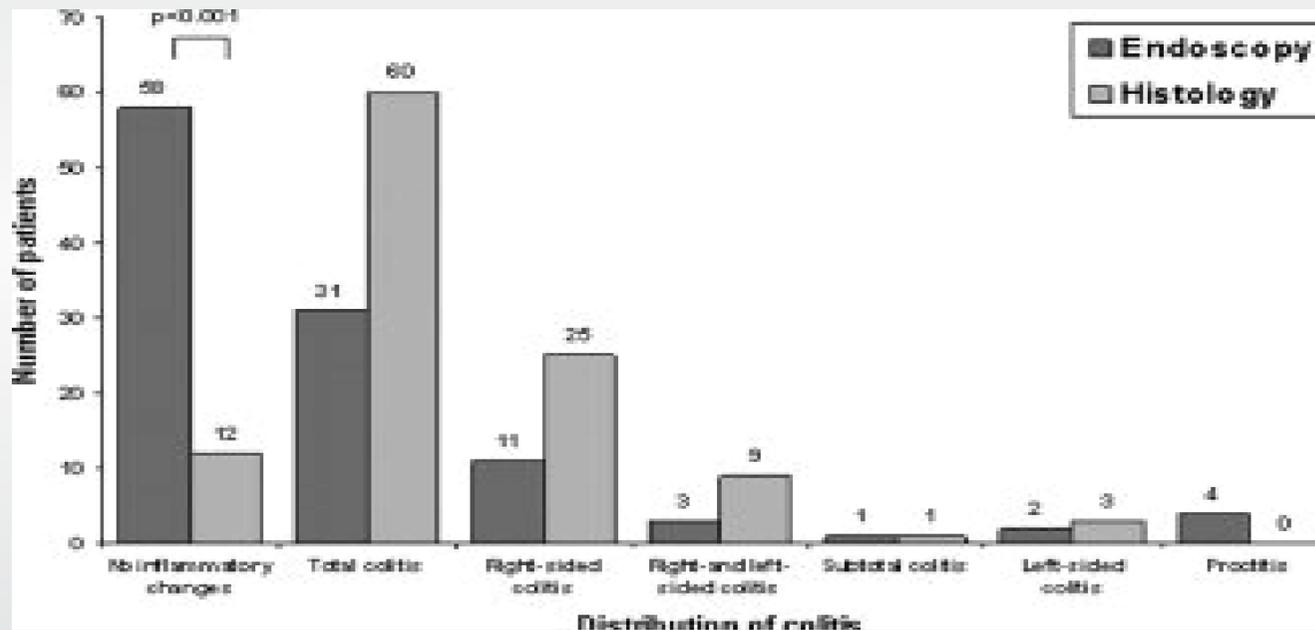
2: Penna C *et al. Gut* 1996

Caractéristiques cliniques

	MICI-CSP	MICI seule	p
	n = 75	n = 150	
Sexe (H/F)	1,14	1,14	ns
Age de début de la MICI (ans)	27,8 (±14)	28,5 (±14)	ns
Durée de suivi de la MICI (mois)	172 (±133)	132 (±123)	0,025
Topographie cumulée de la MICI			
Atteinte pancolique	50 (66,2%)	91 (60,7%)	ns
Atteinte rectale	59 (79,7%)	130 (86,7%)	ns
Atteinte iléale	14 (18,7%)	36 (24%)	ns
Atteinte extra-digestive	22 (29,3%)	39 (26%)	ns
Diagnostic final			
MC	21 (28%)	62 (41,3%)	0,05
RCH	42 (56%)	80 (53,3%)	ns
Colite indéterminée	1 (1,3%)	3 (2%)	ns
Colite inclassée	11 (14,7%)	5 (3,3%)	0,002
Tabagisme au diagnostic	4 (5,3%)	45 (30%)	<10⁻⁴
Appendicectomie	9 (12,7%)	30 (20,3%)	ns

Type de MICI

Etude endoscopique & histologique (n=110 MICI- CSP)



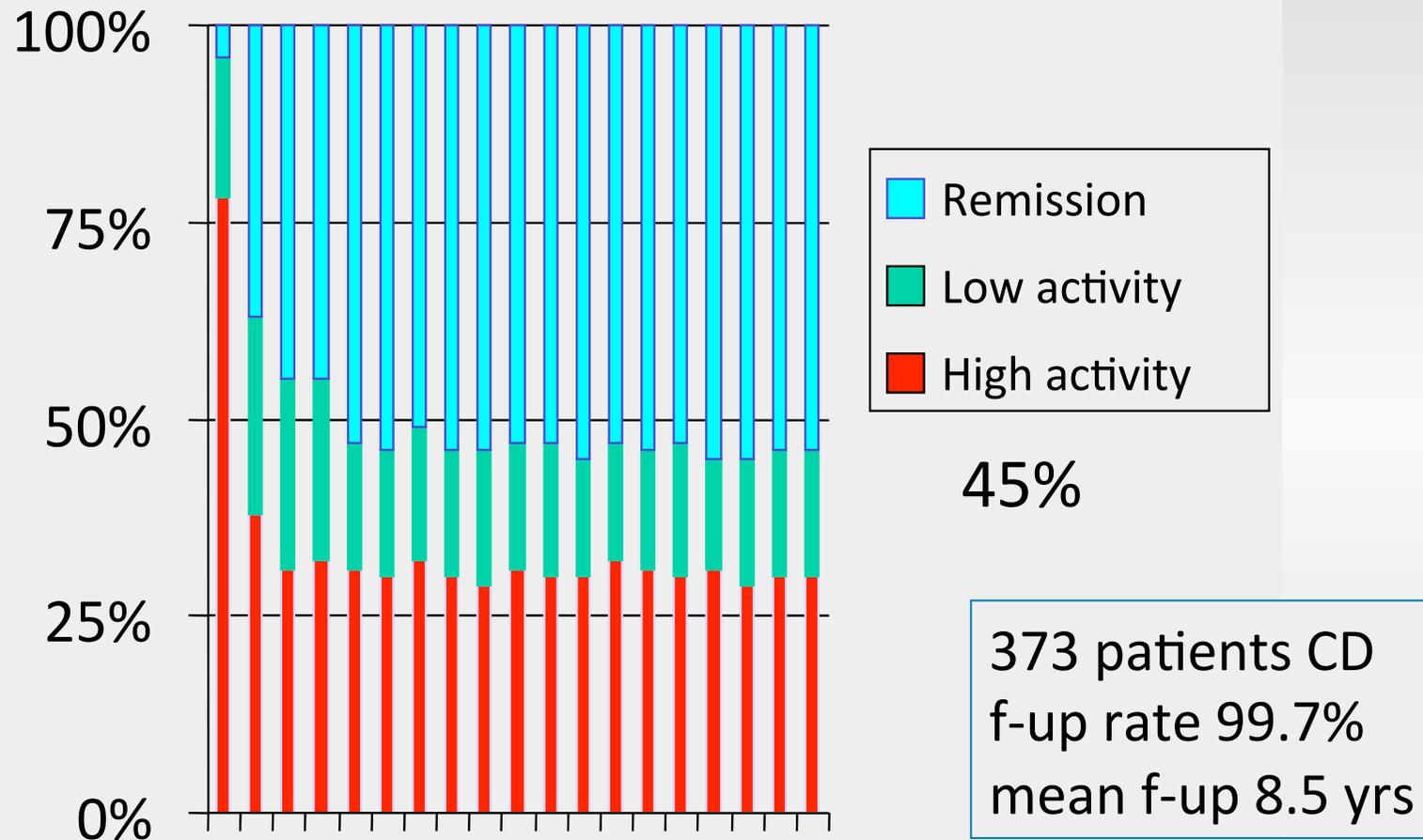
Jorgensen et al. IBD 2011



- Phénotype
- **Histoire naturelle (activité)**
- Risque néoplasique
- Influence des traitements (THO)

Maladie de Crohn

Activité année par année



Munkolm et al *Scand J Gastroenterol* 1995

Sévérité de la MICI

Activité	MICI-CSP	MICI seule	p	OR
Année d'activité (patient-année)	27%	47,5%	$<10^{-4}$	0,41 [0,32-0,52]
Année avec hospitalisation (patient-année)	5,7%	12,2%	$<10^{-4}$	0,43 [0,28-0,68]

Sévérité de la MICI

Activité	MICI-CSP	MICI seule	p	OR
Année d'activité (patient-année)	27%	47,5%	$<10^{-4}$	0,41 [0,32-0,52]
Année avec hospitalisation (patient-année)	5,7%	12,2%	$<10^{-4}$	0,43 [0,28-0,68]

MICI-CSP moins 'active'

Sévérité de la MICI

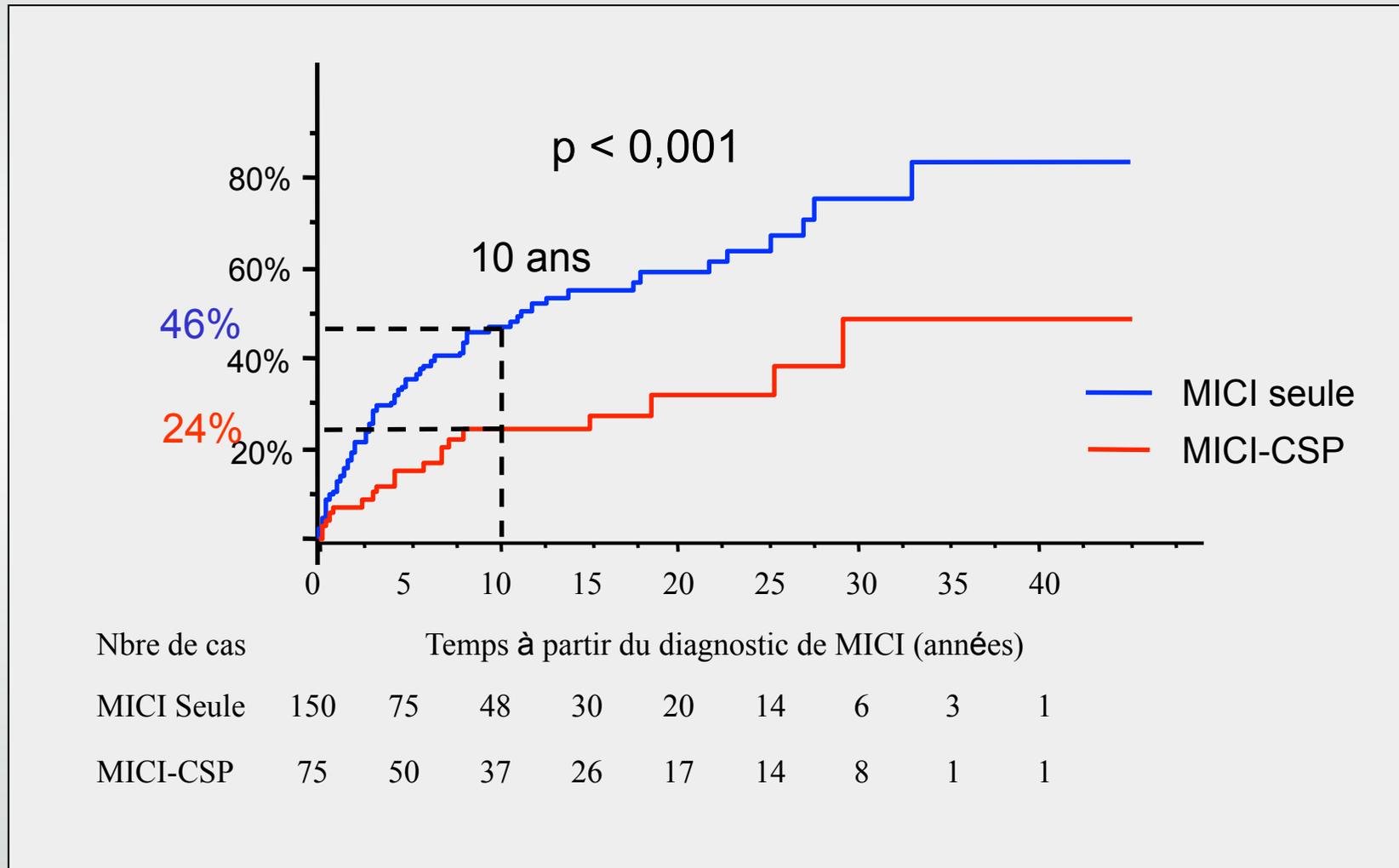
Traitement Médical	MICI-CSP	MICI seule	p	OR
Traitement sans corticoïdes ni immunosuppresseurs	51,4%	14,7%	$<10^{-4}$	6,14 [3,08-12,3]
Traitement par immunosuppresseurs	27%	47,3%	0,004	0,41 [0,21-0,79]

Sévérité de la MICI

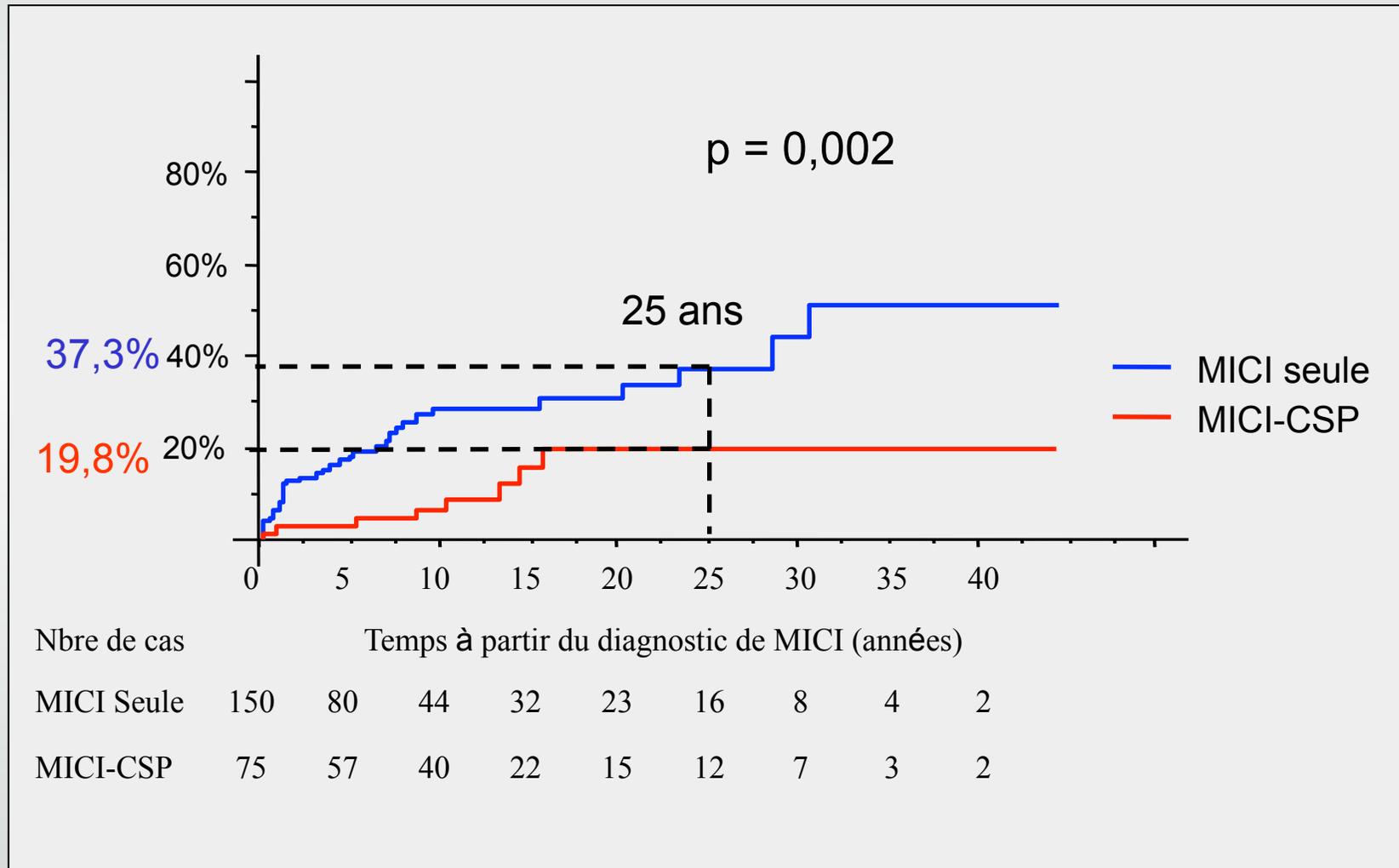
Traitement Médical	MICI-CSP	MICI seule	p	OR
Traitement sans corticoïdes ni immunosuppresseurs	51,4%	14,7%	<10 ⁻⁴	6,14 [3,08-12,3]
Traitement par immunosuppresseurs	27%	47,3%	0,004	0,41 [0,21-0,79]

MICI-CSP moindre recours aux IS

Incidence cumulée de la prise d'immunosuppresseurs



Incidence cumulée des colectomies totales et subtotaies





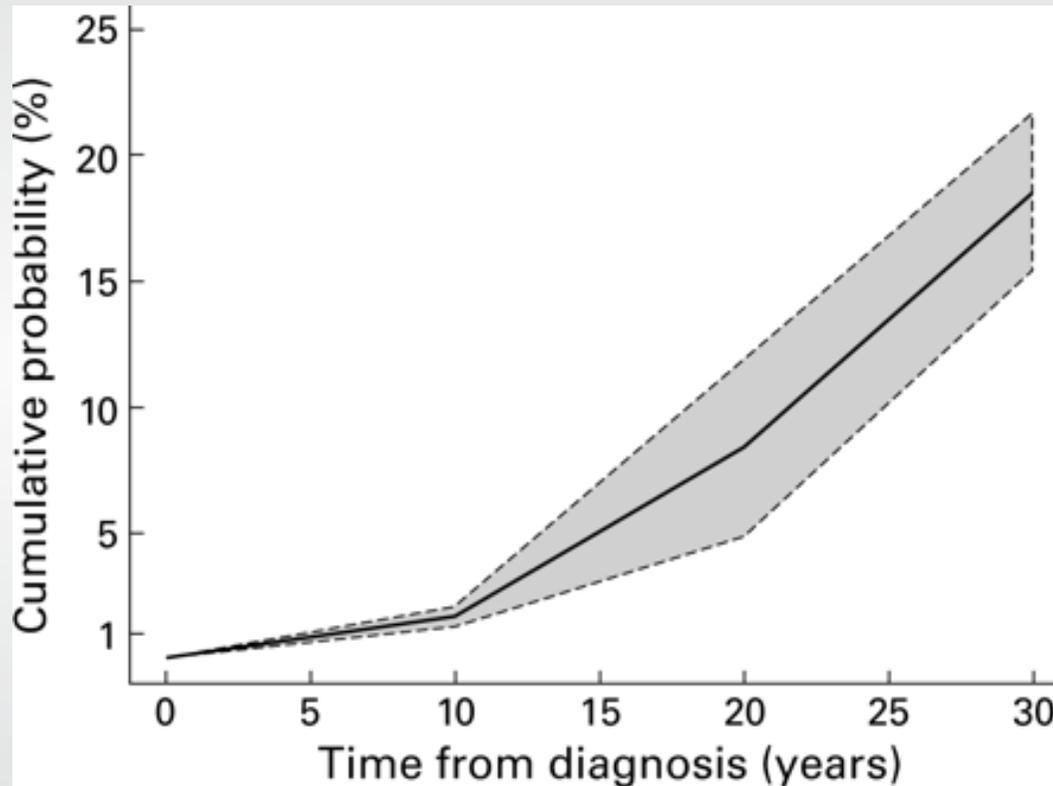
- Phénotype
- Histoire naturelle (activité)
- **Risque néoplasique**
- Influence des traitements

CCR et RCH

Facteurs qui augmentent le risque

- Durée de la maladie
- Etendue de la maladie
- Cholangite sclérosante primitive (RR x 3-10 /RCH)
- Activité inflammatoire chronique
- Antécédents familiaux de CCR (RR=2)
- Jeune âge au début

Risque cumulé de CCR au cours de la RCH



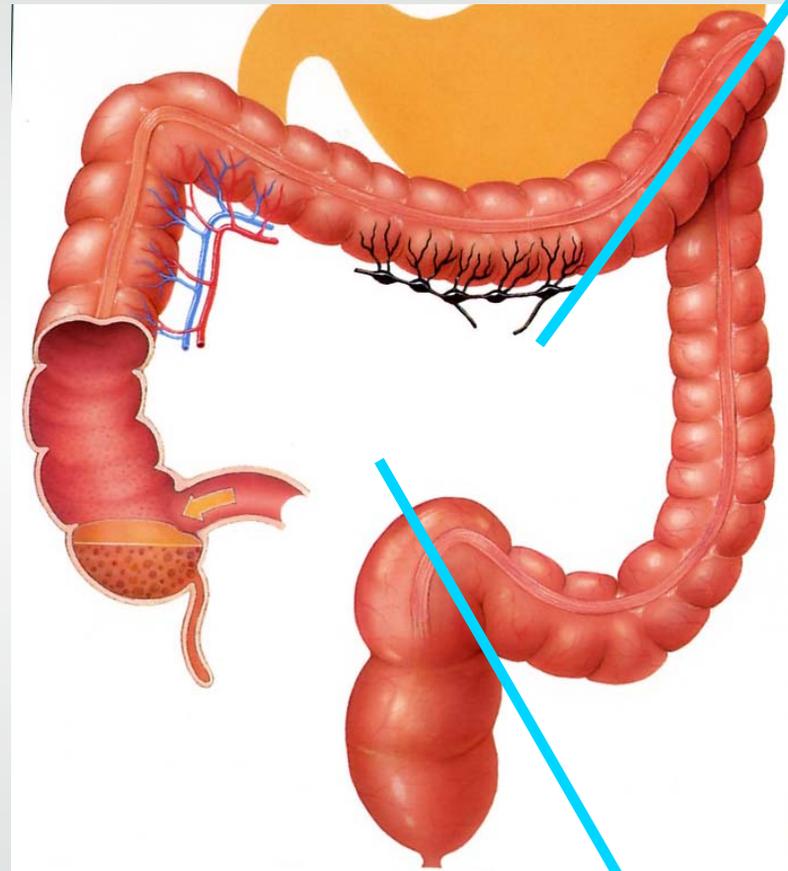
Passé le cap de 7-10 ans d'évolution, le risque est supposé augmenter de 0,5 à 1 % chaque année

Eaden JA et al. Gut 2001

CCR et RCH

Etendue de la colite au diagnostic

«Pancolitis»
SIR 14,8 (11,4-18,9)



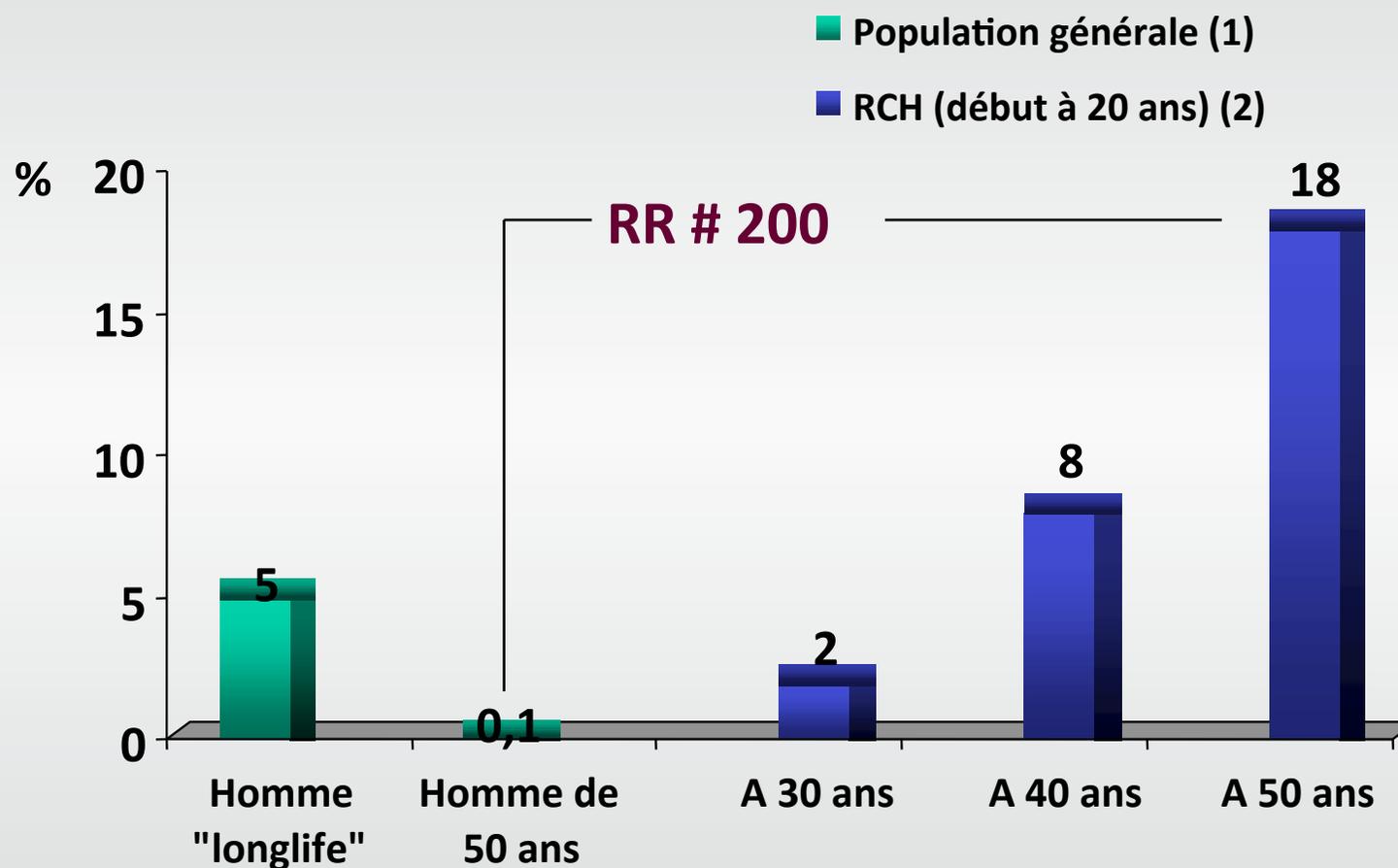
3000 pts
Suivi jusqu' à 62 ans

«Left-sided colitis»
SIR 2,8 (1,6-4,4)

«Proctitis»
SIR 1,7 (0,8-3,2)

Ek bom A et al. N Engl J Med 1990

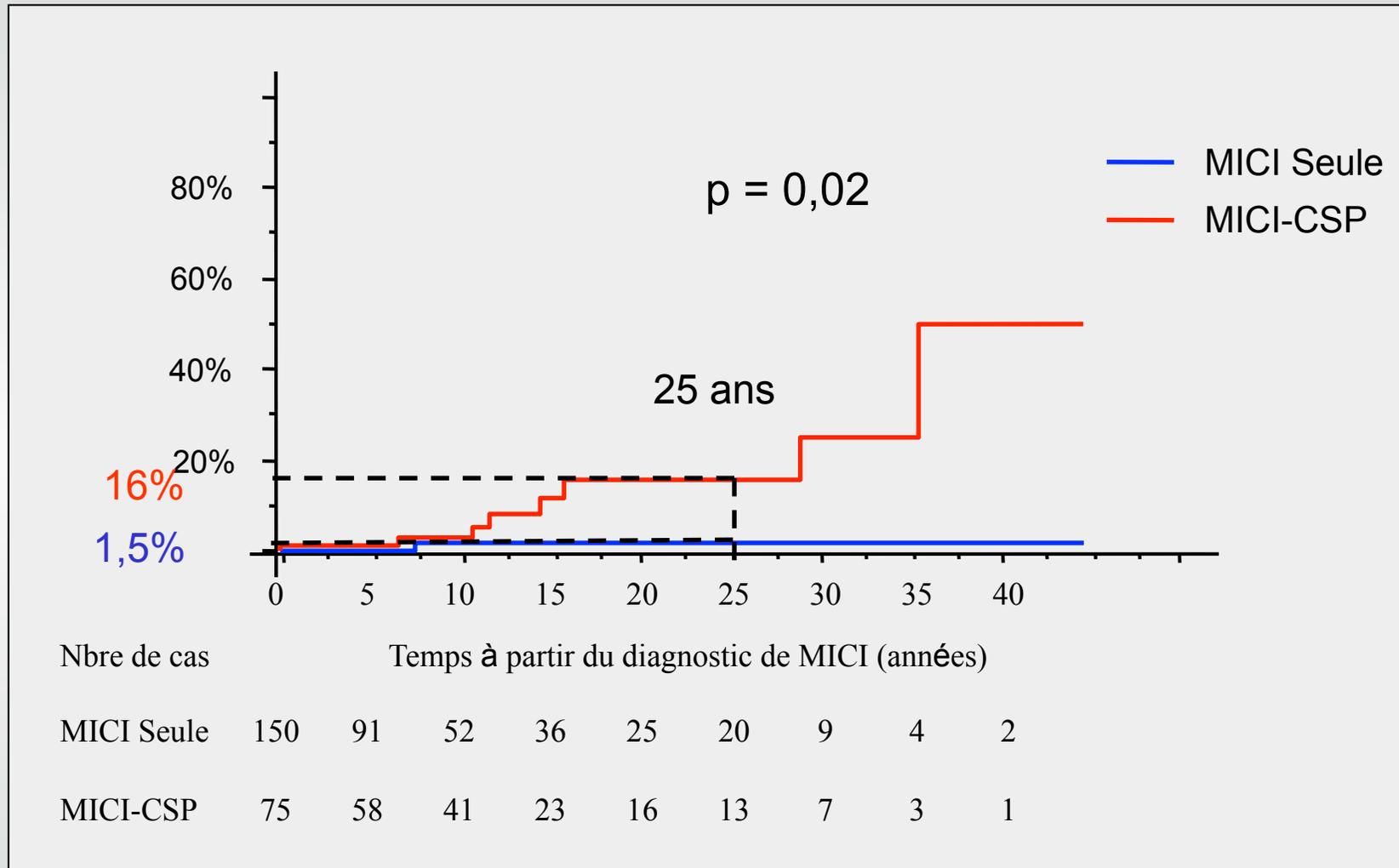
Probabilité cumulée de CCR RCH *versus* population générale



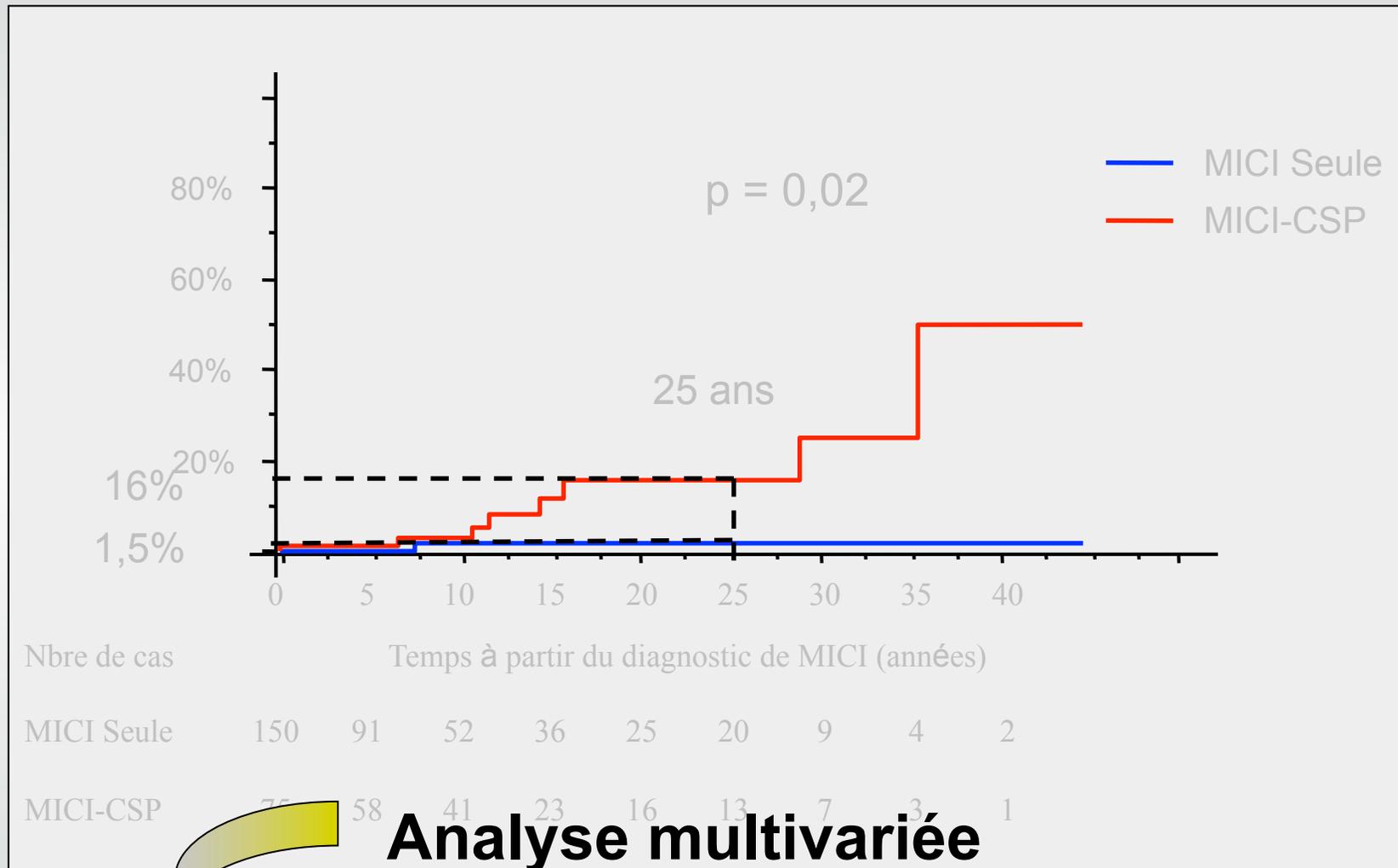
(1) Bouvier AM in : Rapport collectif (incidence et mortalité par cancer en France 1978-2000) 2003

(2) Eaden JA et al. Gut 2001

Incidence cumulée des néoplasies colorectales



Incidence cumulée des néoplasies colorectales



Analyse multivariée

CSP = le seul facteur

OR = 7,90 ; [2,67-23,33] ; $p = 0,02$

Risque de CCR / RCH et activité de la maladie

cas-contrôle colite ancienne étendue

	CCR/RCH	RCH	OR
n	68	136	
Inflammation Macro.	2,22	1,89	2,54
Inflammation Histo.	2,38	2,05	5,13

Rutter et al. Gastro 2004

Risque néoplasique MICI-CSP

- Concept général :
 - CSP facteur de risque de CCR
 - MICI = Pancolite le plus souvent
 - Symptômes frustes
 - Inflammation microscopique → progression vers cancer
 - Maladie sub-clinique / potentiellement début ancien
- Surveillance coloscopie annuelle dès le diagnostic de CSP

Recommandations de l'AGA 02.2010

Coloscopie de dépistage : modalités

- Coloscopie en période de quiescence
- Exploration complète en cas de sténose ¹
- Pan-chromo-endoscopie ^{2,3}
- Réalisation de biopsies ciblées et systématiques (2-4 / 10 cm)

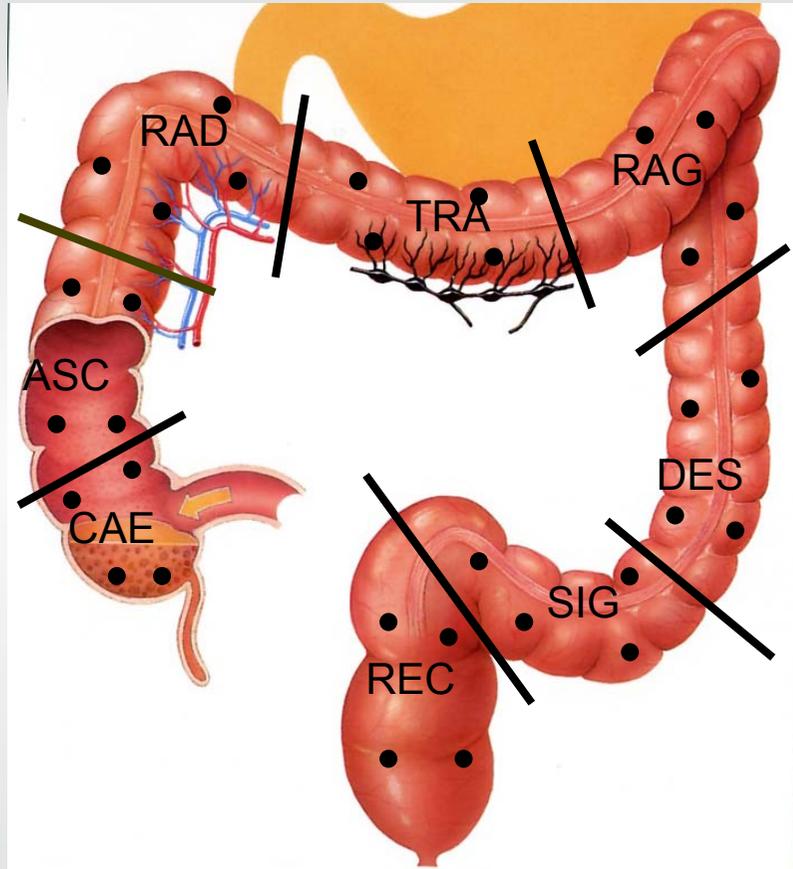
1. Friedman et al, *Gastroenterology* 01

2. Kiesslich et al, *Gastroenterology* 03

3. Rutter et al, *Gut* 04

Dépistage endoscopique des dysplasies/cancers sur RCH

Biopsies multiples

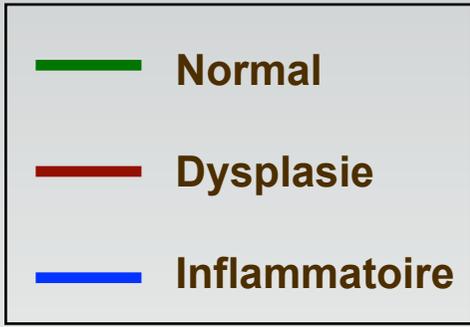


Quatre biopsies par
segment anatomique ou
segment de 10 cm

Pots séparés

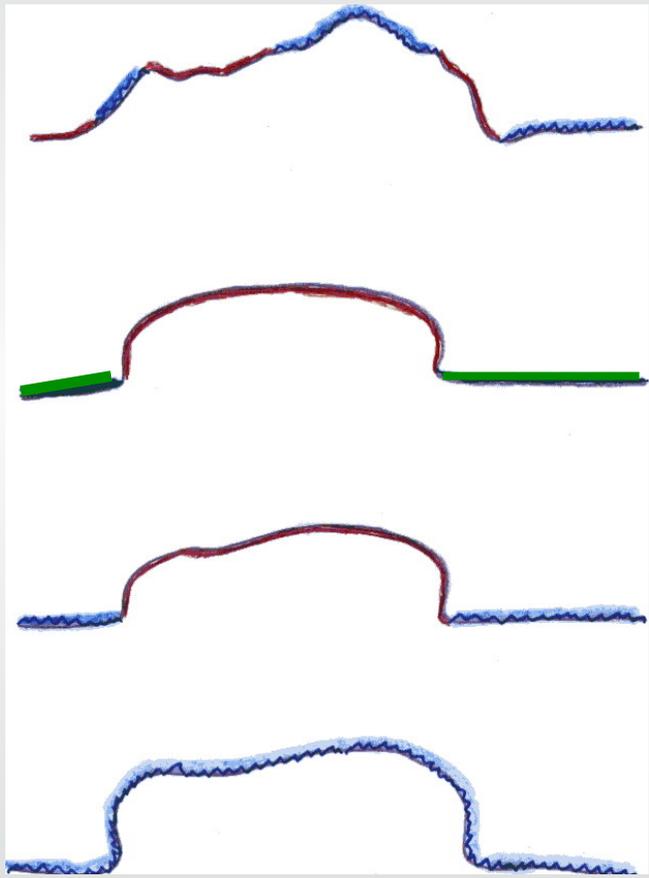
- Eaden JA et al., *Gut* 2002
- Winaver S et al., *Gastroenterology* 2003
- Itzkowitz SH et al., *Gastroenterology* 2004

*Rubin CE et al., Gastroenterology 1992
(33 biopsies et 90 % dysplasie)*



Dépistage endoscopique des dysplasies/cancers sur RCH

Lésions endoscopiques¹



DALM véritable
 43% de cancers associés²
 Colectomie

Adénome 'sporadique'
 Surveillance

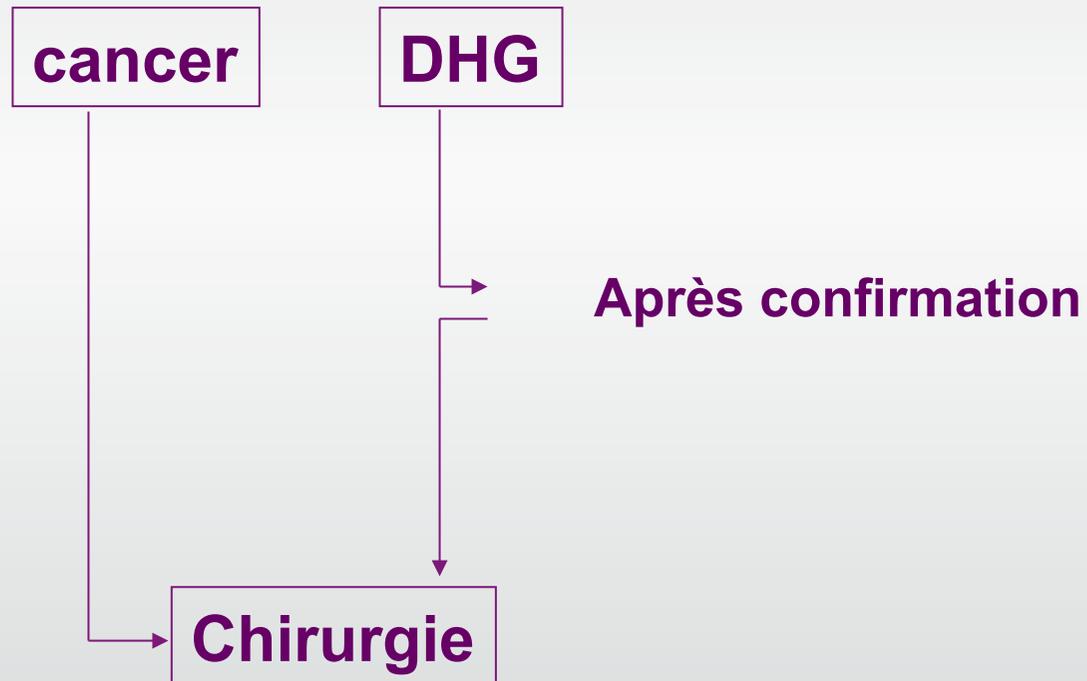
Adénome sur territoire de MICI
 Surveillance^{3,4}

Pseudopolype

¹ Itzkowitz SH et al., *Gastroenterology* 2004;126:1634-48
² Bernstein CM et al., *Lancet* 1994;343:71-4
³ Rubin PH et al., *Gastroenterology* 1999;117:1295-300
⁴ Engelsjerd M et al., *Gastroenterology* 1999;117:1288-94

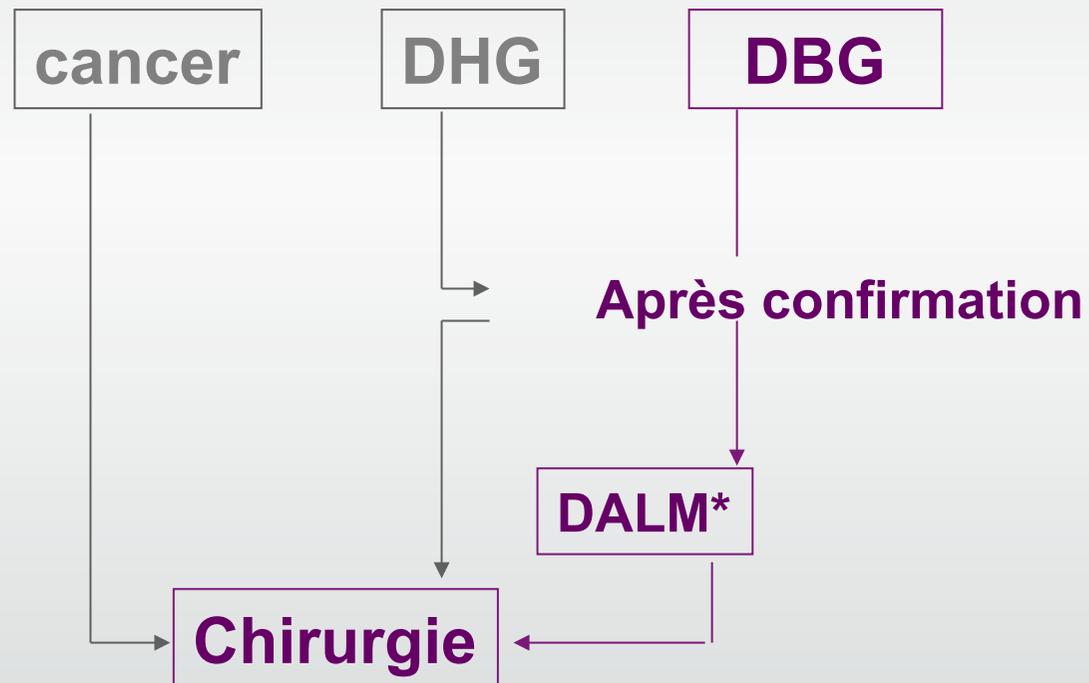
Surveillance endoscopique

Coloscopie & biopsies



Surveillance endoscopique

Coloscopie & biopsies



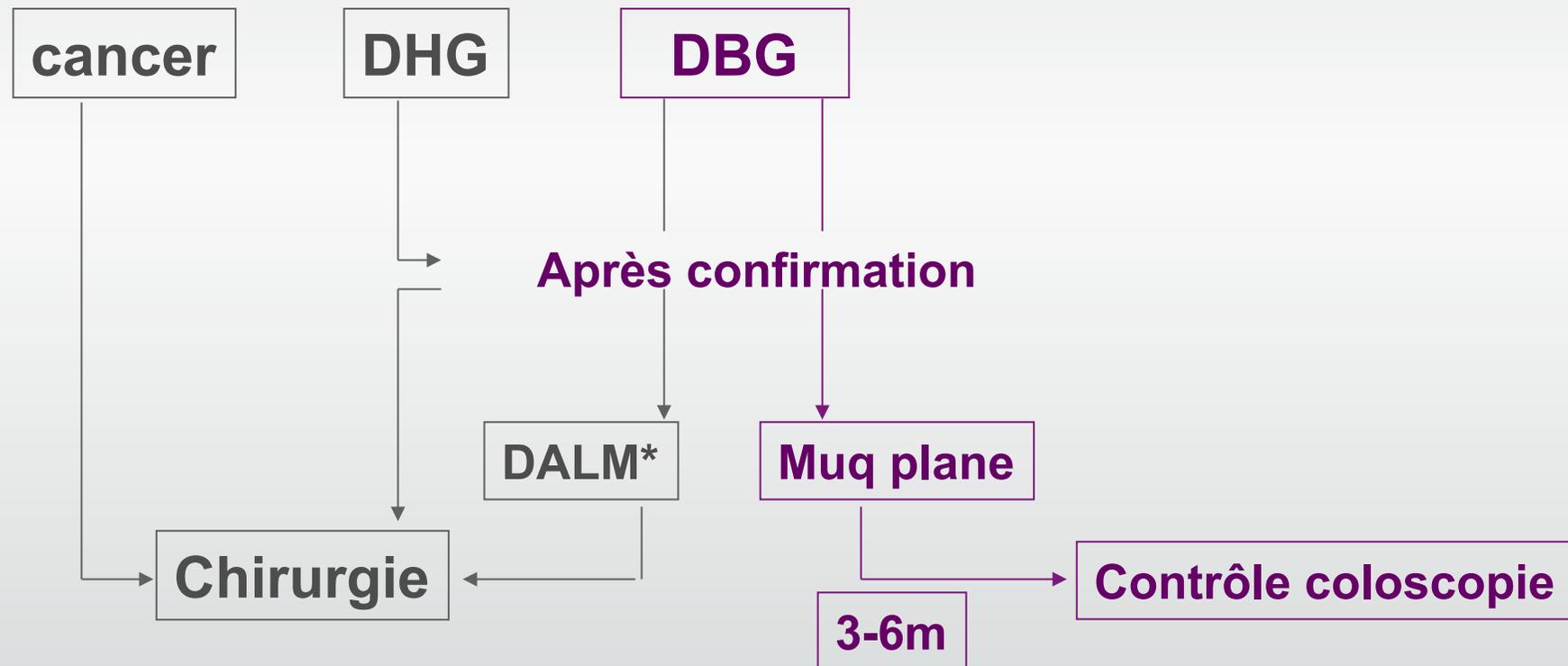
***Ou DBG multifocale en muq plane**

Maladies de voies biliaires 2011

Itzkowitz et al, IBD 05

Surveillance endoscopique

Coloscopie & biopsies



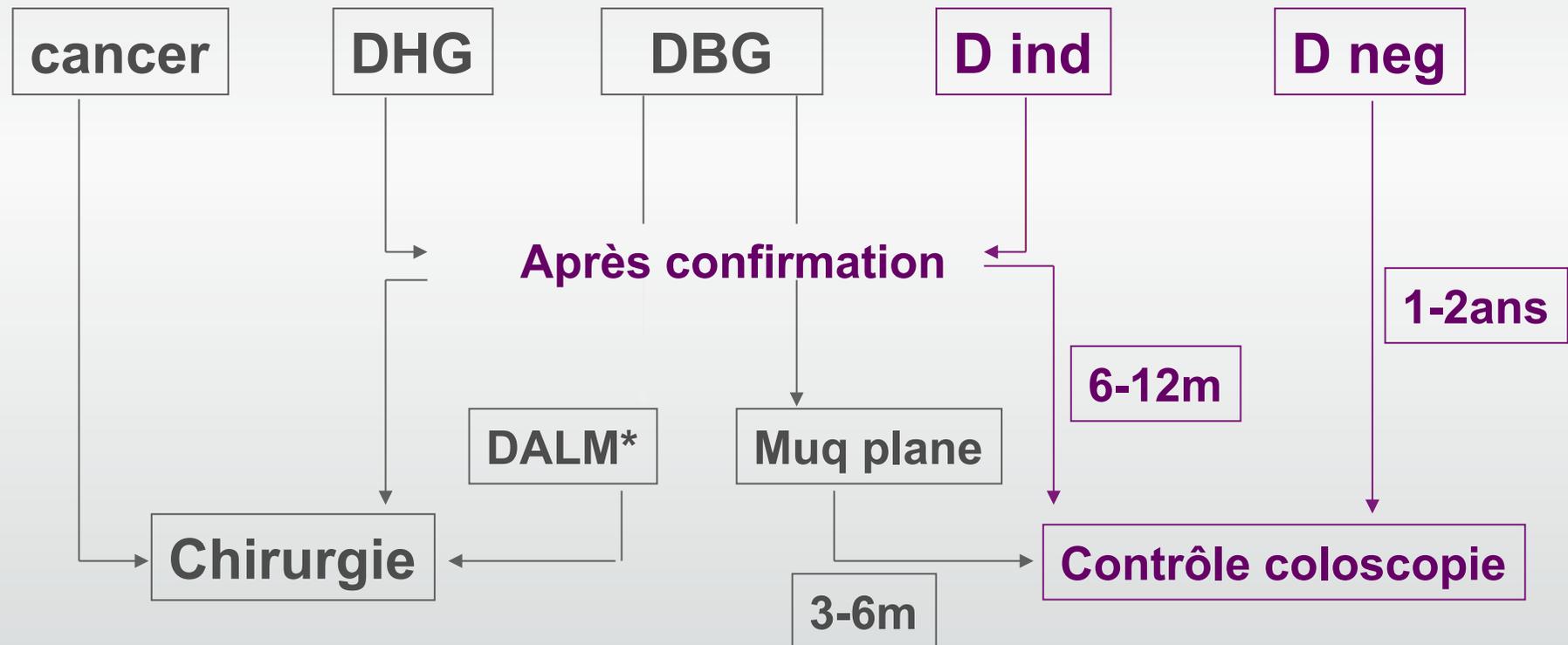
***Ou DBG multifocale en muq plane**

Maladies de voies biliaires 2011

Itzkowitz et al, IBD 05

Surveillance endoscopique

Coloscopie & biopsies



***Ou DBG multifocale en muq plane**

Maladies de voies biliaires 2011

Itzkowitz et al, IBD 05

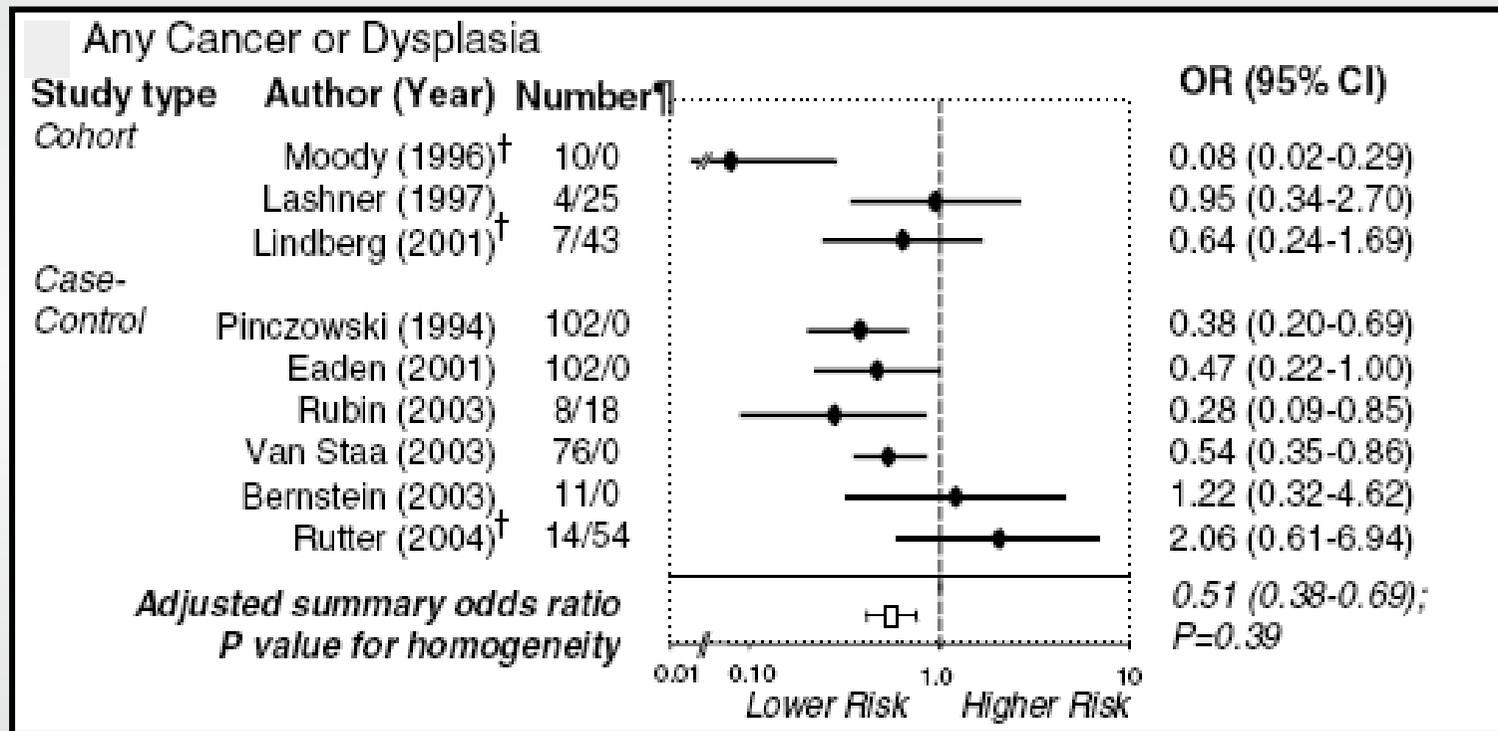


- Phénotype
 - Histoire naturelle (activité)
Risque néoplasique
- 1. Influence des traitements (THO)**

Traitements

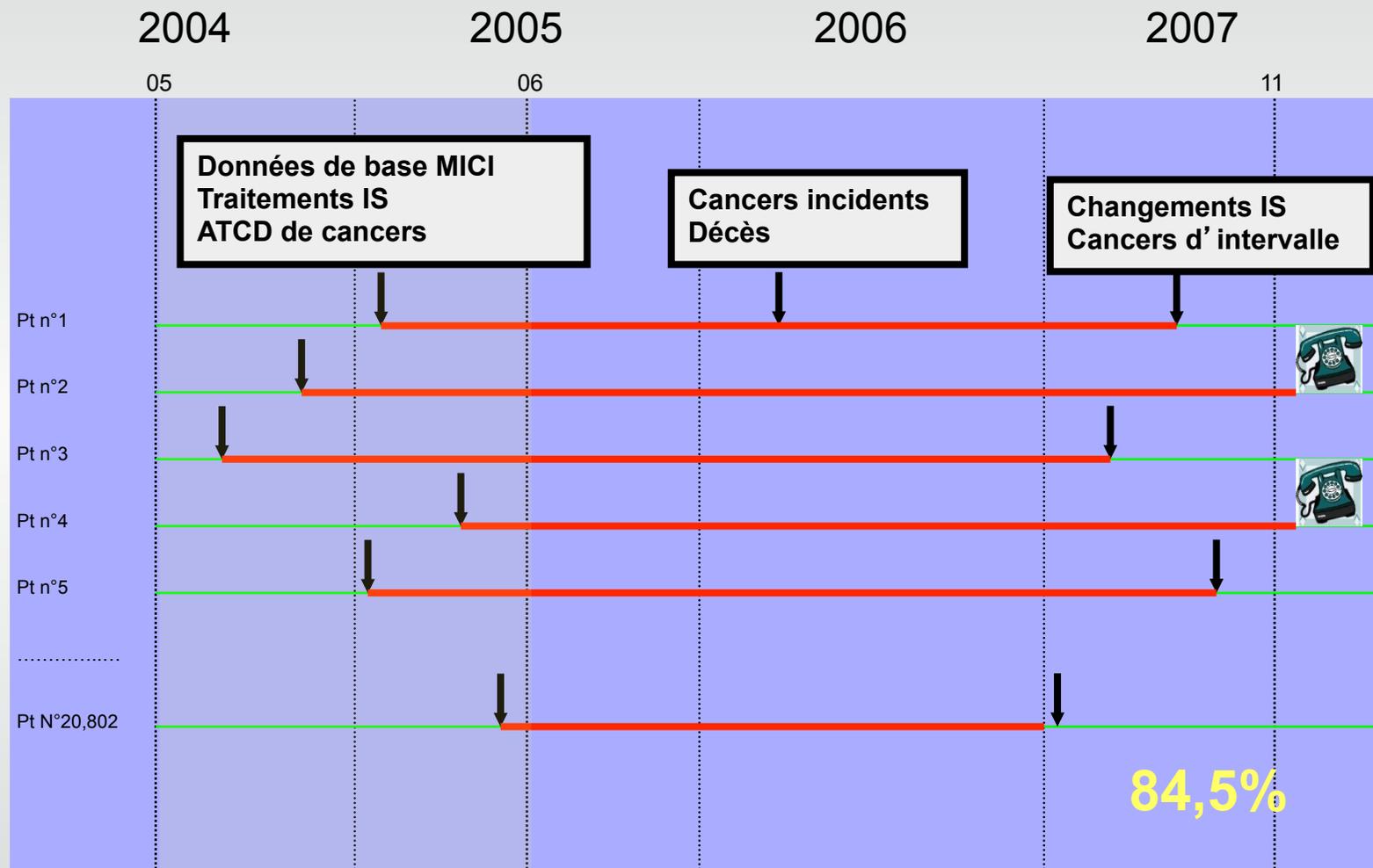
- Salicylés
- AUDC
- THO

Effet préventif des 5-ASA : méta-analyse



Velayos et al, AmJG 2005

Patients et Méthodes Cohorte CESAME 680 gastro-entérologues



Patients et Méthodes Cohorte CESAME

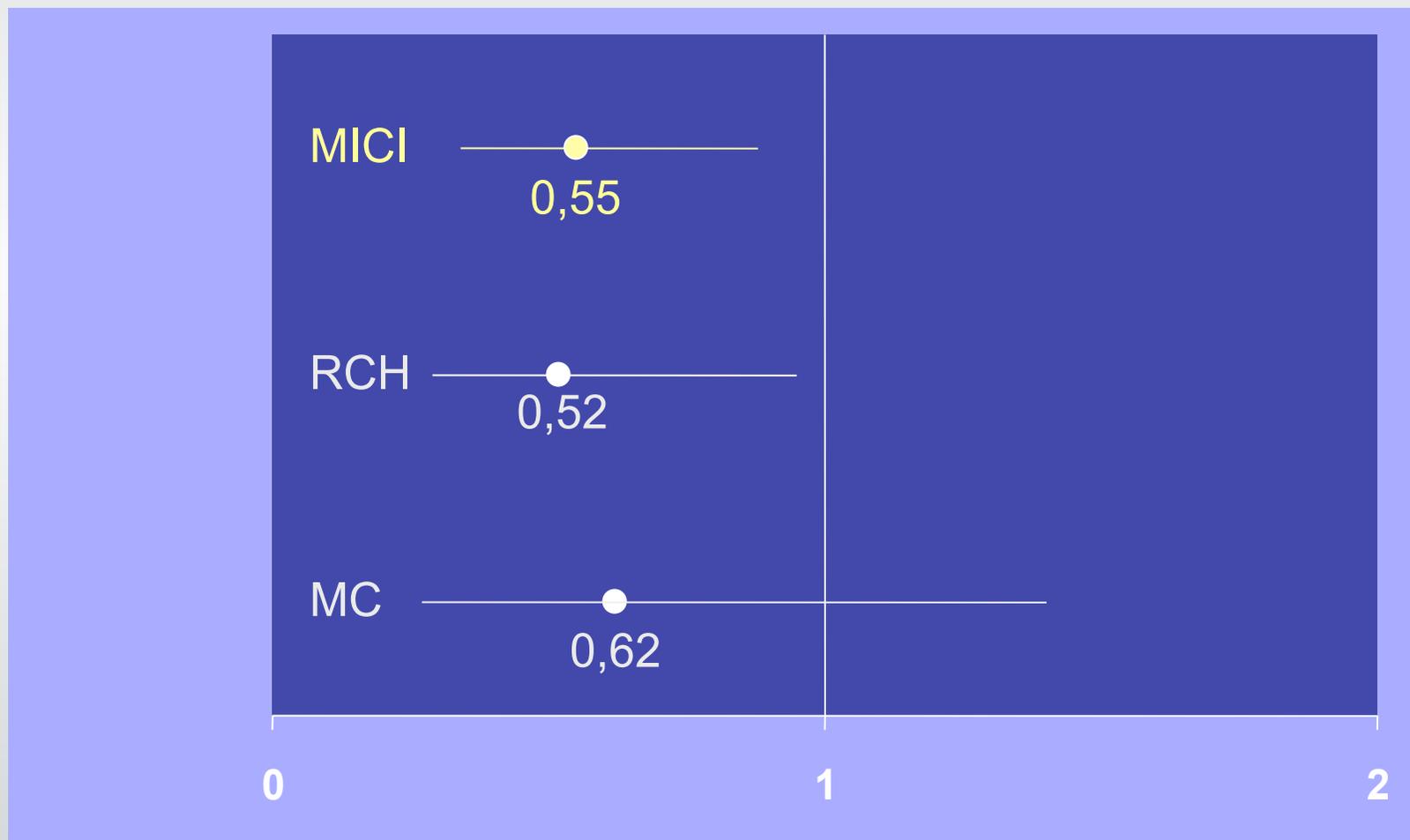
	Crohn	RCH + CI	Tous
MICI	11759	7727	19486
Colites Anciennes Étendues	1758	1083	2841

- **Cas (adénocarcinomes) n = 153**
 - 74 cas avant CESAME (2004) (cas antécédents)
 - 79 cas pendant CESAME (cas incidents)
 - 94 (61,4%) survenus chez des patients ayant une CAE
 - 58 (37,9%) survenus chez des patients ayant une Maladie de Crohn
- **Appariement 2 Témoins pour 1 cas**

5-ASA

OR [IC 95%]

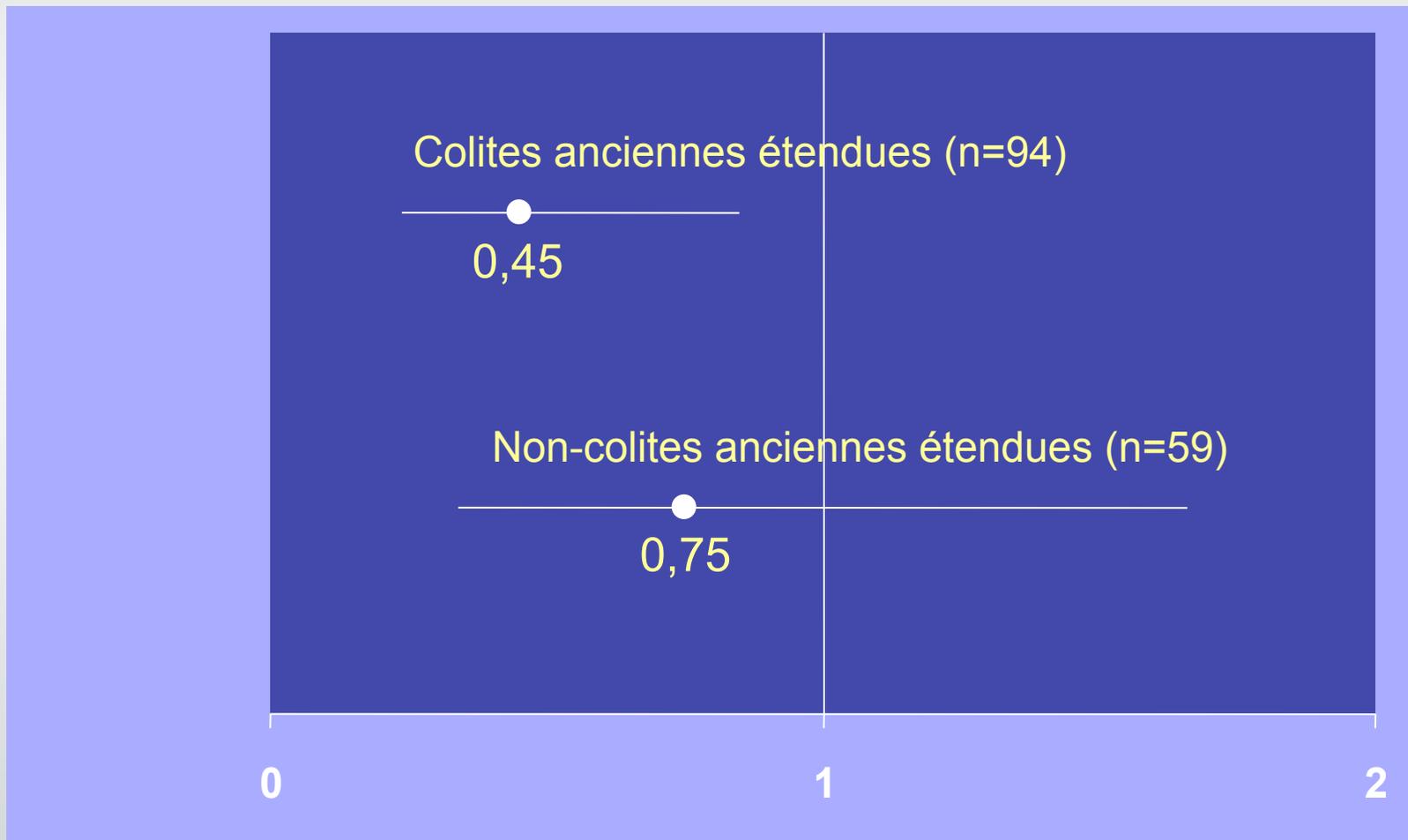
Adénocarcinomes (n=153)



5-ASA

OR [IC 95%]

Adénocarcinomes - MICI



Effet préventif des 5-ASA : consensus ECCO sur la RCH

Consensus ECCO sur la RCH (Biancone *et al.*, JCC 2008):
la chémoprévention par les 5-ASAs peut réduire l'incidence du cancer colique chez les patients ayant une RCH et devrait être proposés à tous les patients ayant une RCH

Biancone et al, JCC 2008

Effet préventif de l' AUCD

Etude 'cross-sectional' → AUCD OR 0,18 [0,05-0,61] ¹

Etude 'issue' d' un ERC → AUCD OR 0,26 [0,06-0,92] ²

Etude 'cas-contrôles' → AUCD pas d' effet protecteur ³

1 :Tung et al. Ann Intern Med 2001

2 :Pardi et al. Gastro 2003

3 :Wolf et al. APT 2005

Effet préventif de l' AUCD

Etude 'cross-sectional' → AUCD OR 0,18 [0,05-0,61] ¹

Etude 'issue' d' un ERC → AUCD OR 0,26 [0,06-0,92] ²

Etude 'cas-contrôles' → AUCD pas d' effet protecteur ³

AASLD (Chapman *et al.*, Hepatology 2010):
la chémoprévention par l' AUCD du cancer colique chez les patients ayant une CSP n' est pas recommandée

1 :Tung *et al.* Ann Intern Med 2001

2 :Pardi *et al.* Gastro 2003

3 :Wolf *et al.* APT 2005

Effet préventif de l' AUDC

Etude 'cross-sectional' → AUDC OR 0,18 [0,05-0,61] ¹

Etude 'issue' d' un ERC → AUDC OR 0,26 [0,06-0,92] ²

Etude 'cas-contrôles' → AUDC pas d' effet protecteur ³

Alerte (Eaton et al. Am J Gastro 2011):

Étude 'issue' de l' ERC 'forte dose' AUDC (28-30mg/kg/j)

Effet délétère de l' AUDC HR 4,44 [1,30-20,10]

1 :Tung et al. Ann Intern Med 2001

2 :Pardi et al. Gastro 2003

3 :Wolf et al. APT 2005

Effet de la THO

Etude prospective récente (n=110 MICI- CSP) ¹

- comparaison de 2 cohortes (42 vs 68 transplantés)
- activité clinique et histologique moindre chez THO
- colectomie ? Effet des IS ?

Etudes comparatives évolution avant/après THO ²⁻⁶

- résultats contradictoires

Risque de cancer-colorectal après THO (*Hanouneh et al. IBD 2011*)

- cas-contrôle n=43 MICI-CSP-THO / sans THO/THO hors CSP
- post-THO risque de CCR persiste ~ 30% à 4,5 ans

1 : *Jorgensen et al. IBD 2011*

2: *Loftus et al. Gut 2005*

3: *Moncrief et al. Can J Gastro 2010*

4: *MacLean et al. Dis Colon Rectum 2003*

5: *Dvorchik et al. Hepatology 2002*

6: *Verdonk et al. Am J Transplant 2006*

Conclusion

- MICI moins active / sous-groupe malade grave
- Risque = cancer colo-rectal
- Surveillance ‘serrée’ coloscopie annuelle
- 5-ASA ‘tout le temps’
- AUDC (?)
- THO ne modifie pas la stratégie de surveillance
- Modèle physiopathologique : recherche translationnelle