

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année : 2018

N° 2018-104

THESE

pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Spécialité Anatomie et Cytologie Pathologiques

par

Salim RAÏS

né le 2 février 1988 à Oran (Algérie)

Présentée et soutenue publiquement le 24 septembre 2018

**Décryptage histo-moléculaire de voies alternes de carcinogenèse des
maladies inflammatoires chroniques de l'intestin échappant au dépistage
systématique**

Présidente : Madame le Professeur Céline BOSSARD

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur Jean François MOSNIER

Remerciements

A Monsieur le Professeur **Jean François Mosnier**,

Je vous remercie d'avoir accepté de diriger ce travail et de l'avoir orchestré avec beaucoup de savoir-faire.

Je profite de cette occasion pour vous témoigner tout mon respect et ma gratitude pour la qualité de votre enseignement, votre disponibilité, les précieux conseils et la bienveillance que vous avez toujours témoigné à mon égard tout au long de mon internat.

A Madame le Professeur **Céline Bossard**,

Qui me faire l'honneur de présider cette thèse,

Je te remercie pour l'enseignement de qualité dont tu m'as fait bénéficier durant cet internat, ainsi que la patience et la disponibilité dont tu as toujours fait preuve.

A Monsieur le Professeur **Arnaud Bourreille**,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail et pour l'intérêt que vous avez témoigné à ce projet d'étude dès ses débuts.

A Monsieur le Professeur **Guillaume Meurette**,

Vous avez accepté de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A toute l'équipe du service d'anatomie pathologique du CHU de Nantes

Je remercie l'ensemble des médecins du service d'anatomie pathologique du CHU de Nantes, pour leur compagnonnage et leur participation active tout au long de ma formation d'interne dans cette belle spécialité qu'est l'anatomie pathologique.

Aux techniciennes et techniciens du service, pour leur gentillesse et leur aide en pratique quotidienne. Tout particulièrement à Julien (merci pour ta bonne humeur, ainsi que les nougats et les oursons en guimauve qui font tant de bien durant la pause macro) ; Blandine (la motarde improbable du service), Cyrille et Daniel.

A mes co-internes nantais

A Marie, pour toutes les barres de rire que tu m'as offerte durant ces 5 ans, continue de distribuer « les cartes bancaires » et à te déhancher sur du Jean-Jacques Goldman pour nous faire marrer !

Aux « anciens » : à Super Charly, Othman (spéciale dédicace pour l'extincteur et la barrière d'un certain parking), Clotilde (« allez les petits gros, c'est l'amélioré bonbons ! »), Juliette pour nous avoir materné durant nos débuts d'internat, Eva, Delphine et Faustine.

A la nouvelle génération : Cindy, Oli, Adeline et Nowenn.

A l'équipe du service d'anatomie pathologique du CH de La-Roche-Sur-Yon

Je remercie le Dr François Leclair qui a su rendre à mes yeux l'anapath cool et branchée durant ce super semestre au sein de son service. Je remercie également l'ensemble des médecins, technicien(ne)s et secrétaires du service de La-Roche-Sur-Yon, tout particulièrement Karine, Mathilde et Sébastien.

A l'équipe du service d'anatomie pathologique du CH de Saint-Nazaire

De chaleureux remerciements au Dr Guerzider Pascale pour son encadrement durant mon semestre dans son service, aux médecins de ce service, et à toute la formidable équipe de technicien(ne)s et secrétaires, en qui je garde un excellent souvenir, notamment à Raphaël et Julie.

A l'équipe du service de génétique médicale du CHU de Nantes

A Monsieur le Pr Bézieau Stéphane, pour m'avoir accueilli dans son service et permis de réaliser mon projet d'étude, et à la sympathique équipe d'oncogénétique médicale pour leur aide durant mon semestre passé parmi eux, notamment à Fabrice pour ses conseils et sa disponibilité sans qui une partie de ce travail de thèse n'aurait pas été réalisable ; à Delphine Leroux, Ingrid, Clémence & Flora pour leur aide et leur bonne humeur.

A Réjane et à Antony (alias le Luky Luke du laser game).

A l'équipe du service d'anatomie pathologique du CHU de Poitiers

Au Dr Frouin Eric, pour m'avoir accepté et accueilli dans son service durant cet ultime semestre, et à tous les médecins du service d'anatomie pathologique du CHU de Poitiers pour leur accueil, leur enseignement et leur bonne humeur quotidienne.

A mes nouveaux co-internes pictaves

Hélinie (« Hélélin ! »), Myriam alias « Myriam-Sahli-de-Vichy » (« ; la déca-décal-cificacion ! »), Arnaud (« Arnal ») et à Johan alias « John » (« à vos marques, prêts... placez ! ») : pour votre sympathique accueil parmi vous, pour tout le fun qu'on partage ensemble et qui fait tant de bien en cette fin d'internat, merci les amis !

A la porte de la salle de macro du service.

A Salin, je ne sais pas qui c'est, mais sa blouse m'est très utile au quotidien.

Aux meilleurs souvenirs de mes stages cliniques de début d'internat

Aux Docteurs Bontemps Frédéric et Renard Benoît, les « Tic et Tac » du service de pneumologie du CH de La-Roche-Sur-Yon, pour leurs compétences médicales et leurs qualités humaines qui m'inspireront toujours un profond respect.

Aux infirmières du service de rééducation neurologique - unité blessés médullaires, avec qui j'ai eu le plaisir de travailler durant mon second semestre. A Josette notamment (« That's all Folks ! »).

A ma famille

A mes parents, modèles de courage ; et à mes sœurs, pour le soutien inconditionnel que vous avez toujours su m'apporter.

A Zoheir.

A mes amis d'enfance

A Jacob (vieille Jackette), à ton optimisme à toute épreuve, et à tous nos délires, de la classe de CM1 à aujourd'hui.

A Tom, et à tes pelles hilarantes en surf en Indonésie.

A mes autres amis

Dont l'efficacité pour me faire couper du boulot n'est plus à démontrer : à Jackie, de Cullera à Mayotte en passant par Bordeaux, on s'est marré sous bien des horizons ; à Tarik pour nos buffs de gratt' endiablés et notre passion commune pour la musique (« envoi du lourd ! »), à JeanJean avec qui on a eu « pléthore » de bons moments.

SOMMAIRE

ABREVIATIONS	9
INTRODUCTION.....	10
REVUE DE LA LITTERATURE.....	11
Epidémiologie	11
I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	11
II. Le cancer colorectal dans la population générale.....	13
III. Les cancers colorectaux associés aux MICI.....	14
Physiopathologie des MICI.....	16
I. Susceptibilité génétique.....	16
II. Facteurs environnementaux.....	17
III. Déséquilibre du microbiote intestinal et induction du processus inflammatoire .	18
Carcinogénèse des cancers colorectaux sporadiques	21
I. Voie de l'Instabilité chromosomique.....	21
II. Voie de l'instabilité microsatellitaire.....	23
III. Voie CIMP	26
IV. CDX2, MGMT et PI3-Kinase	26
Carcinogénèse des cancers intestinaux associés aux MICI.....	32
I. Voies de carcinogénèse des CCR associés aux MICI	32
II. De l'inflammation au cancer	39
III. Autres facteurs de cancérogénèse	43
Dépistage des CCR sporadiques	45
I. Programme de dépistage national	45
II. Lésions dépistées.....	45
Dépistage des CCR associés aux MICI.....	54
I. But et intérêts du dépistage	54
II. Le dépistage des patients atteints de MICI : un dépistage individualisé.....	54
III. L'outil clé du dépistage : l'endoscopie	57
IV. Particularités anatomopathologiques de la dysplasie dans les MICI	60
Présentation clinique et anatomopathologique des CCR sporadiques	63
Présentation clinique et anatomopathologique des CCR développés sur MICI.....	64
MATERIEL ET METHODE	65
Patients	65
Etude histologique.....	65
Immunohistochimie.....	66
I. Technique et anticorps employés	66
II. Interprétation	66
Biologie moléculaire	70
I. Extraction de l'ADN génomique.....	70
II. Recherche d'instabilité microsatellitaire.....	70
III. Statut KRAS, NRAS et BRAF.....	72
IV. Statut de PIK3CA.....	74
V. Méthylation du promoteur du gène CDX2.....	74
VI. Méthylation de MLH1	76
Analyse statistique.....	76
RESULTATS	77
Caractéristiques démographiques et cliniques des patients.....	77
Etude morphologique	79
I. Carcinomes.....	79
II. Lésions précessives	80

III. Lésions à distance.....	84
IV. Distribution des lésions précéssives et à distance en fonction du type de MICI .	84
Etude immunohistochimique et moléculaire.....	85
I. Adénocarcinomes	85
II. Lésions précéssives	89
III. Types de MICI	95
DISCUSSION	96
BIBLIOGRAPHIE	101

Index des figures

Figure 1. Incidence des MICI en Europe et dans le monde.....	12
Figure 2. Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn en France entre 1988 et 2008.....	13
Figure 3. Estimation du nombre de nouveaux cas par an de cancers colorectaux.....	14
Figure 4. Représentation schématique d'une muqueuse intestinale saine (a) et pathologique (b).....	20
Figure 5. Différentes étapes de la voie CIN vers la transformation carcinomateuse	22
Figure 6. Schématisation du fonctionnement des protéines du système MMR (a) ; modèle de progression des CCR MSI sporadiques et liés à un syndrome de Lynch (b).....	24
Figure 7. Perte d'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie	25
Figure 8. La voie de signalisation de Pi3-Kinase	29
Figure 9. Structure de la protéine p110alpha (PIK3CA).....	30
Figure 10. Modèle schématique de l'activation incontrôlée de PIK3CA par la mutation E545K	31
Figure 11. Anomalies moléculaires dans les cancers sporadiques et sur MICI.....	36
Figure 12. Altérations génétiques dans les CCR sporadiques et dans les CCR associés aux MICI.....	36
Figure 13. Rôle de Cdx2 dans la réponse inflammatoire médiée par le TNF alpha.....	37
Figure 14. Survie et mort cellulaire dans la voie TNF alpha/NF-KappaB et JNK.....	41
Figure 15. Implication de COX2 dans la cancérogénèse	42
Figure 16. Médiateurs intervenant dans la cancérogénèse chez les patients atteints de MICI	44
Figure 17. Classification de Paris.....	46
Figure 18. Possibles aspects endoscopiques des polypes colorectaux	46
Figure 19. Modifications architecturales dans une muqueuse colique dysplasique	47
Figure 20. Anomalies cytonucléaires en lien avec une lésion de dysplasie	48
Figure 21. Différents aspects histologiques des adénomes	49
Figure 22. Aspect histologique d'un polype hyperplasique colique	51
Figure 23. Aspect histologique d'un adénome festonné sessile.....	52
Figure 24. Aspect microscopique d'un adénome festonné traditionnel	53
Figure 25. Rythme de surveillance endoscopique des patients atteints de MICI	57
Figure 26. Aspect endoscopique d'une DALM	59
Figure 27. Aspect endoscopique d'une lésion de type adenoma-like mass (ALM).....	59
Figure 28. Classification macroscopique des différents types de dysplasies au cours des MICI.....	60
Figure 29. Aspect microscopique d'un épithélium régénératif	61
Figure 30. Classification de Vienne	61
Figure 31. Phénotype microsatellitaire stable en immunohistochimie.....	67
Figure 32. Exemple de phénotype microsatellitaire instable en immunohistochimie	68
Figure 33. Marquage anormal de P53 en immunohistochimie.....	69
Figure 34. Électrophérogramme d'un échantillon pMMR.....	71
Figure 35. Électrophérogramme d'un échantillon dMMR (MSI-H).....	72
Figure 36. Révélation de produits d'amplification du promoteur de Cdx2 par électrophorèse	75
Figure 37. Aspect microscopique d'un adénocarcinome mucineux	79
Figure 38. Aspect microscopique d'une hyperplasie villositaire hypersécrétante.....	82
Figure 39. Lésion papillaire avec dysplasie cytologique inclassable et lésion festonnée inclassable	83
Figure 40. Répartition des lésions précessives en fonction de leur type histologique	83
Figure 41. Mutation G12D de KRAS.....	91

Index des tableaux

Tableau 1. Anticorps utilisés	66
Tableau 2. Mutations de RAS détectables par les amorces utilisées pour la réaction de PCR en temps réel.....	73
Tableau 3. Données clinico-pathologiques des patients de la série.....	78
Tableau 4. Données morphologiques des carcinomes et de leurs lésions associées.....	80
Tableau 5. Anomalies moléculaires des adénocarcinomes de la série	88
Tableau 6. Tableau comparatif des anomalies moléculaires observées entre les différentes lésions précessives	94

ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique	NF-κB : nuclear factor-kappa B
AKT : Serine threonine kinase	NOD2 : nucleotide-binding oligomerization domain 2
APC : Adenomatous polyposis coli	NOS : Not otherwise specified
ARNm : Acide ribonucléique messager	NRAS : Neuroblastoma rat sarcoma
BRAF : v-RAF murine sarcoma viral oncogene homolog B1	OMS : Organisation mondiale de la santé
CDX2 : Caudal-related homeobox 2	PDGF : platelet derived growth factor
CIMP : CpG island methylator phenotype	PIK3CA : phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha
CIN : Chromosomal instability	PI3-Kinase : phosphatidylinositol 3-kinase
COX2 : Cyclo-oxygénase 2	PIP2 : phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate
CSP : Cholangite sclérosante primitive	PIP3 : phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate
DCC : Deleted in colorectal carcinoma	pMMR : proficient Mismatch Repair
dMMR : deficient Mismatch repair	PMS2 : Postmeiotic segregation increased 2
ECCO : European Crohn and Colitis Organisation	PTEN : Phosphatase and tensin homolog
FFPE : Formalin-fixed paraffin-embedded	RCH : Rectocolite hémorragique
GSK3β : Glycogen synthase kinase-3 β	RCP : Réunion de Concertation Pluridisciplinaire
HES : Hématoxyline-Eosine-Safran	RR : Risque relatif
HLA : Human leukocyte antigen	SCENIC : Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients International Consensus
HNPCC : Hereditary non polyposis colorectal cancer	SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive
IHC : Immunohistochimie	STAT3 : signal transducer and activator of transcription 3
IL : Interleukine	TNFα : Tumor necrosis factor α
KRAS : Kristen Rat Sarcoma	TNM : Tumor Node Mestasis
MC : Maladie de Crohn	UICC : Union Internationale Contre le Cancer
MEC : Matrice extra-cellulaire	VEGF : Vascular endothelial growth factor
MGMT : O6-Methyl Guanine-DNA Methyl Transferase	WNT : Wingless/Integrated
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	
MMR : Mismatch Repair	
MLH1 : Mut L Homolog 1	
MSH2 : Mut S Homolog 2	
MSH6 : Mut S Homolog 6	
MSI-H : Microsatellites instables-High	
MSI-L : Microsatellites instables-Low	
MSS : Microsatellites stables	
mTOR : Mechanistic target of rapamycin	

INTRODUCTION

Le cancer colorectal est la principale cause de mortalité à long terme des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui ont un risque 2.5 à 5.6 fois plus élevé de développer un cancer intestinal que la population générale¹.

Les cancers associés aux MICI ont la particularité de se développer sur une muqueuse siège d'une inflammation chronique qui pourrait favoriser des voies particulières de carcinogénèse. Les cancers développés sur MICI constituent un modèle de carcinogénèse suivant la séquence inflammation – dysplasie – cancer et pourraient par conséquent avoir un schéma de cancérisation différent que les adénocarcinomes intestinaux sporadiques qui pourtant sert bien souvent de référence dans tous les projets d'études.

Une stratégie de surveillance adaptée s'impose chez ces patients, reposant actuellement sur la recherche des lésions de dysplasie, première alerte qu'un processus de complication néoplasique est en cours. L'efficacité du dépistage du cancer colorectal chez les patients atteints de MICI est largement prouvée, mais des cancers « d'intervalle » sont encore découverts sur pièce d'exérèse chirurgicale réalisée pour un motif non carcinologique, à l'occasion d'un traitement d'une complication de la MICI du patient par exemple. La survenue de ces cancers d'intervalle démontre malheureusement les insuffisances de la stratégie de dépistage actuelle. L'une d'entre elles est probablement la définition des lésions néoplasiques recherchées par le dépistage. En effet, ce constat permet d'hypothéquer que les cancers associés aux MICI pourraient être issus de lésions pré-néoplasiques inhabituelles, de profils morphologique et génotypique particuliers, inconnues ou négligées par les praticiens impliqués dans le dépistage.

L'objectif de notre étude était d'identifier de telles lésions pré-néoplasiques, d'étudier leurs caractéristiques histo-moléculaires et leur évolutivité clinico-pathologique afin d'apprécier leur possible implication dans l'échec du dépistage endoscopique dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

EPIDEMIOLOGIE

I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Depuis leur première description historique (Wilks & Moxon en 1875 pour la RCH^{2,3}, Burill Bernard Crohn en 1932 pour la maladie de Crohn^{4,5}), les MICI ont vu leur incidence augmenter considérablement durant le 20^e siècle dans les pays occidentaux⁶. Il existe un net clivage Nord-Sud dans le monde avec des cas incidents plus nombreux en Europe et en Amérique du Nord. Ce gradient est également observé dans certaines régions du globe comme en Europe où les zones les plus affectées sont la Scandinavie et le Royaume-Uni (**Figure 1**). Bien que l'on assiste à une stabilisation voir à une légère diminution de l'incidence des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans les pays développés depuis le début du 21^e siècle⁷, la prévalence reste élevée avec un taux dépassant 0.3% en Amérique du Nord, l'Océanie et dans de nombreux pays européens. Ainsi, plus de 1.5 millions et plus de 2 millions de personnes sont atteintes de MICI en Amérique du Nord et en Europe respectivement⁸, avec un risque cumulé de contracter cette pathologie au cours de la vie compris entre 0.5 et 1%⁹. Cette tendance s'accompagne d'une globalisation mondiale des MICI qui touchent de plus en plus les pays en voie de développement⁷.

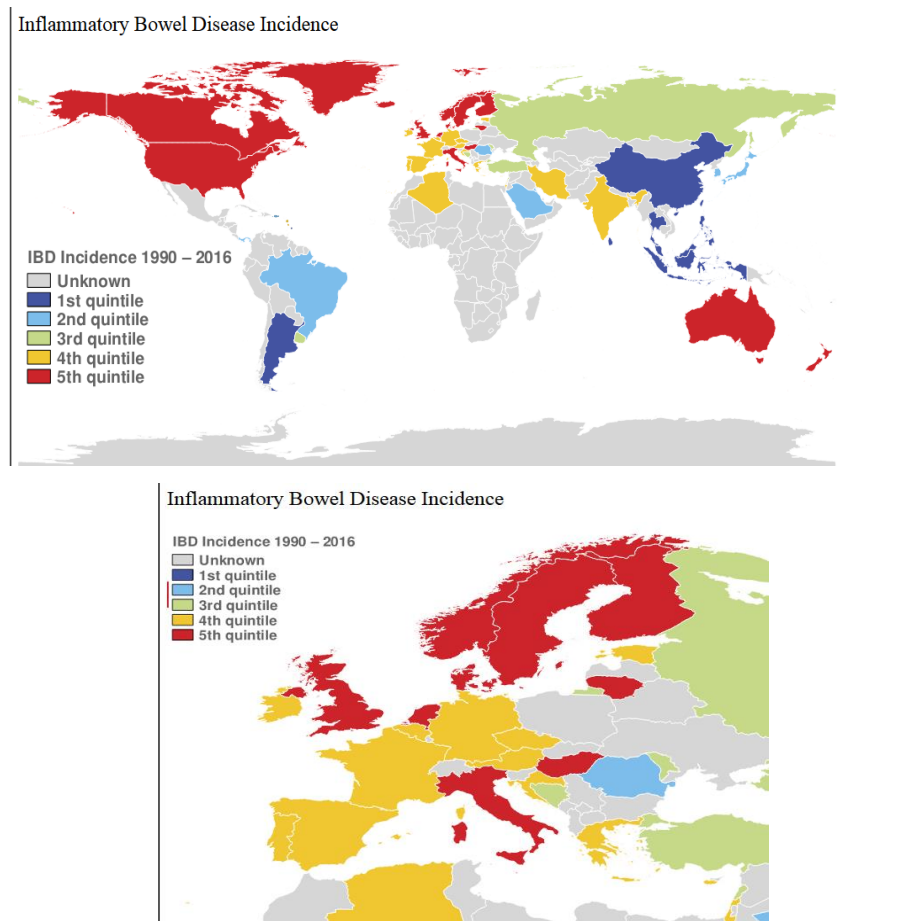


Figure 1. Incidence des MICI en Europe et dans le monde

(*Moldecky et al, incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. Gastroenterology. 2012*)

En France, l'incidence de la MC a augmenté de façon significative en 20 ans ($5.3/10^5$ habitants en 1988 versus $7.6/10^5$ habitants en 2008)¹⁰ (**Figure 2**), avec une croissance très importante parmi les patients âgés de moins de 20 ans ($6.5/10^5$ contre $12.9/10^5$ habitants). L'incidence de la RCH est restée stable à $4.4/10^5$ habitants durant cette période. Cette tendance s'accompagne, comme en Europe, d'un gradient Nord-Sud pour la MC, avec des taux d'incidence les plus élevés dans le tiers Nord du pays pour cette pathologie¹¹. La distribution de la RCH est quant à elle homogène dans le territoire français.

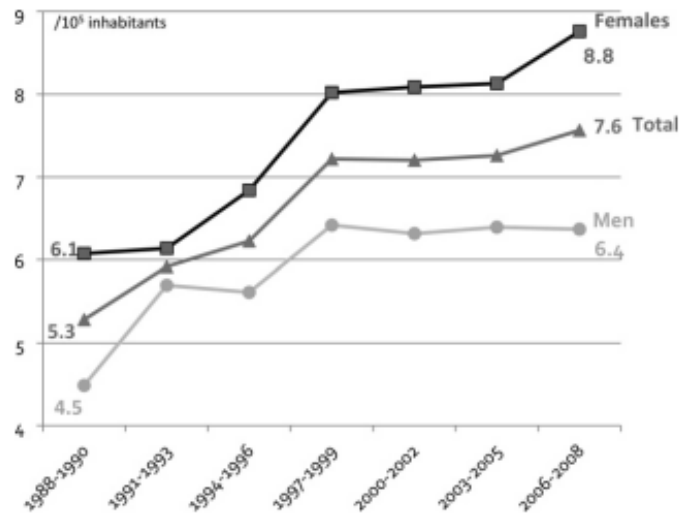


Figure 2. Evolution de l'incidence de la maladie de Crohn en France entre 1988 et 2008
(Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). Digestive and Liver Disease. févr 2013)

II. Le cancer colorectal dans la population générale

Le cancer colorectal constitue l'un des cancers les plus fréquents : il s'élève au 3^e rang des cancers par ordre de fréquence derrière le cancer du poumon et du sein, avec 1.36 millions de nouveaux cas par an dans le monde ¹². L'incidence du cancer colorectal est plus élevée dans les pays développés (le 4^e cancer le plus fréquent) par rapport aux pays en voie de développement où il constitue le 5^e cancer le plus répandu (738.000 contre 624.000 nouveaux cas/an) (**Figure 3**).

En terme de mortalité, il est responsable de 694.000 décès par an dans le monde ¹², représentant ainsi la 2^e cause de décès par cancer chez l'homme et la 3^e chez la femme dans les pays industrialisés¹³. En France, il a été à l'origine de 17.684 décès en 2017 (9294 hommes, 8390 femmes)¹⁴, se hissant au 2^{ème} rang des causes de mortalité par cancer chez l'homme derrière le cancer du poumon et en 3^{ème} position chez la femme derrière le cancer du sein et du poumon.

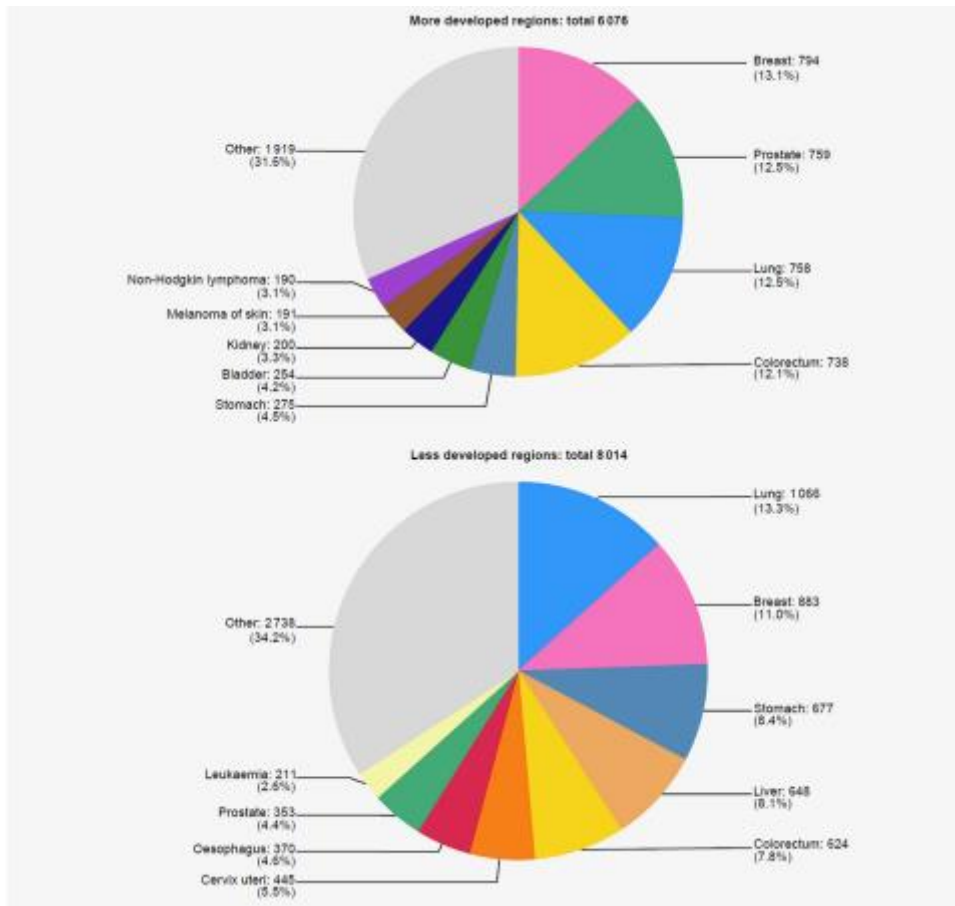


Figure 3. Estimation du nombre de nouveaux cas par an de cancers colorectaux dans les pays développés et en voie de développement
(Ferlay J et al, Cancer incidence and mortality worldwide, 2015)

III. Les cancers colorectaux associés aux MICI

Les patients atteints de MICI encourent un risque accru de développer un cancer intestinal. Les MICI représentent le 3^{ème} plus important facteur de risque de survenue de cancer intestinal, derrière la Polypose Adénomateuse Familiale et le syndrome de Lynch^{15,16}.

III.1. Rectocolite hémorragique

De nombreuses études ont démontré que la RCH d'évolution prolongée présentait un surrisque de cancer colorectal. Selon la méta-analyse de *Jess et al*¹⁷, la RCH multiplie par 2.4 le risque de cancer colorectal. Une autre méta-analyse conduite par *Eaden et al*¹⁸ a estimé ce risque à 1.6% à 10 ans, 8.3% à 20 ans et 18.4% à 30 ans. Ainsi, les cancers colorectaux sont responsables d'un sixième de l'ensemble des décès observés chez les patients atteints de RCH^{15,19}.

III.2. Maladie de Crohn

Bien que les données bibliographiques soient moins nombreuses que pour la RCH, il a été démontré qu'il existe une association entre la MC et les cancers intestinaux. Le risque relatif de CCR chez les patients atteints de MC est compris entre 2 et 5.6%^{19,20}. Selon une méta-analyse compilant les données de 12 études réalisées entre 1972 et 2004, le risque cumulé de survenue de cancer intestinal est de 2.9% à 10 ans, 5.6% à 20 ans, et 8.3% à 30 ans après le diagnostic d'une maladie de Crohn dans la population occidentale²¹.

PHYSIOPATHOLOGIE DES MICI

L'étiologie des MICI reste à ce jour inconnue. Un grand nombre d'études alimente l'hypothèse selon laquelle il s'agit de pathologies multifactorielles complexes, qui se développent chez des personnes ayant une susceptibilité génétique, chez qui une dérégulation de la réponse immunitaire de la muqueuse à l'égard du microbiote intestinal a lieu et qui est favorisée par des facteurs environnementaux particuliers^{9,22}.

I. Susceptibilité génétique

Plusieurs études ont démontré la participation d'une composante génétique à la pathogénie des MICI^{23,24}.

Le premier gène de susceptibilité de la MC découvert fut NOD2 (nucleotide-binding oligomerization domain 2), également appelé CARD15, situé sur le locus 16q12^{25,26}. La moitié des patients atteints de MC présentent au moins une mutation de ce gène²⁷, le risque relatif de développer une MC est d'environ 20 pour les porteurs homozygotes d'un variant de ce gène, de 2 à 3 chez les porteurs hétérozygotes²⁷. Le gène NOD2 code pour une protéine qui intervient dans la reconnaissance de composants bactériens (peptidoglycanes) par les cellules immunitaires²⁸. Bien que son implication dans la physiopathologie de la maladie n'ait pas été complètement éclaircie, l'hypothèse principale est qu'une mutation de ce gène participe à la dérégulation du système immunitaire vis-à-vis du microbiote intestinal.

Depuis la découverte de NOD2, environ 160 loci impliqués dans la susceptibilité génétique aux MICI (notamment la MC) ont été identifiés²⁹, la plupart codant pour des protéines intervenant dans la réponse immunitaire innée et acquise contre des agents bactériens. Certaines études ont montré que des gènes non impliqués dans la susceptibilité aux MICI intervenaient dans l'expression clinique de ces pathologies^{30,31}, certains variants HLA de classe II ont ainsi été associés à des formes plus sévères de RCH et d'autres à la survenue de manifestations extra-intestinales^{23,30,31}.

Par ailleurs, des études épidémiologiques ont montré que des cas d'agrégations familiales étaient observés chez les patients touchés par les MICI : le risque de développer une MICI est augmenté entre 15 et 42 fois pour la MC, entre 7 et 17 fois pour la RCH pour un individu ayant un parent au premier degré atteint respectivement par la MC ou la RCH^{32,33}. Néanmoins, des études montrent également que les taux de concordances chez les jumeaux

monozygotes n'atteignent pas 100% comme pour une maladie purement génétique (20 à 50% pour la MC ; 13 à 19% pour la RCH)³⁴, ce qui montre que d'autres facteurs interviennent dans la pathogenèse des MICI.

II. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux ont été évoqués et étudiés, les seuls dont l'implication ait été clairement démontrée dans l'apparition des MICI sont le tabac et l'appendicectomie^{35,36}.

II.1. Tabac

II.1.1. RCH

Le tabagisme réduit le risque de RCH de 40%, la maladie survient 2.5 fois moins souvent chez les fumeurs par rapport aux non fumeurs^{9,36}. Quand déclarée, la RCH est moins sévère : elle s'étend moins souvent sur le colon proximal, nécessite plus rarement le recours à la corticothérapie et à la chirurgie. L'arrêt de l'intoxication aggrave la maladie et sa reprise l'améliore³⁷.

II.1.2. MC

A l'inverse de la RCH, le tabac multiplie par plus de 2 le risque de survenue d'une MC^{36,38}. Quand déclarée, celle-ci est plus sévère chez le fumeur que chez le non fumeur (complications plus nombreuses, nécessité d'un recours aux corticoïdes et aux immunosuppresseurs, recours à la chirurgie)^{36,39}. Il s'y associe un net bénéfice du sevrage tabagique (réduction de moitié du risque de rechutes, l'effet de ce seul sevrage étant comparable à celui d'un traitement immunosuppresseur)³⁶.

Plusieurs hypothèses ont été proposées quant à cet effet ambivalent du tabac, aucune n'a à ce jour été validée.

II.2. Appendicectomie

L'appendicectomie réduit d'environ 70% le risque de RCH³⁵, à condition qu'elle ait été réalisée avant l'âge de 20 ans et avec pour motif une appendicite aiguë ou une lymphadénite mésentérique. Elle est associée à une évolution moins péjorative de la maladie avec moins de poussées et de complications.

L'effet de l'appendicectomie sur la MC est encore discuté, elle pourrait augmenter le risque de survenue de la maladie⁴⁰.

Le mécanisme d'action de l'appendicectomie sur les MICI demeure non connu, elle pourrait participer à des modifications de la réponse du système immunitaire muqueux intestinal à l'égard des antigènes au contact de la barrière intestinale.

II.3. Autres facteurs environnementaux

La prise de contraceptifs oraux augmente légèrement le risque de MICI (RR 1.28-1.46)⁹. D'autres facteurs environnementaux liés au mode de vie occidental sont suspectés, comme les habitudes alimentaires (régime pauvre en fibres, surconsommation de sucres raffinés, de graisses saturées, de protéines animales et de conservateurs alimentaires), l'amélioration de l'état sanitaire, la pollution industrielle, l'obésité, la sédentarité, l'exposition retardée dans la vie aux infections ou la diminution des maladies parasitaires endémiques, sans qu'aucun ne soit formellement démontré⁴¹.

III. Déséquilibre du microbiote intestinal et induction du processus inflammatoire

La muqueuse digestive assure un rôle de barrière par divers mécanismes⁴². La sécrétion de mucus permet la séquestration d'agents bactériens ; l'expression de peptides antibactériens par les cellules épithéliales et leur présence au sein du mucus contribue à la lyse des bactéries pathogènes, la présence de jonctions serrées telles que la E-cadhérine entre les cellules épithéliales rendent la muqueuse impénétrable par les bactéries⁴³. Enfin la grande capacité de renouvellement de la muqueuse assure un maintien des différents types de cellules impliquées dans ces mécanismes.

Dans une muqueuse intestinale saine, les antigènes alimentaires et bactériens commensaux au contact de la muqueuse sont reconnus par les macrophages, les cellules épithéliales et mésenchymateuses, induisant une production de TGF-Beta et de prostaglandines par celles-ci⁴⁴. Il en résulte une maturation partielle des cellules dendritiques présentatrices d'antigènes ayant également reconnu ces antigènes. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, ces cellules dendritiques vont sécréter des cytokines anti-inflammatoires à l'origine d'une différenciation des lymphocytes T CD4 (LT CD4) en lymphocytes T régulateurs. Ces derniers permettent d'inhiber les lymphocytes T effecteurs et les cellules de immunité innée, conduisant à une tolérance de ces antigènes alimentaires et bactériens commensaux⁴⁵ (**Figure 4a**).

Dans les MICI, la conjonction des facteurs environnementaux et de la prédisposition génétique contribue à une perte de l'homéostasie du microbiote intestinal, conduisant à une réponse immunitaire dérégulée à son égard⁴⁶.

L'altération des mécanismes d'homéostasie (comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides anti-microbiens par exemple) est responsable d'une dérégulation de la flore intestinale (dysbiose intestinale), qui se traduit par une diminution de la quantité de bactéries « protectrices » au profit des bactéries pathogènes⁴⁷. Il s'y associe une altération des jonctions intercellulaires à l'origine d'une augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale.

La dysbiose conjuguée avec cette perte de la fonction de barrière intestinale favorise l'envahissement de la lamina propria par des bactéries pathogènes conduisant à une activation excessive du système immunitaire⁴⁸. Contrairement à ce qui est observé dans une muqueuse saine, les macrophages, les cellules épithéliales et les cellules mésenchymateuses synthétisent des cytokines pro-inflammatoires induisant une maturation complète des cellules dendritiques qui ont détecté les antigènes bactériens pathogènes. Après migration de ces cellules dendritiques dans les ganglions lymphatiques mésentériques, la présentation d'antigène aux lymphocytes conduit à une différenciation des LT CD4 en LT effecteurs (LTh) à l'origine d'une amplification de l'inflammation (recrutement de l'immunité innée et humorale) (**Figure 4b**). L'inflammation chronique qui en résulte aboutit finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients²⁴.

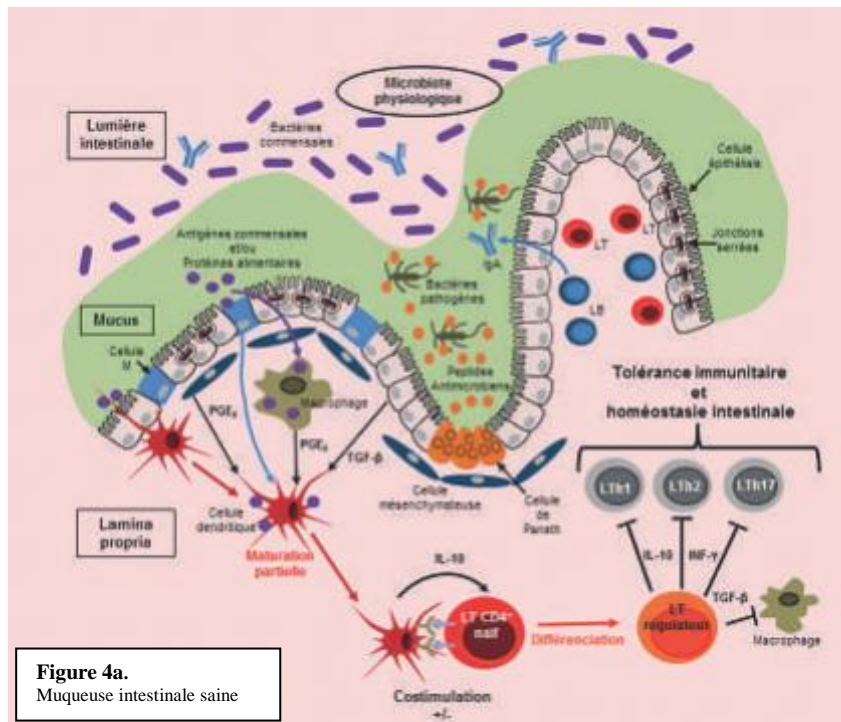


Figure 4a.
Muqueuse intestinale saine

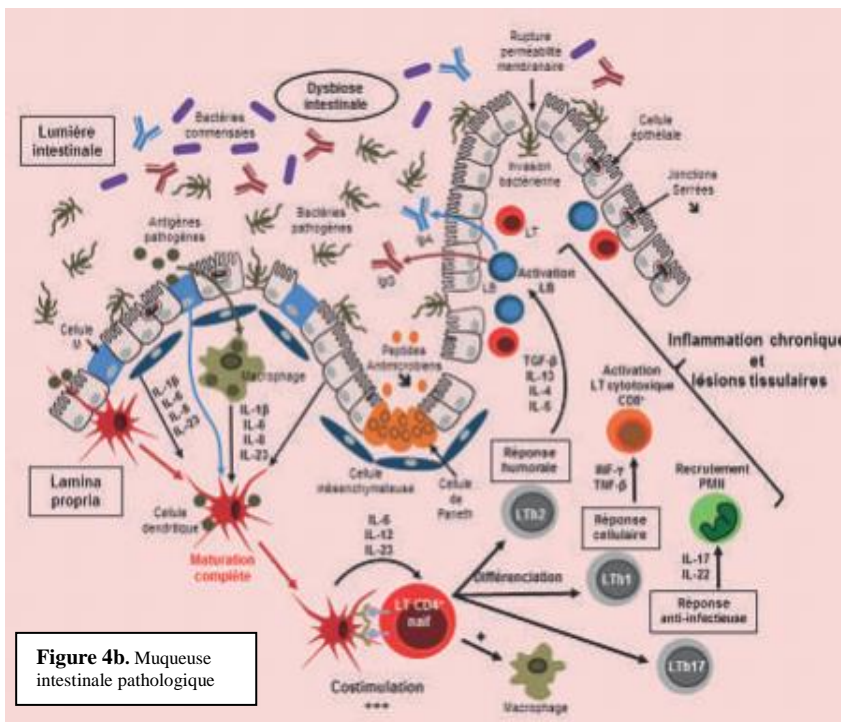


Figure 4b. Muqueuse intestinale pathologique

Figure 4. Représentation schématique d'une muqueuse intestinale saine (a) et pathologique (b)
(Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? Hegel ; 2016)

CARCINOGENESE DES CANCERS COLORECTAUX SPORADIQUES

Les cancers colorectaux empruntent trois principales voies de cancérogenèse : la voie de l'instabilité chromosomique, la voie de l'instabilité microsatellitaire et la voie CIMP. Ces voies ne sont pas mutuellement exclusives, certains CCR sont issus de plusieurs voies différentes : plus de 25% des CCR MSI ont une instabilité chromosomique⁴⁹, 12% des tumeurs MSI ont une instabilité chromosomique⁵⁰ et 33% des CCR avec un profil CIMP ont une instabilité chromosomique⁵¹.

I. Voie de l'Instabilité chromosomique

La voie de l'instabilité chromosomique, également appelée voie CIN (Chromosomal Instability) ou LOH (Loss Of Heterozygoty), a été décrite pour la première fois par Fearon et Vogelstein en 1990⁵² dans le cadre du syndrome héréditaire de prédisposition de polypose adénomateuse familiale (PAF), syndrome de transmission autosomique dominante à l'origine de 1% de l'ensemble des CCR⁵³. La voie CIN représente la voie principale de cancérogenèse, elle est empruntée par 60 à 80% des cancers colorectaux^{52,54}.

D'un point de vue anatomopathologique, la voie de l'instabilité chromosomique est représentée par la séquence « adénome-carcinome » (**Figure 5**) avec pour lésion histologique précancéreuse élémentaire la dysplasie conventionnelle⁵².

D'un point de vue moléculaire, cette voie est à l'origine de pertes alléliques sur les bras des chromosomes 5, 8, 17, 18 et 22, pertes auxquelles s'associent des mutations conduisant à l'inactivation bi-allélique de gènes suppresseurs de tumeurs ou à la surexpression de proto-oncogènes⁵⁵.

Le gène APC (adenomatous polyposis coli), situé sur le chromosome 5q21, est l'un des gènes-clés de cette voie à être inactivé⁵⁶ (**Figure 5**). Une perte d'expression de ce gène est retrouvée dans 65 à 70% des CCR sporadiques. Son inactivation constitue un évènement précoce⁵⁴ puisque 30 à 70% des adénomes présentent déjà à ce stade une perte d'expression d'APC. L'inactivation d'APC induit une accumulation de β -caténine dans la cellule ce qui active la transcription de gènes impliqués dans la prolifération cellulaire⁵⁷. La mutation germinale du gène APC est responsable du syndrome de polypose adénomateuse familiale.

L'hyperméthylation du promoteur d'APC, retrouvée dans 18% des adénomes et des CCR, constitue une alternative aux mutations du second allèle du gène aboutissant à son inactivation⁵⁴.

Le gène KRAS est également impliqué dans la voie CIN et survient de façon relativement précoce. La mutation de ce gène, notamment dans les codons 12 et 13 de l'exon 2, conduit à l'activation de la cascade des MAP Kinases et à la prolifération cellulaire⁵⁸. Trente-cinq à 50% des CCR sporadiques présentent une mutation de KRAS^{59,60}, 17% des adénomes sont porteurs d'une mutation du gène⁶¹.

La phase tardive de la voie CIN est marquée par la perte d'expression de TP53, situé sur le chromosome 17⁶². TP53 est un gène suppresseur de tumeur et coordinateur des réponses de la cellule au stress cellulaire (stress oxydatif, signaux aberrants de prolifération, dommages sur l'ADN cellulaire). Cinquante à 75% des CCR ont une inactivation de P53, 50% des adénomes en dysplasie de haut grade en possèdent une, 4 à 26% des adénomes en comportent une⁶³. La plupart des mutations du gène (80%) sont des mutations non-sens qui aboutissent à la synthèse d'une protéine inactive avec une longue demi-vie qui va s'accumuler dans la cellule, cette surexpression cellulaire sera détectable en immunohistochimie.

L'inactivation de P53 s'associe à la perte de 18q dans 70% des CCR⁶⁴. Cette région chromosomique est porteuse de gènes suppresseurs de tumeurs tels que DCC (Deleted in Colorectal Carcinoma), SMAD4 et SMAD2.

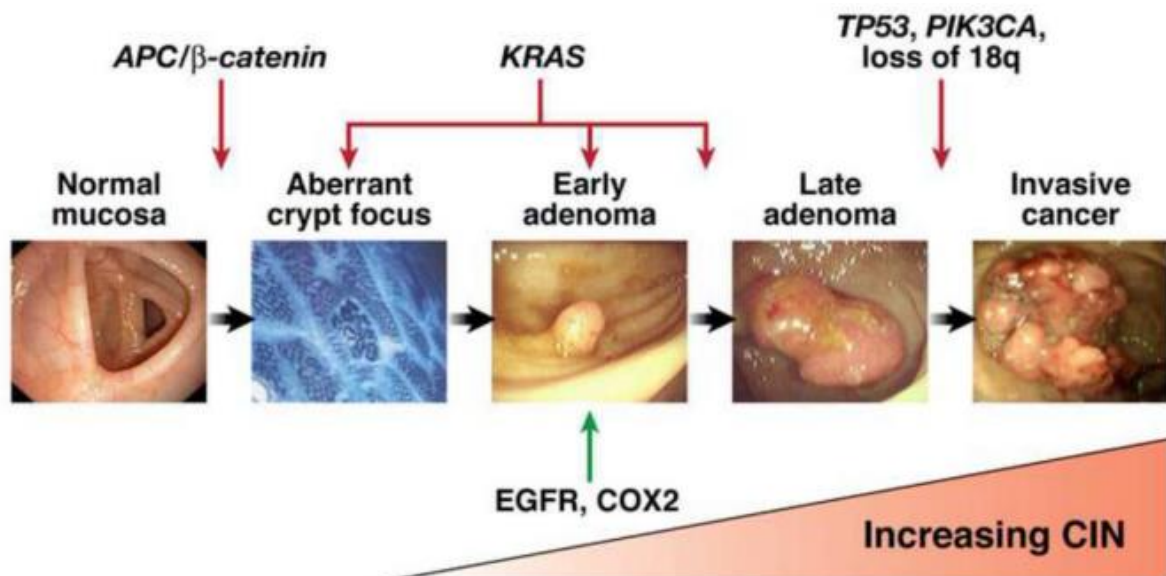


Figure 5. Différentes étapes de la voie CIN vers la transformation carcinomateuse

(The chromosomal instability pathway in colon cancer; Pinot et Chung; 2010)

II. Voie de l'instabilité microsatellitaire

La voie d'instabilité microsatellitaire est empruntée par 15% des CCR⁶⁵.

Les séquences microsatellites sont des régions codantes ou non codantes du génome caractérisées par une répétition di-, tri- ou quadri-nucléotidique particulièrement sujettes aux erreurs de réplication commises par l'ADN polymérase lors de la réplication de l'ADN⁶⁶. Ces erreurs sont, en temps normal, réparées par des protéines de réparation de misappariement de l'ADN, appartenant au système MMR (MisMatch Repair). Ces protéines correspondent à MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 et fonctionnent en hétérodimères (MLH1/PMS2 et MSH2/MSH6). Les complexes MSH2/MSH6 (MutS α) ou dans une moindre mesure MSH2/MSH3 (MutS β) (l'expression de MSH3 étant 10 fois inférieure à celle de MSH6) reconnaissent les erreurs commises lors de la réplication de l'ADN et induisent le recrutement du complexe MLH1/PMS2 qui permet de dégrader les bases mutées et de re-synthétiser les bases adéquates⁶⁷ (**Figure 6 (a)**).

L'inactivation bi-allélique des gènes codant pour une ou plusieurs de ces protéines du système MMR est à l'origine d'une accumulation de mutations dans divers gènes participant à la transformation carcinomateuse⁶⁸.

Les cancers colorectaux issus de cette voie sont soit sporadiques soit héréditaires.

Dans les CCR sporadiques, cette inactivation est le plus souvent le résultat d'une hyperméthylation au niveau somatique du promoteur du gène MLH1⁶⁹. Ce phénomène épigénétique d'hyperméthylation concerne 12% de l'ensemble des CCR et peut s'inscrire dans le cadre d'une autre voie de carcinogenèse caractérisée par une hyperméthylation d'un grand nombre de gènes, la voie CIMP (CpG Island Methylator Phenotype).

La mutation germinale d'un des gènes du système MMR (le plus souvent MLH1 ou MSH2) est responsable du syndrome de Lynch ou HNPCC (Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer), syndrome à l'origine de 3% des CCR⁶⁵. Dans ce syndrome, la mutation constitutionnelle, suivie d'une mutation ou d'une hyperméthylation somatique du deuxième allèle du même gène au cours de la vie du patient, conduit à la perte d'expression d'une ou de plusieurs protéines du système MMR induisant l'évolution vers la transformation carcinomateuse (**Figure 6 (b)**).

Les cancers du spectre du syndrome d'HNPCC sont représentés notamment par les cancers colorectaux (20%), endométriaux (22-33%), du grêle (10-45%), gastriques (15-20%), ovariens (10%) et des voies biliaires (10%)⁷⁰.

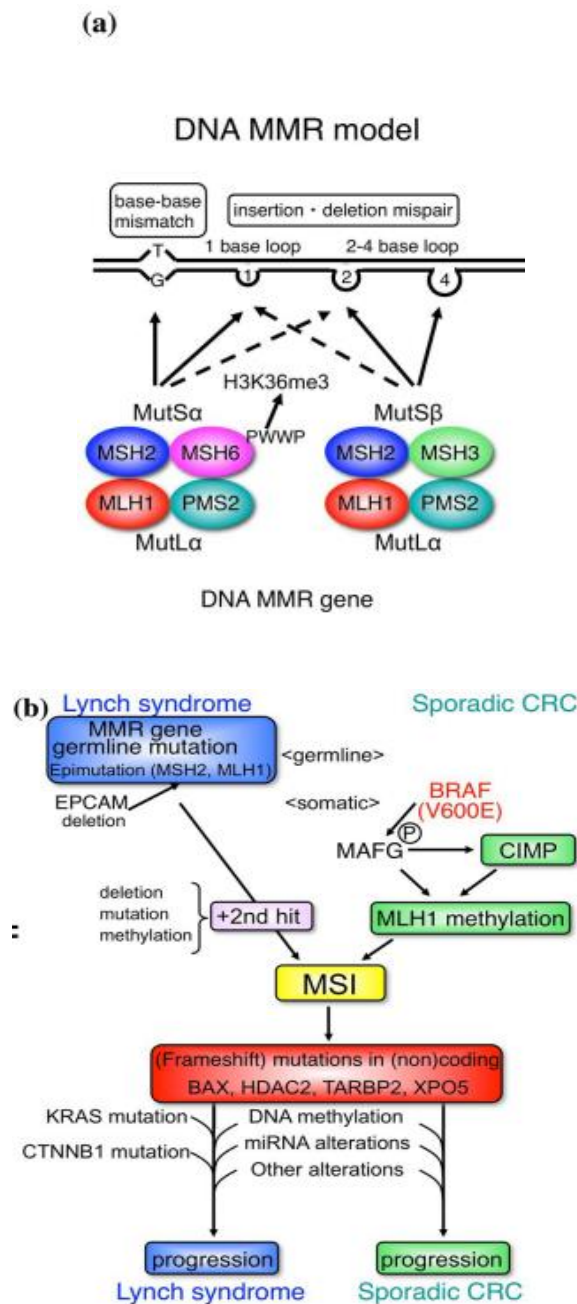


Figure 6. Schématisation du fonctionnement des protéines du système MMR (a) ; modèle de progression des CCR MSI sporadiques et liés à un syndrome de Lynch (b)

(Microsatellite instability : an update ; Yamamoto et al ; Juin 2015)

L'étude du phénotype microsatellitaire est réalisée en pratique courante par deux méthodes complémentaires : l'immunohistochimie et la biologie moléculaire.

L'immunohistochimie permet l'étude de l'expression des protéines MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6. Le marquage nucléaire par les anticorps anti-MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 est en faveur d'un phénotype microsatellitaire stable (MSS). A l'inverse, l'absence d'expression nucléaire d'une ou plusieurs de ces protéines oriente vers un phénotype microsatellitaire

instable (MSI) (**Figure 7**). Le fonctionnement des protéines PMS2 et MSH6 étant respectivement dépendant de l'expression de MLH1 et MSH6, la perte d'expression de ces dernières aura pour conséquences l'absence d'expression des premières.

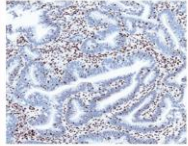
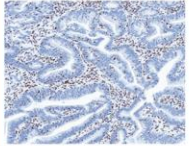
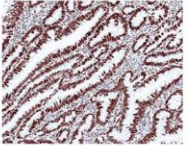
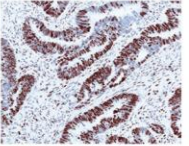
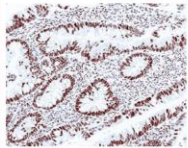
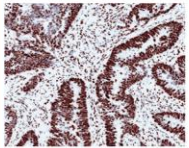
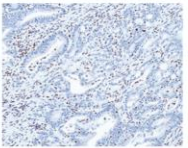
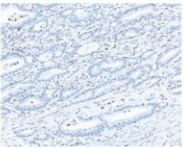
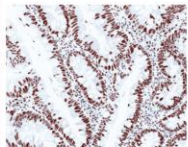
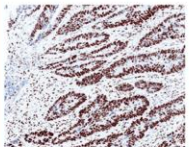

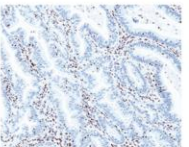
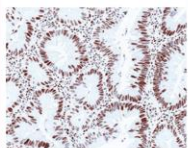
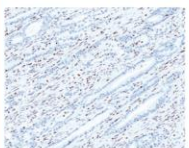
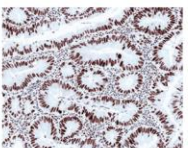
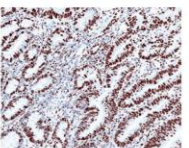
MMR mutations	IHC result MLH1	IHC result PMS2	IHC result MSH2	IHC result MSH6
MLH1 mutation	Loss 	Loss 	Preserved 	Preserved 
MSH2 mutation	Preserved 	Preserved 	Loss 	Loss 
MSH6 mutation	Preserved 	Preserved 	Preserved 	Loss 
PMS2 mutation	Preserved 	Loss 	Preserved 	Preserved 

Figure 7. Perte d'expression des protéines du système MMR en immunohistochimie les quatre cas de figures

En technique de biologie moléculaire, le phénotype MMR est étudié par PCR (Polymerase Chain Reaction) multiplex utilisant un panel d'au minimum cinq marqueurs mononucléotidiques parmi les sept suivants : Bat25, Bat26, Bat40, NR21, NR22, NR24 et NR27⁷¹. Lorsque le système MMR est déficient, des erreurs s'accumulent au sein des séquences microsatellitaires sous la forme d'allèles de taille différente. La PCR multiplex est un examen qui permet de déterminer la taille de chacune des séquences microsatellitaires testées : l'instabilité microsatellitaire est la présence dans l'échantillon tumoral d'allèles de taille différente de celle de l'allèle normal, traduisant l'absence de réparation des erreurs de réplication dans le génome. L'absence d'instabilité microsatellitaire (phénotype MSS ou pMMR (proficient MisMatch Repair)) est définie par des marqueurs tous stables ; il existe une instabilité microsatellitaire (phénotype dMMR) lorsqu'une instabilité est retrouvée au sein d'un marqueur (MSI-Low) ou de plusieurs marqueurs (MSI-High).

A stade égal, les cancers colorectaux MSI ont un meilleur pronostic que les cancers MSS. Par ailleurs, les cancers MSI ont un profil de sensibilité aux chimiothérapies différent par rapport aux tumeurs MSS (davantage résistantes au 5-Fluoro-Uracil, plus sensibles à l'Irinotécan).

III. Voie CIMP

La voie CIMP (CpG Island Methylator Phenotype) est empruntée par 25 à 35% des CCR⁷². De nombreux gènes détiennent dans leur région promotrice des répétitions dinucléotidiques Cytosine-Guanine, appelées îlots CpG. La méthylation de ces îlots CpG rend les gènes correspondant silencieux. La voie CIMP est caractérisée par une méthylation d'un grand nombre de gènes. Cette voie est fréquemment associée aux mutations de BRAF⁷³.

IV. CDX2, MGMT et PI3-Kinase

IV.1. CDX2

IV.1.1. Structure du gène

Le gène CDX2 (Caudal-related homeobox 2) est situé sur le chromosome 13. S'étendant sur 7.2Kb, il est constitué de trois exons et de deux introns. Il code pour une protéine constituée de 313 acides aminés.

IV.1.2. Fonctions de CDX2

IV.1.2.1. Durant l'embryogenèse

CDX2 est un des premiers gènes exprimés au cours de l'embryogenèse⁷⁴. D'abord exprimé dans les 3 feuillets embryonnaires, son expression se restreint ensuite à l'endoderme intestinal, avant d'être maintenue dans l'épithélium intestinal tout au long de la vie. Au cours du développement embryonnaire, CDX2 assure la détermination et le maintien du trophoctoderme, le développement de l'axe antéro-postérieur de l'embryon ainsi que la différenciation du tissu intestinal.

IV.1.2.2. Chez l'adulte

IV.1.2.2.1. Différenciation de l'épithélium intestinal

CDX2 assure le maintien du phénotype intestinal⁷⁵. CDX2 est un élément majeur de la différenciation terminale des cellules épithéliales intestinales. Parmi ses fonctions, CDX2 favorise la transcription de gènes codant pour des transporteurs nécessaires à l'absorption et au passage des nutriments dans le sang⁷⁶. Il favorise également la transcription de gènes codant pour des mucines comme MUC2 et MUC4, entrant dans la composition du mucus intestinal⁷⁷. Par ailleurs, CDX2 participe également à la fonction d'absorption de l'épithélium en produisant des facteurs de transcription permettant la différenciation des cellules souches en cellules absorbantes.

IV.1.2.2.2. Inhibition du développement tumoral

CDX2 détient une fonction anti-proliférative qui permet d'assurer l'homéostasie intestinale et d'inhiber le développement tumoral intestinal. Il assure notamment cette fonction anti-proliférative par inhibition de la voie Wnt en interagissant avec la β -caténine et en entravant l'expression de gènes cibles de la voie Wnt⁷⁸. Certains auteurs ont également rapporté à CDX2 une fonction de protection à l'égard de l'instabilité génomique par inhibition des mécanismes défectueux de réparation des cassures des brins d'ADN et par induction de l'apoptose des cellules intestinales au génome altéré⁷⁹.

IV.1.3. Mécanisme de perte de CDX2

Plusieurs auteurs ont décrit un lien entre la méthylation du promoteur de CDX2 et la diminution de son expression. *Jiang et al*⁸⁰ ont ainsi mis en évidence une corrélation entre la diminution des taux d'ARNm de CDX2 avec le degré de méthylation du promoteur du gène. La méthylation du promoteur de CDX2 serait ainsi un des principaux mécanismes de répression du gène.

D'autres auteurs ont montré que l'expression de CDX2 pouvait être inhibée par certaines voies impliquées dans la cancérogénèse colique. Ainsi, l'expression de CDX2 est inhibée par la voie Ras dans des cellules cancéreuses coliques⁸¹.

La plupart des auteurs s'accordent sur le fait que le locus de CDX2 est rarement affecté par des mutations⁸².

IV.1.4. Profil d'expression de CDX2 en immunohistochimie

Dans l'épithélium intestinal normal, CDX2 est exprimé dans le noyau des cellules intestinales. Dans les CCR, la perte d'expression des cellules intestinales tumorales est peu fréquente (90% des adénocarcinomes coliques expriment CDX2 selon *Moskaluk et al*⁸³), elle est le plus souvent conservée, avec toutefois une localisation cytoplasmique, parfois diffuse (nucléaire et cytoplasmique). La perte d'expression de CDX2 est plus souvent associée à des CCR avancés de haut grade, avec atteinte ganglionnaire, présentant une instabilité microsatellitaire et un phénotype CIMP. Elle est également associée à un plus mauvais pronostic⁸⁴.

IV.2. MGMT

Le gène MGMT (O-6-méthylguanine-DNA méthyltransferase), situé sur le chromosome 10q26, a une fonction de réparation de l'ADN en favorisant la neutralisation de l'effet oncogénique des agents alkylants sur l'ADN⁸⁵. La protéine codée par ce gène permet la désalkylation en catalysant le transfert de groupes méthylés des résidus O6-Méthylguanine de l'ADN vers une cystéine faisant partie de la protéine elle-même⁸⁶. L'expression du gène MGMT peut être réprimée par méthylation de son promoteur, le défaut de réparation de l'ADN qui en résulte constitue un facteur favorisant la carcinogenèse. L'extinction de MGMT par méthylation est constatée dans environ 40% des cancers colorectaux⁸⁷.

IV.3. PI3-Kinase

PI3-Kinase (phosphatidylinositol-3-kinase) est une enzyme de la famille des lipides kinases intervenant dans la transduction du signal cellulaire. Elle est impliquée dans divers processus tels que l'apoptose, le métabolisme glucidique, la survie et la prolifération cellulaire⁸⁸.

IV.3.1. La voie de signalisation de PI3-Kinase

PI3-Kinase est recrutée et activée après stimulation d'un récepteur tyrosine kinase par liaison à son ligand (facteur de croissance ou insuline). PI3-Kinase augmente alors le taux de PIP3 cellulaire (phosphatidylinositol-3,4,5-trisphosphate) en phosphorylant PIP2

(phosphatidylinositol-4,5 bisphosphate), ce qui permet le recrutement de la protéine AKT (Serine Threonine Kinase) au niveau de la membrane cellulaire. AKT est ensuite pleinement activée par phosphorylation par mTOR (mechanistic target of rapamycin) et PDK1 (3-phosphoinositide-dependent kinase). Une fois activée, AKT phosphoryle une gamme de substrats tels que MDM2, FOXO et BAD, ce qui va avoir pour effet de les stimuler ou les inhiber. La réponse cellulaire qui en découle est l'inhibition de l'apoptose et la stimulation de la prolifération cellulaire. PTEN (Phosphatase and tensin homolog) a une action antagoniste à PI3-Kinase en convertissant PIP3 en PIP2 par déphosphorylation⁸⁹ (**Figure 8**).

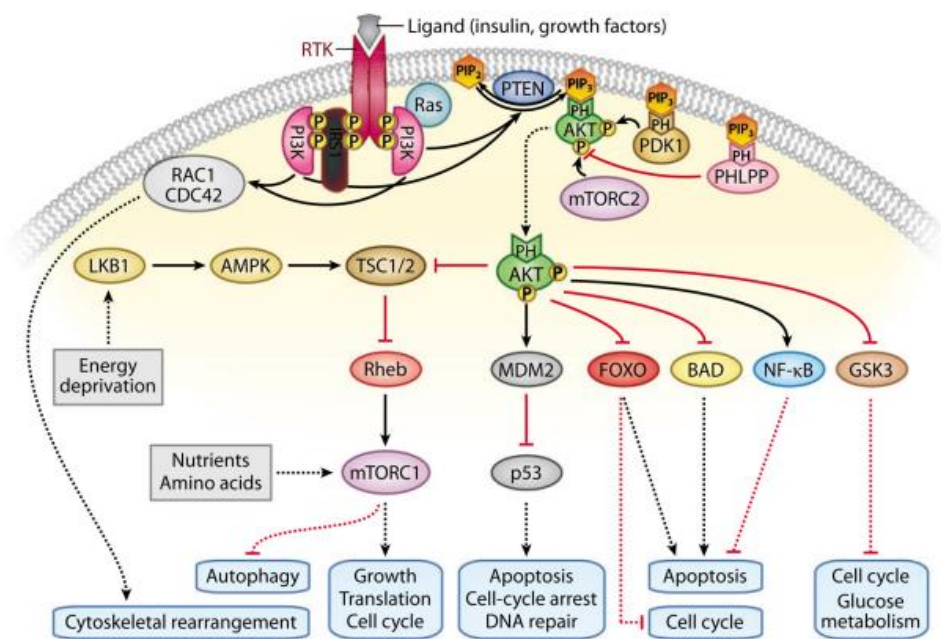


Figure 8. La voie de signalisation de PI3-Kinase
(*PTEN and PI3-Kinase pathway in cancer, Chalhoub et Baker, 2009*)

IV.3.2. Implication de PI3-Kinase dans la cancérogenèse

Parmi les différents isoformes de PI3-Kinase, la sous-unité catalytique p110 α , aussi appelée PIK3CA (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase, catalytic subunit alpha), est la seule fréquemment impliquée dans les cancers humains lorsqu'elle est mutée⁸⁹. Cette protéine comporte 5 domaines fonctionnels, pouvant être affectés de façon variable par les mutations du gène codant la protéine : le domaine p85-BD (p85-regulatory subunit—binding domain) assurant la liaison avec la protéine p85, Ras-BD (Ras-binding domain) permettant la liaison avec la protéine Ras, le domaine C2, le domaine hélicoïdal et le domaine catalytique kinase (site de phosphorylation) (**Figure 9**).

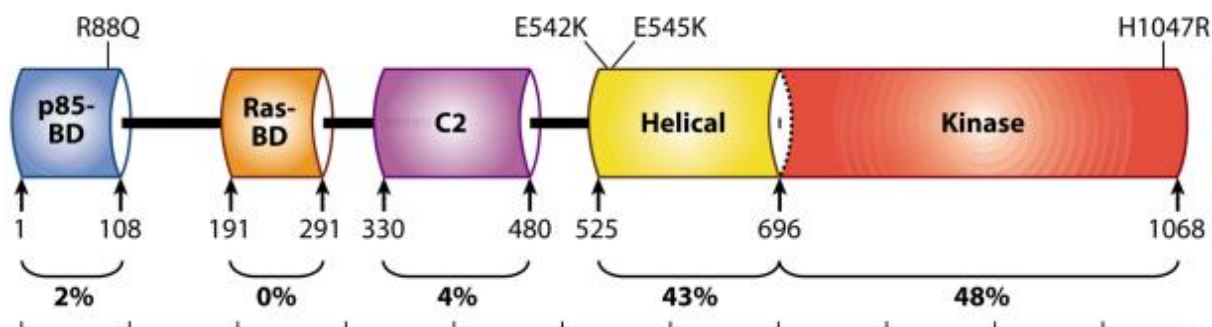


Figure 9. Structure de la protéine p110alpha (PIK3CA) avec nom et fréquence des mutations selon le domaine affecté
(PTEN and PI3-Kinase pathway in cancer, Chalhoub et Baker, 2009)

PIK3CA est codée par le gène homonyme situé sur le chromosome 3q26. Les mutations de ce gène concernent de nombreux cancers, les principaux étant les cancers de la prostate, du poumon, du côlon et du sein. La plupart des mutations sont des substitutions non-sens, et surviennent dans 80% des cas dans 3 hotspots du gène : E542K et E545K au sein de l'exon 9 (mutations affectant le domaine hélicoïdal de la protéine) ; H1047R au niveau de l'exon 20 (mutation affectant le domaine kinase). Ces mutations augmentent l'activité de PI3-Kinase par divers mécanismes. L'une des plus fréquentes mutations, la mutation E545K de l'exon 9, est responsable d'une modification de la charge électrique du domaine hélicoïdal de la protéine. Dans la protéine PIK3CA non mutée, ce domaine est chargé négativement, ce qui lui permet de se lier à p85 α (chargée positivement) via le domaine p85-BD selon une disposition conformationnelle particulière rendant PIK3CA inactive (**Figure 10**). Seule l'activation du récepteur tyrosine kinase permet de lever cette inhibition exercée par cette liaison particulière à p85 α . La mutation E545K rend la charge du domaine hélicoïdal de PIK3CA positive, la liaison avec p85 α se fait selon une conformation ne permettant plus l'inhibition de la protéine en l'absence de stimulation du récepteur tyrosine kinase, il en résulte un maintien permanent du signal de prolifération cellulaire, favorisant ainsi la cancérogenèse.

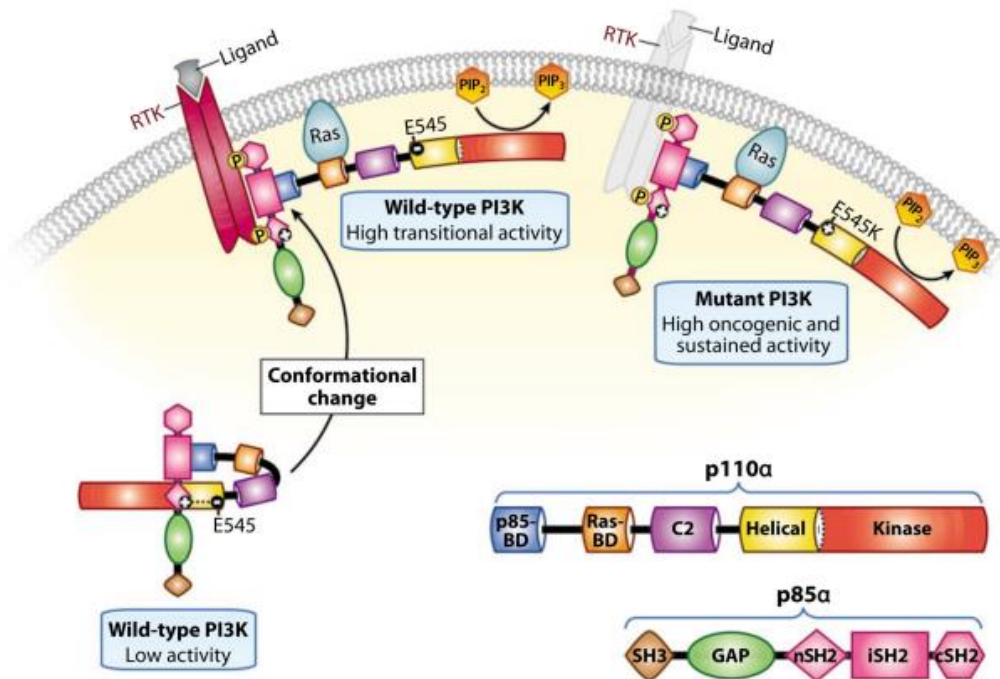


Figure 10. Modèle schématique de l'activation incontrôlée de PIK3CA par la mutation E545K
(PTEN and PI3-Kinase pathway in cancer, Chalhoub et Baker, 2009)

En ce qui concerne le cancer colorectal, une mutation de PIK3CA est observée dans 10 à 20% des cas⁹⁰. Les mutations intéressent davantage l'exon 9 que l'exon 20 (ratio de 3/1 à 5/1), moins de 5% des CCR présentent une mutation des deux exons. Les mutations intéressent plus fréquemment les adénocarcinomes mucineux, elles surviennent plus souvent dans le côlon proximal que distal, elles sont souvent associées aux mutations de KRAS et à la perte de MGMT. Elles n'ont pas de lien avec le statut MMR, CIMP et BRAF.

CARCINOGENESE DES CANCERS INTESTINAUX ASSOCIES AUX MICI

I. Voies de carcinogénèse des CCR associés aux MICI

La grande majorité des études réalisées montrent que la plupart des altérations moléculaires des CCR sporadiques sont également observées dans les CCR associés aux MICI, mais avec une prévalence et une chronologie différente (**Figure 11**)^{91,92}.

I.1. Voie de l'instabilité chromosomique (CIN)

Tout comme pour les CCR sporadiques, la voie CIN constitue la principale voie de cancérogénèse des CCR associés aux MICI, avec une fréquence similaire (85%)⁹³ (**Figure 12**). Les chromosomes concernés et la fréquence des pertes et gains de bras chromosomiques sont également globalement similaires, les chromosomes 8, 11, 17 et 18 étant les plus concernés⁹⁴. Néanmoins, les altérations génétiques propres à cette voie ont une chronologie différente à celles observées dans les CCR sporadiques et sont parfois constatées dans la muqueuse intestinale non dysplasique⁹³.

I.1.1. Aneuploïdie

L'aneuploïdie, conséquence de la voie CIN, est définie comme un nombre de chromosomes anormal au sein des cellules⁹³. Phénomène particulièrement bien étudié dans la RCH, il s'agit d'un événement précoce dans la carcinogénèse dont le taux de survenue va crescendo selon le degré de la transformation tumorale : elle concerne 20 à 50% des lésions de dysplasie avec une prévalence supérieure dans les lésions de dysplasie de haut grade et 50 à 90% des CCR. De plus, elle est observée dans 35% des échantillons indemnes de dysplasie, argument supplémentaire pour sa précocité dans la voie de carcinogénèse. L'aneuploïdie n'est cependant ni nécessaire ni suffisante dans le processus de carcinogénèse, ce qui suggère l'implication d'autres altérations génétiques⁹⁵.

I.1.2. Perte de gènes suppresseurs de tumeur

Les gènes suppresseurs de tumeur sont des gènes qui contrôlent la différenciation, la prolifération et la mort cellulaire. Leur inactivation favorise la progression vers le cancer et est habituellement la conséquence d'un double mécanisme de perte allélique suivie d'une mutation sur le second allèle⁹³.

I.1.2.1. APC

Contrairement aux CCR sporadiques où il représente le gène le plus souvent inactivé (60 à 75% des cas), APC, lorsqu'il est perdu, ne l'est que dans 13 à 30% des CCR associés aux MICI selon *Robles et al*⁹⁶. De plus la perte de ce gène est tardive au cours de la voie d'instabilité chromosomique des CCR développés sur MICI alors qu'il s'agit d'un des premiers événements à survenir dans la carcinogenèse des CCR sporadiques (**Figure 11**)^{93,96,97}.

I.1.2.2. P53

La gène P53, exerçant une fonction de gardien du génome en empêchant les cellules dont l'ADN est endommagé d'entrer dans le cycle cellulaire, est inactivé de façon précoce dans les CCR associés aux MICI, contrairement aux cancers sporadiques⁹⁸ (**Figure 12**). Selon les études, la perte de P53 est autant voir plus fréquente dans les CCR développés sur MICI par rapport aux CCR sporadiques. Selon *Burmer et al*⁹⁹, une mutation ou une perte d'hétérozygotie précoce de P53 est observée dès la muqueuse non dysplasique dans 6% des patients atteints de MICI. Par ailleurs, 9% des muqueuses indéfinies pour dysplasie, 33% des dysplasies de bas grade, 63% des dysplasies de haut grade et 85% des CCR comportent des mutations de P53. Les mutations de P53 sont rapportées comme étant plus fréquentes et davantage précoces que dans les CCR sporadiques : selon *Itzkowitz et al*⁹³, jusqu'à 100% des CCR associés aux MICI possèdent un mutation de P53 contre 75 à 80% des CCR sporadiques (**Figure 12**). Autre point de divergence avec les CCR sporadiques, les hotspots concernés par les mutations de P53 dans les CCR associés aux MICI sont différents⁹⁶, les mutations se concentrent sur les exons 4 et 8 du gène alors qu'elles sont plus largement distribuées dans les CCR sporadiques¹⁰⁰. Les mutations de P53 sont également décrites comme étant plus fréquentes et davantage précoces que la perte d'hétérozygotie de P53 dans la séquence de

carcinogène des CCR associés aux MICI, certaines études ont démontré un nombre élevé de mutations de ce gène dans la muqueuse intestinale non dysplasique, suggérant une implication de l'inflammation chronique dans la survenue de ces mutations¹⁰¹.

I.1.2.3. Chromosome 18q

Le chromosome 18q est porteur des gènes suppresseurs de tumeur tels que DCC et DPC4 (aussi appelé SMAD4). L'inactivation de ces gènes par perte d'hétérozygotie du locus du gène ou par mutation survient plus précocement et de façon légèrement plus fréquente que dans les CCR sporadiques. Selon *Aust et al*¹⁰², la perte d'hétérozygotie de 18q est observée dans 78% des CCR développés sur RCH versus 69% des CCR sporadiques. La perte d'hétérozygotie du locus de DCC concerne quant à elle 54% des CCR sur RCH contre 39% des cancers sporadiques. La plupart des études ne montrent pas de différence significative concernant le taux de mutations de SMAD4 entre les CCR sporadiques et ceux associés aux MICI (taux de 10% et de 13% respectivement selon *Robles et al*⁹⁶). Ces mutations surviennent également de façon plus précoce dans les cancers associés aux MICI que dans les CCR sporadiques.

I.1.3. Activation de proto-oncogènes

Les mutations du proto-oncogène KRAS sont moins fréquentes dans les CCR associés aux MICI que dans les cancers sporadiques^{93,96-98,103,104}. Jusqu'à 50% des CCR sporadiques sont mutés KRAS contre 8 à 24% des cancers développés sur MICI. Les mutations de KRAS apparaissent plus tardivement dans les CCR associés aux MICI que dans les cancers intestinaux : les mutations sont exceptionnelles en muqueuse non dysplasique et rares dans les lésions de dysplasie de bas grade, alors qu'elles sont communes dans les adénomes sporadiques en dysplasie de bas grade^{93,105}.

I.1.4. Voie de l'instabilité microsatellitaire

Selon les études, les CCR développés sur MICI empruntent la voie de l'instabilité microsatellitaire dans environ 15% des cas⁹⁶, soit à des taux équivalents à ceux des CCR sporadiques. Certaines études montrent une surreprésentation des cancers MSI-L par rapport aux MSI-H chez les patients atteints de MICI^{95,106}, d'autres que les deux types d'instabilités microsatellitaires surviennent à des fréquences équivalentes¹⁰⁷.

L'inactivation de MLH1 par hyperméthylation de son promoteur est observée de façon légèrement moins fréquente dans les CCR développés sur MICI en comparaison avec les CCR sporadiques^{93,96}. Elle est détectée dans presque la moitié des CCR MSI-H associés à une RCH¹⁰⁸. L'instabilité microsatellitaire est détectable dès le stade de dysplasie dans les plupart des CCR instables associés aux MICI⁹⁵.

I.1.5. Voie CIMP

La voie CIMP est moins fréquemment empruntée par les CCR associés aux MICI que les cancers sporadiques⁹⁷. Cinq à dix-sept pourcent des CCR sur MICI sont concernés par cette voie, contre 25 à 35% des CCR sporadiques^{100,109}. P16, gène inhibiteur du cycle cellulaire, arrive en tête des gènes couramment hyperméthylés dans les CCR sur MICI. La méthylation de P16 est un phénomène précoce qui affecte 10% des muqueuses non dysplasiques et jusqu'à 100% des cancers intestinaux associés aux MICI^{93,110}. Parmi les autres gènes couramment hyperméthylés : P14, régulateur indirect de P53, est inactivé par méthylation de son promoteur dans 50% des CCR sur MICI et dans 33% des dysplasies ; HPP1, impliqué dans la voie de transformation adénome-carcinome est méthylé dans 50% des CCR sur MICI et 40% des dysplasies ; E-Cadhérine, ayant un rôle de suppresseur de tumeur est typiquement perdu dans les lésions dysplasiques (93% des cas) et dans 57% des cancers ; EYA4, activateur de transcription impliqué dans l'apoptose, est hyperméthylé dans 83% des CCR sur RCH et des dysplasies sur RCH^{93,111} (**Figure 12**).

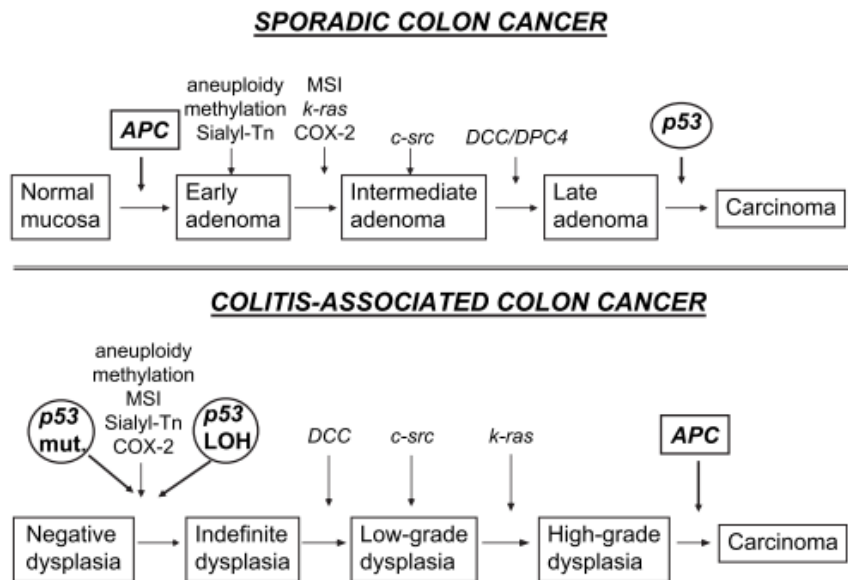


Figure 11. Anomalies moléculaires dans les cancers sporadiques et sur MICI

(*Molecular Biology of Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease ; Itzkowitz et al ; Gastroenterology Clinics of North America; 2006*)

	Colitis-associated CRC	Sporadic CRC
Chromosomal instability		
Overall CIN	85%	85%
APC-related alterations		
5q loss	56%	26%
APC LOH	0–33%	31%
APC mutation	6%	74%
Beta-catenin LOH	7%	34%
p53-related alterations		
17p loss	44%	57%
p53 LOH	47%–85%	50%
p53 mutation	33–100%	75–80%
Chromosome 18q genes		
18q loss	78%	69%
DCC LOH	54%	39%
DPC4 mutation	0% (1 case)	—
K-ras mutation	8–24%	40–50%
E-cadherin		
LOH	0%	17%
Protein decrease	43%	37%
CDH1 methylation	57%	36%
Microsatellite instability		
Overall MSI-positive	15–40%	15–20%
HMLH1 methylation ^a	46%	76%
TGFβRII mutation ^a	17%	81%
Hypermethylation		
p16INK4a	100%	40%
p14ARF	50%	28–33%
HPP1	50%	84%
EYA4	87%	83%

Figure 12. Altérations génétiques dans les CCR sporadiques et dans les CCR associés aux MICI

(*Molecular Biology of Dysplasia and Cancer in Inflammatory Bowel Disease ; Itzkowitz et al ; Gastroenterology Clinics of North America; 2006*)

I.1.6. CDX2, MGMT et PI3-Kinase

I.1.6.1. CDX2

Des auteurs ont démontré un lien entre l'inflammation observée dans les MICI et une diminution de l'expression de CDX2. Selon *Coskun et al*¹¹², l'augmentation du niveau de cytokine inflammatoire TNF α chez les patients atteints de MICI conduit à une augmentation des taux de NF- κ B et de p38 (protéine de la famille des MAP kinases). Ces molécules, participant à la réaction inflammatoire chronique dans les MICI, inhibent l'activité de transcription de CDX2 dont les gènes-cibles APC, AXIN2 et GSK3 β (Glycogen synthase kinase-3 β) participant à la dégradation de la β -Caténine. Il en résulte un taux anormalement élevé de β -Caténine. Celle-ci va activer la transcription de nombreux gènes cibles favorisant la prolifération cellulaire.

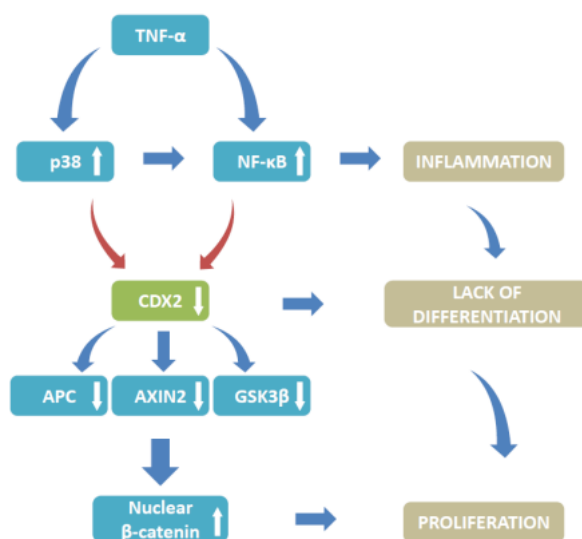


Figure 13. Rôle de Cdx2 dans la réponse inflammatoire médiée par le TNF alpha
(*The role of Cdx2 in inflammatory bowel disease, Coskun et al, 2013*)

I.1.6.2. PI3-Kinase

La fréquence des mutations de PIK3CA des CCR associés aux MICI est similaire aux CCR sporadiques (10% selon *Robles et al*⁹⁶). Les mutations affectent les mêmes exons (9 et 20) et les mêmes hotspots que dans les CCR sporadiques.

I.1.6.3. MGMT

Les données de la littérature varient quant à la fréquence de méthylation du promoteur de MGMT chez les patients atteints de MICI. Elle semble néanmoins peu fréquemment impliquée dans la carcinogenèse dans ce contexte. Selon *Mikami et al*¹¹³, la méthylation du promoteur de MGMT est significativement moins fréquente dans les carcinomes colorectaux associés aux RCH que dans les carcinomes sporadiques. Il en est de même dans leur étude pour les adénomes. *Mokarram et al*¹¹⁴ ont toutefois rapporté un taux de méthylation du promoteur MGMT-B (l'un des 2 loci que comporte MGMT) de 71% dans la muqueuse colorectale inflammée indemne de néoplasie et de cancer, soit un taux significativement plus élevé que dans la muqueuse-contrôle saine.

II. De l'inflammation au cancer

Bien que le lien entre l'inflammation chronique et le développement du cancer soit encore mal connu à ce jour, il a été suggéré dès le 19^{ème} siècle par Virchow (1863). Depuis, de nombreuses études épidémiologiques ont désigné l'inflammation chronique comme principal facteur de risque pour de nombreux cancers¹¹⁵. Hormis le cancer intestinal dans les MICI, ceci s'applique par exemple aux cancers gastriques développés sur inflammation chronique liée à *Helicobacter pylori* ou au carcinome hépatocellulaire associé aux hépatites chroniques virales B et C. Dans les MICI, plusieurs hypothèses concernant les mécanismes favorisant la transformation carcinomateuse d'une muqueuse inflammée sont proposées¹¹⁶.

II.1. Stress oxydatif

Plusieurs études ont montré une corrélation entre la perte de P53 et le stress oxydatif généré par l'inflammation chronique. Certaines soutiennent l'hypothèse selon laquelle les radicaux libres issus de l'inflammation chronique sont responsables d'un stress oxydatif qui contribue à la survenue de mutations de P53¹⁰¹. Par ailleurs, d'autres études soutiennent l'idée selon laquelle le stress oxydatif interfère avec les protéines du système MMR, favorisant la survenue d'un phénotype MSI¹¹⁷. Enfin, les proto-oncogènes Ras sont activés par le stress oxydatif¹¹⁶. Les molécules impliquées dans le stress oxydatif au sein de la muqueuse intestinale inflammée contribueraient ainsi à la progression vers le cancer.

II.2. Nf-KappaB

NF- κ B (nuclear factor-kappa B) est une protéine de la famille des facteurs de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire. Son activation déclenche la transcription de gènes anti-apoptotiques et favorise ainsi la survie et la prolifération cellulaire.

En l'absence de stimulation, les dimères de NF- κ B sont retenus dans le cytoplasme et neutralisés par des inhibiteurs de NF- κ B (I κ Bs). La présence de cytokines pro-inflammatoires active des kinases d'inhibiteurs de NF- κ B qui permettent de libérer les dimères de NF- κ B en phosphorylant le complexe NF- κ B/I κ Bs. Une fois libérés, NF- κ B migre vers le noyau et coordonne la transcription de centaines de gènes dont beaucoup interviennent dans la prolifération cellulaire¹¹⁵.

De nombreuses cytokines pro-inflammatoires, notamment TNF α , présentes chez les patients atteints de MICI activent NF- κ B et favorisent ainsi la cancérogénèse intestinale¹¹⁸.

II.3. TNF α

TNF α (Tumor necrosis factor α) est une molécule de la super-famille des cytokines TNF ayant un rôle clé dans la régulation de l'inflammation. Cette cytokine, présente à des taux plasmatiques anormalement élevés chez les patients atteints de MICI, contrôle la survie et la mort cellulaire par l'intermédiaire de NF- κ B et de la voie JNK (Jun Kinase)¹¹⁵ (**Figure 14**).

La fixation de TNF α à son récepteur membranaire TNFR1 entraîne la formation du Complexe 1, composé des protéines TRADD (TNF Receptor 1-Associated protein), RP1 (Receptor-interacting Protein 1) et TRAF2/5 (TNFR-Associated Factor 2/5). Une fois assemblé, ce complexe active des kinases d'inhibiteurs de NF- κ B (IKK) qui auront pour effet de lever l'inhibition de NF- κ B, ce qui permet la transcription de gènes anti-apoptotiques ou favorisant la survie cellulaire comme c-FLIP. L'activation du complexe 1 et de NF- κ B permet également d'inhiber la voie JNK via la transcription de gènes tels que SOD2 (Super Oxide Dismutase 2) ou FHC (Ferritin Heavy Chain) dont le rôle est de lever l'inhibition des MAP kinases phosphatases (MKPs). Ces MKPs vont inhiber l'ubiquitine ligase Itch, et ainsi prévenir la dégradation de c-FLIP. Il résulte de cette inhibition de la voie JNK une amélioration de la survie cellulaire.

Après un temps de latence, le Complexe 2 se forme par liaison des mêmes protéines présentes dans le Complexe 1 auxquelles s'ajoute FADD (Fas-Associated Death Domain protein), ce nouveau complexe permet le recrutement de la Caspase 8. La Caspase 8 permet de déclencher l'apoptose, sauf en la présence d'un taux élevé de c-FLIP. L'arrêt du stimulus inflammatoire entraîne une baisse du niveau de TNF α et de NF- κ B, ce qui permet de lever l'inhibition de la voie JNK qui pourra ainsi dégrader c-FLIP et permettre l'apoptose par la Caspase 8. Une stimulation prolongée due à un taux anormalement élevé de TNF α empêche la dégradation de c-FLIP, ce qui a pour conséquence une stimulation continue de la prolifération cellulaire et une inhibition prolongée de l'apoptose, d'où un risque accru d'évolution vers un processus néoplasique.

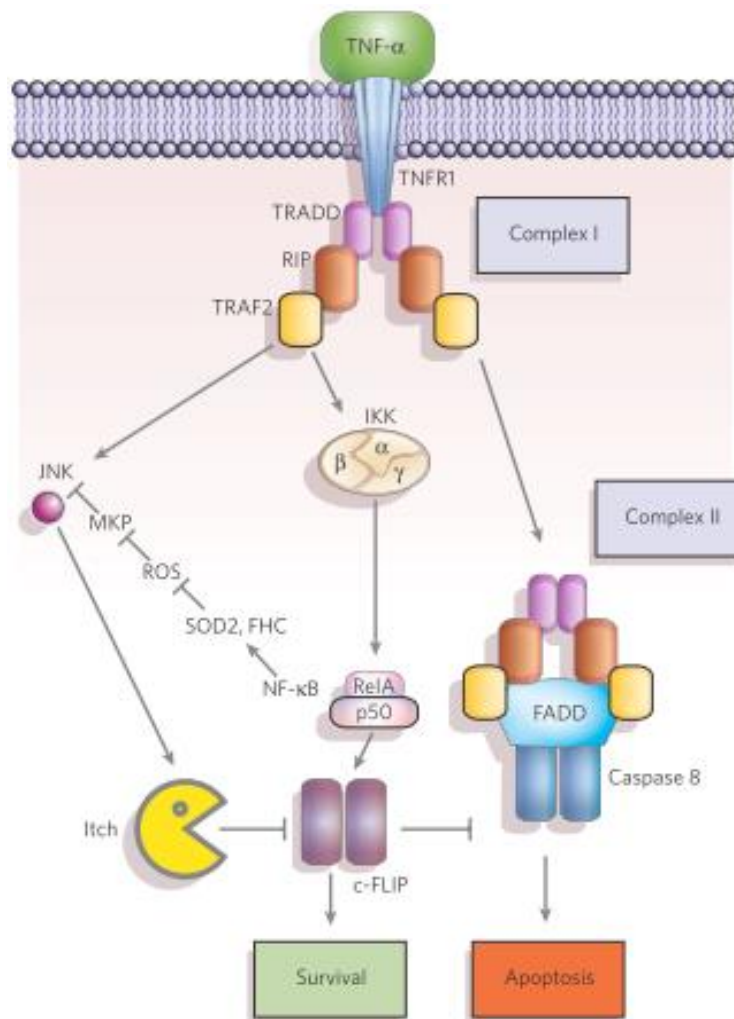


Figure 14. Survie et mort cellulaire dans la voie TNF alpha/NF-KappaB et JNK
(Nuclear factor- κ B in cancer development and progression, Karin, Nature, 2006)

II.4. Cyclo-oxygénase 2 (COX2)

La COX2 est une enzyme pouvant être activée par de nombreuses cytokines pro-inflammatoires telles que NF- κ B et certaines interleukines, elle est ainsi particulièrement surexprimée dans la muqueuse intestinale des patients atteints de colite chronique. Comparativement aux muqueuses coliques normales, COX2 est surexprimée dans 80% des CCR et dans 40% des adénomes¹¹⁸.

COX2 favorise la cancérogénèse par divers mécanismes (**Figure 15**), incluant (1) la production de malondialdéhyde (MDH) et d'autres dérivés réactifs de l'oxygène (ROS) ayant un effet mutagène ; (2) l'augmentation de la production de prostaglandines E2, qui favorise la prolifération cellulaire par stimulation de gènes tels que CYP19, codant l'enzyme Aromatase ; (3) la stimulation de la production de VEGF (vascular endothelial growth factor) et de PDGF (platelet derived growth factor) et ainsi l'angiogénèse ; (4) l'augmentation du taux de MMPs

(métalloprotéases matricielles) grâce l'action synergique du gène Her2/Neu, favorisant ainsi le potentiel invasif des cellules ; (5) la réduction de la sensibilité cellulaire à l'apoptose par diminution du pool d'acide arachidonique disponible, ce qui diminue le taux de céramide, par stimulation du gène Bcl-2 ; et (6) la diminution du taux de lymphocytes, notamment T NK, limitant ainsi l'activité anti-néoplasique du système immunitaire⁹⁶.

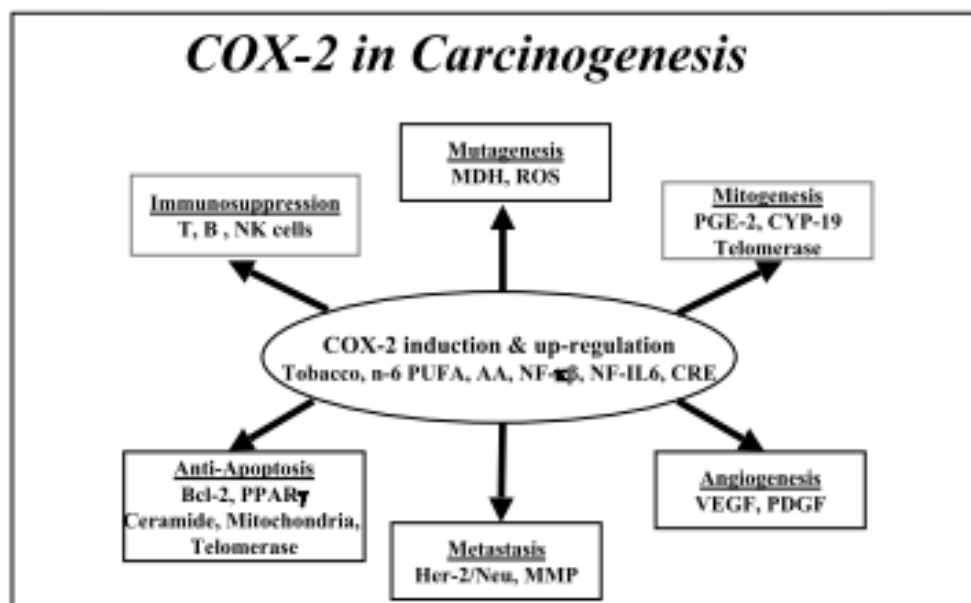


Figure 15. Implication de COX2 dans la cancérogène

(Cyclooxygenase-2 (Cox-2) blockade in the chemoprevention of cancers of the colon, breast, prostate, and lung; Harris; Inflammopharmacolog; 2009)

II.5. Interleukine et chémokines

II.5.1. IL6

L'IL6 (interleukine 6) est une cytokine clé dans la régulation de l'inflammation aiguë et chronique et joue un rôle de messenger entre les cellules impliquées dans ce processus. La fixation de l'IL6 sur son récepteur cellulaire entraîne une activation de STAT3 (signal transducer and activator of transcription 3) qui stimule la survie et la prolifération cellulaire des cellules épithéliales. Une étude a montré que les patients atteints de RCH active, de dysplasie et de cancer intestinal avaient des taux d'expression d'IL6 et de STAT3 significativement plus élevés que ceux de la population témoin¹¹⁹. Cette protéine surexprimée chez les patients atteints de MICI serait donc vectrice de cancer intestinal.

II.5.2. IL10

L'IL10 (interleukine 10) est une cytokine anti-inflammatoire. Dans les modèles animaux (souris), un déficit en IL10 a pour conséquence une inflammation sévère en réponse à la flore intestinale commensale et pourrait jouer un rôle dans le processus de cancérogénèse intestinale¹¹⁸.

II.5.3. Chémokines

Les chémokines sont une famille de protéines de bas poids moléculaire dont les principales fonctions sont le chimiotactisme et le contrôle de l'état d'activation des cellules du système immunitaire. Des études portant sur des modèles animaux atteints de colite ont montré une inflammation moins prononcée et des tumeurs moins fréquentes chez les sujets déficitaires en CCL2 (Chemokine C-Ligand 2), une variété de chémokine¹¹⁸. Cela suggère que les chémokines pourraient jouer un rôle dans la progression vers le cancer intestinal.

III. Autres facteurs de cancérogénèse

III.1. Facteurs de croissance

Les facteurs de croissance sont des régulateurs-clés de la prolifération cellulaire épithéliale, de l'angiogénèse et de la fonction immunitaire. Ils jouent un rôle significatif dans le maintien de l'homéostasie cellulaire épithéliale et interviennent dans beaucoup de tumeurs, y compris dans les néoplasies coliques. Parmi eux, EGFR, TGF-Beta et le récepteur à la vitamine D semblent jouer un rôle dans la cancérogénèse chez les patients atteints de MICI¹¹⁸.

III.2. Microbiote intestinal, pré- et probiotiques

Les prébiotiques sont des substances alimentaires non ou peu digérés permettant de promouvoir de façon sélective la croissance de certaines bactéries du microbiote intestinal. Certaines études soutiennent l'hypothèse selon laquelle les prébiotiques réduisent l'inflammation et le risque de survenue de CCR chez les patients atteints de MICI¹¹⁸.

Certaines études semblent trouver également aux probiotiques (micro-organismes vivants qui, ingérés en quantité adéquates, tendent à réduire l'inflammation et à réguler le microbiote intestinal) un effet bénéfique.

III.3. Matrice extra-cellulaire (MEC), métalloprotéases matricielles (MMPs) et intégrines

Les métalloprotéases sont des enzymes protéolytiques jouant un rôle dans la dégradation et le remodelage de la MEC. Il existe plus d'une vingtaine de métalloprotéases différentes. Les cancers intestinaux s'accompagnent d'une augmentation d'expression de certaines d'entre elles (MMP 2, 7, 9 et 13), ces protéases sont aussi connues pour être surexprimées chez les patients atteints de MICI. Les intégrines sont des récepteurs transmembranaires d'adhésion cellulaire dont l'une des extrémités interagit en général avec des protéines de la MEC et l'autre extrémité interagissant avec des constituants intracellulaires, notamment des molécules de signalisation contrôlant la survie, la prolifération cellulaire et l'angiogénèse. Sur des modèles animaux porteurs de colites chroniques, la perte d'expression de certaines intégrines conduit à une diminution du taux de néoplasies¹¹⁸.

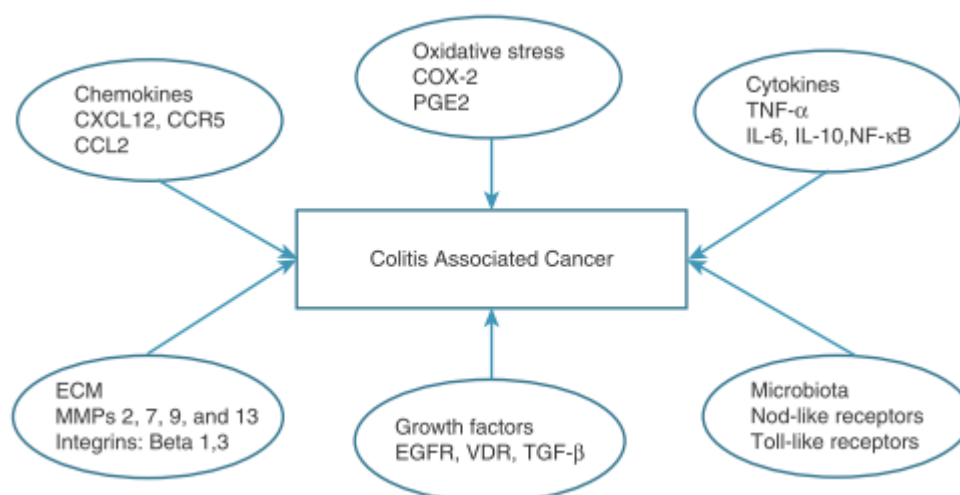


Figure 16. Médiateurs intervenant dans la cancérogénèse chez les patients atteints de MICI

(Goel et al; Molecular Pathways Underlying IBD-Associated Colorectal Neoplasia: Therapeutic Implications; American Journal Of Gastroenterology, 2011)

DEPISTAGE DES CCR SPORADIQUES

I. Programme de dépistage national

Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal, généralisé depuis 2009, a pour but de réduire la mortalité du cancer colorectal par un diagnostic précoce : détecté à un stade précoce (stade 0 ou I), le taux de survie à 5 ans est de 90 %, alors qu'il n'est que de 5 à 13 % en présence de métastases (stade IV)¹²⁰. Survenant dans 95% des cas après l'âge de 50 ans, il s'adresse, tous les deux ans, aux femmes et aux hommes de 50 à 74 ans, présentant un risque moyen de cancer colorectal (patients sans histoire familiale ni antécédents personnels de cancer colorectal ou d'adénome et ne présentant pas de symptôme évocateur). Il s'articule en deux temps : la réalisation d'un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles, renouvelé tous les 2 ans, suivi d'une coloscopie en cas de positivité du test.

II. Lésions dépistées

II.1. Endoscopie

Les patients ayant eu un test immunologique de recherche de sang occulte dans les selles positif doivent bénéficier d'une coloscopie. La coloscopie permet de rechercher une lésion de la muqueuse colorectale responsable du saignement détecté. Cette lésion peut être d'emblée un cancer colorectal, mais correspond le plus souvent à un polype colorectal. Soixante à 80% des cancers colorectaux sporadiques sont issus d'un polype colorectal¹²¹. Le terme « polype » a une signification uniquement macroscopique. Il désigne une excroissance tissulaire faisant protrusion dans la lumière intestinale, sans préjuger de sa nature histologique. La classification de Paris¹²² (**Figure 17**) permet de classer les lésions rencontrées en endoscopie, y compris les polypes colorectaux, en fonction de leur aspect macroscopique. Selon cette classification, les polypes peuvent être d'aspect pédiculé (polype à base d'implantation de diamètre inférieur à celui du reste de la lésion), sessile (base d'implantation de diamètre égal au reste de la lésion) ou plan (polype très légèrement surélevé par rapport au plan de la muqueuse colorectale normale) (**Figure 18**).

0.Ip	lésion en relief, pédiculé
0.Is	lésion en relief, sessile
0.IIa	lésion plane légèrement surélevée
0.IIb	lésion plane non surélevée
0.IIc	lésion plane légèrement déprimée
0.III	lésion creusante ou ulcérée

Figure 17. Classification de Paris

The Paris endoscopic Classification of superficial neoplastic lesion, Anonymous, 2002



Figure 18. Possibles aspects endoscopiques des polypes colorectaux (de la gauche vers la droite : polype pédiculé, sessile et plan)

En fonction de leur nature anatomopathologique, certains polypes peuvent dégénérer vers un carcinome colorectal, d'autres n'auront aucun potentiel de transformation carcinomateuse.

II.2. Anatomie pathologique

II.2.1. Polypes adénomateux

Les adénomes se présentent dans plus de 90% des cas sous forme de polypes¹²³. La prévalence des adénomes est élevée (20 à 50% de la population selon les séries) et augmente avec l'âge pour atteindre 30% des sujets de 65 ans¹²⁴. La définition de l'adénome est anatomopathologique, il est défini par la présence d'une dysplasie conventionnelle, précurseur histologique direct des cancers intestinaux. L'objectif premier de l'étude anatomopathologique est de détecter au sein du polype la dysplasie.

II.2.1.1. Définition de la dysplasie conventionnelle

Riddell et al ont proposé en 1983 une définition, actuellement acceptée de manière générale, des lésions appelées « dysplasie » chez les patients atteints de MICI. Selon cette définition, est considérée comme dysplasie « toute transformation néoplasique non équivoque et non invasive de l'épithélium à l'exclusion de toute modification réactionnelle de la muqueuse »¹²⁵.

II.2.1.2. Critères microscopiques de la dysplasie conventionnelle

Ils reposent sur un ensemble d'anomalies architecturales et cytologiques telles que des variations de taille cellulaire et nucléaire, des anomalies chromatinienne et une distorsion architecturale des cryptes. Les modifications architecturales incluent un épaissement de la muqueuse, un allongement et une légère distorsion de cryptes avec des bifidités voire des branchements multiples (**Figure 19**). Les modifications cellulaires et nucléaires consistent en une dédifférenciation cellulaire accrue, un allongement cellulaire et son élargissement, une perte de la polarité, un pléiomorphisme cellulaire et nucléaire, un hyperchromatisme, un aspect de pseudostratification nucléaire. Des figures mitotiques peuvent s'y associer tant au niveau de la partie superficielle des cryptes qu'au niveau de l'épithélium de surface (**Figure 20**). Bien qu'il existe un continuum morphologique lésionnel, la dysplasie est habituellement divisée en deux catégories en fonction de la sévérité des altérations : dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade.

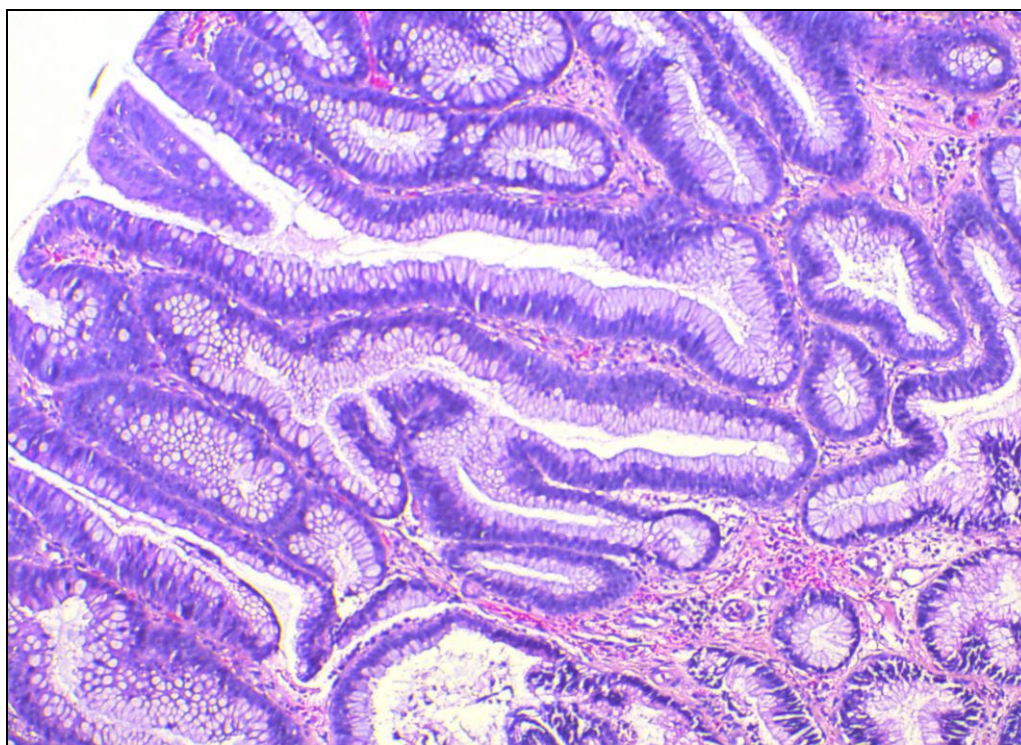


Figure 19. Modifications architecturales dans une muqueuse colique en dysplasie de bas grade
Grandissement x 50, coloration HES

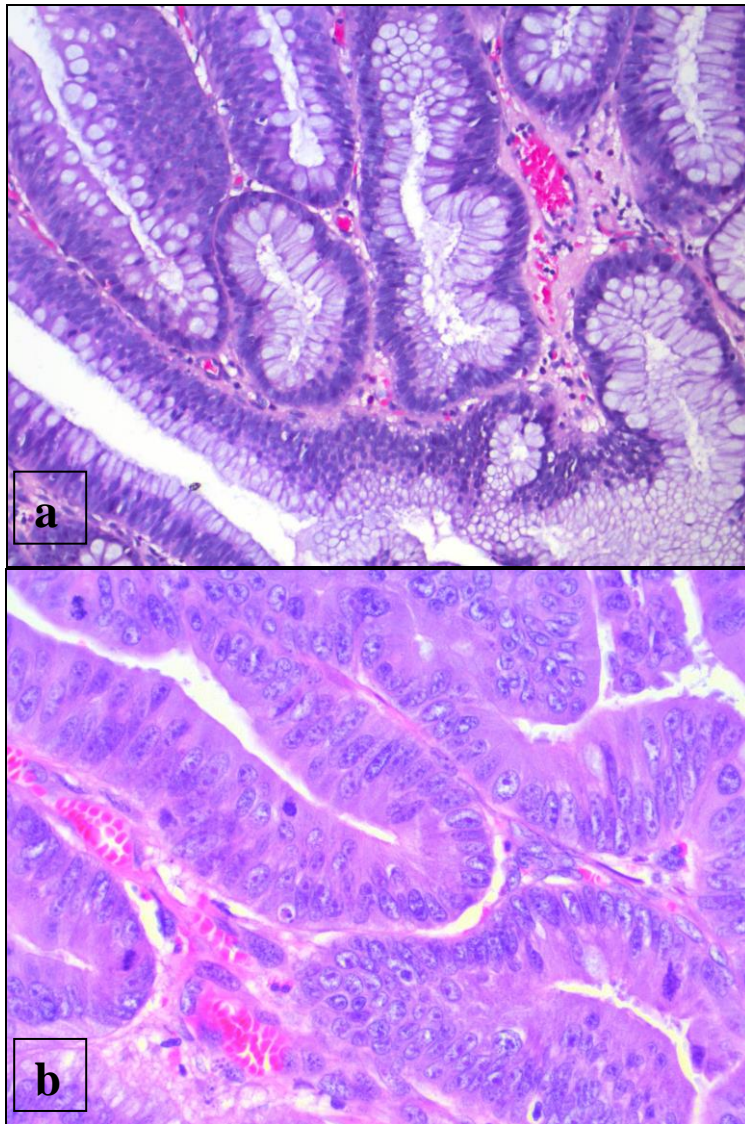


Figure 20. Anomalies cytonucléaires en lien avec une lésion de dysplasie de bas grade au grandissement x200 (a) et de haut grade au grandissement x400 (b)
Colorations HES

II.2.1.3. Variants histologiques des adénomes

L'Organisation Mondiale de la Santé¹²⁶ individualise trois types de lésions adénomateuses avec un risque croissant de transformation tumorale : tubuleux, tubulovilleux et vilieux (**Figure 21**). L'adénome tubuleux est le plus fréquent, observé dans 65 à 87% des cas, l'adénome vilieux dans 8 à 25% des cas et l'adénome tubulovilleux, associant les deux formes précédentes, dans 5 à 10% des cas. L'adénome tubuleux est défini par l'OMS par la présence de plus de 80% de structures tubuleuses tapissées par un épithélium dysplasique, l'adénome vilieux correspond à une lésion comportant plus de 80% de structures digitiformes recouvrant sa surface et tapissées par un épithélium dysplasique. L'adénome tubulovilleux est une lésion mixte associant les deux composantes donc chacune doit être supérieure à 20% de la surface de l'adénome.

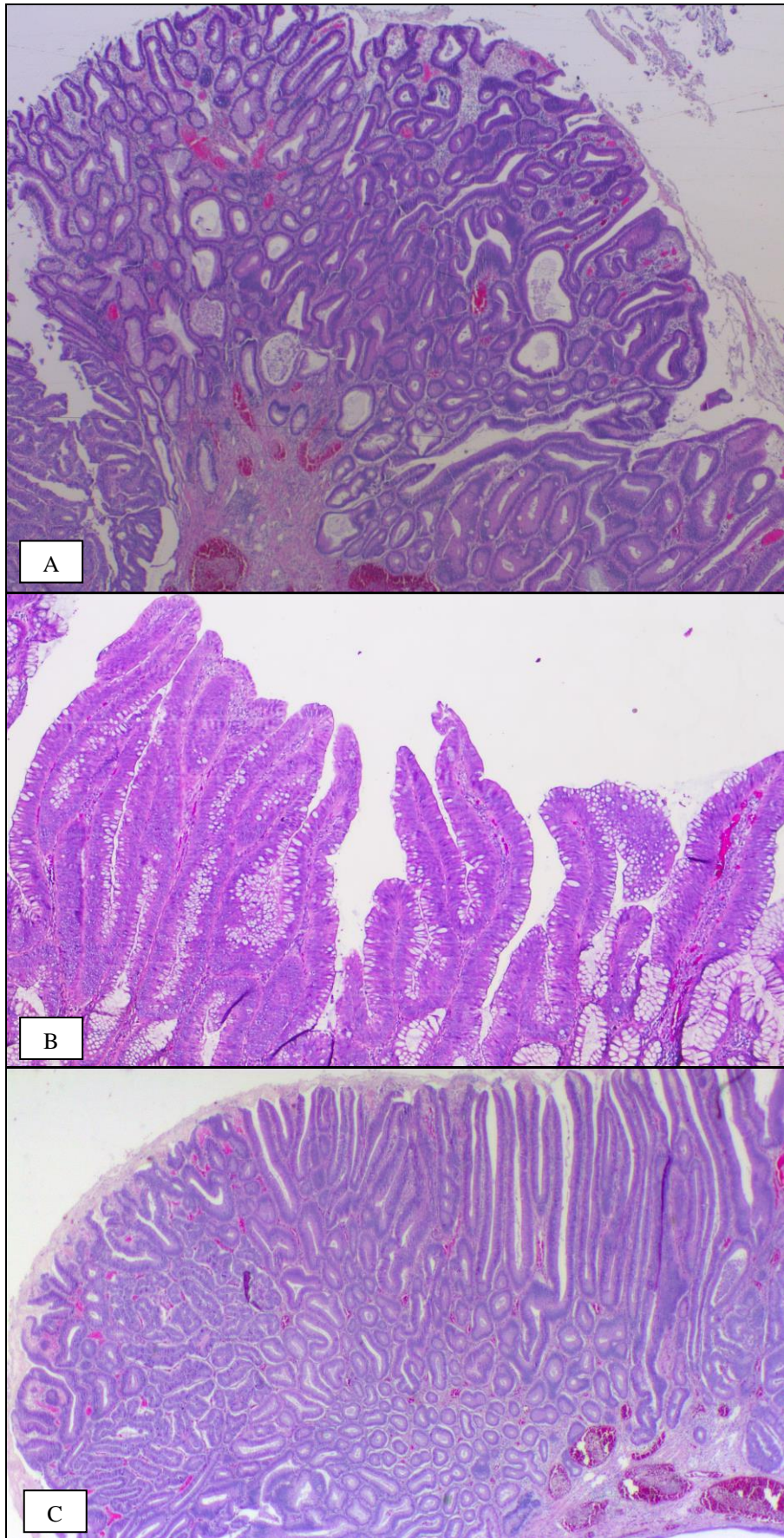


Figure 21. Différents aspects histologiques des adénomes
A : adénome tubuleux ; B : adénome vilieux ; C : adénome tubulo-vilieux
Colorations HES

II.2.1.4. Potentiel de malignité de l'adénome

Le risque de transformation d'un adénome en cancer varie en fonction de sa taille, de l'importance de sa composante vilieuse et de son degré de dysplasie. Les adénomes les plus à risque de transformation carcinomateuse sont les adénomes présentant de la dysplasie de haut grade et/ou un caractère vilieux et/ou une taille > 10 mm de diamètre¹²¹.

Le taux de transformation cancéreuse des polypes adénomateux, tous types confondus, est inférieur à 1 %. La probabilité cumulative de transformation cancéreuse d'un adénome de diamètre supérieur ou égal à 10 mm est de 2,5 %, après 5 ans, 8 % après 10 ans et 24 % après 20 ans.

II.2.2. Polypes festonnés

Les polypes festonnés sont des lésions caractérisées par des replis au sein des cryptes, leur conférant un aspect festonné, « dentelé » à l'examen microscopique. Ils diffèrent cependant par les contours de leurs glandes et de leur revêtement de surface plus ou moins adénomateux ou prolifératif.

II.2.2.1. Polype hyperplasique

Les polypes hyperplasiques sont fréquents (80 à 90% des polypes festonnés et 10 à 15% de l'ensemble des polypes colorectaux). Ils sont le plus souvent de petite taille et localisés au niveau du côlon gauche¹²⁷. A l'examen histologique, ils sont caractérisés par des cryptes allongées, festonnées dans leur partie superficielle et rectiligne dans leur partie profonde, leur épithélium est indemne de dysplasie (**Figure 22**). Ils ne comportent pas de risque de transformation carcinomateuse.

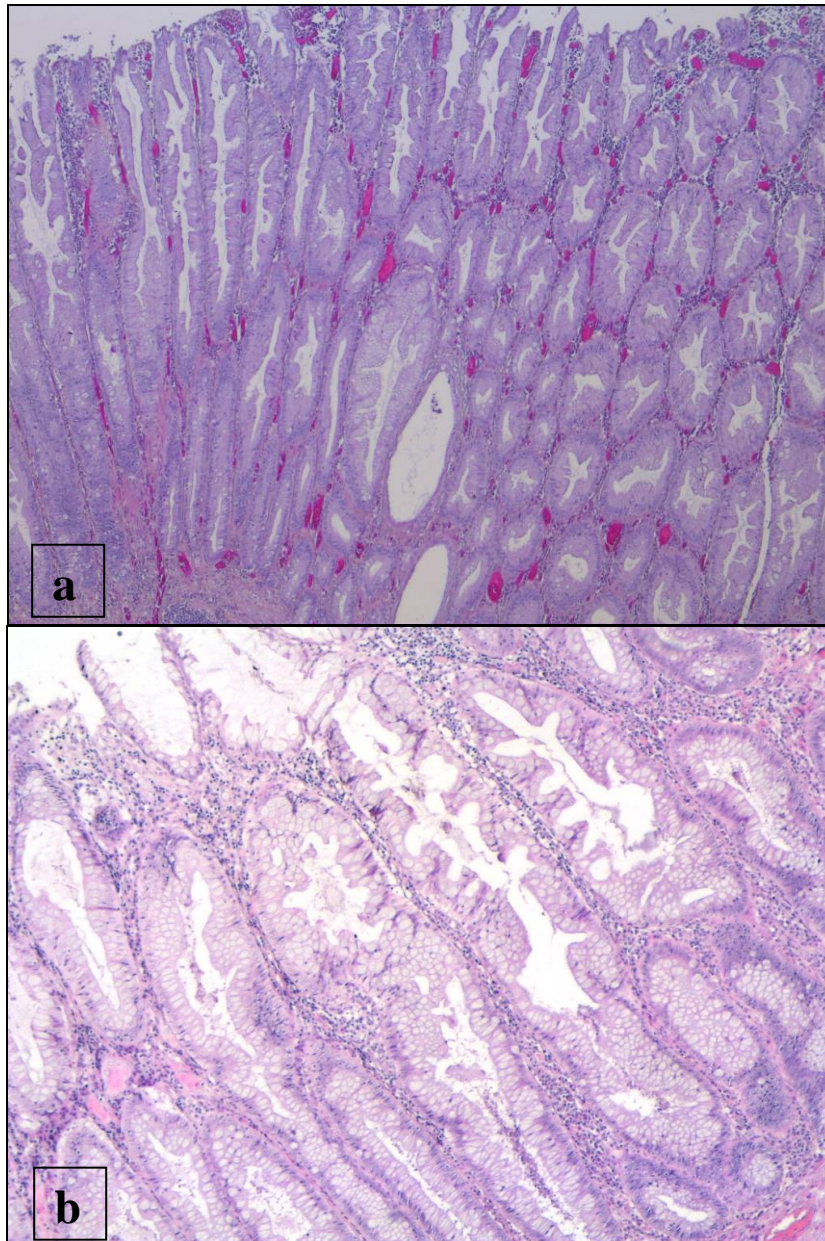


Figure 22. Aspect histologique d'un polype hyperplasique colique
au grossissement x 50 (a) et x 100 (b)
Coloration HES

II.2.2.2. Polype festonné sessile (ou adénome festonné sessile)

Les adénomes festonnés sessiles sont de localisation préférentielle colique droite et mesurent en général plus de 5 mm. Ils présentent des cryptes festonnés, dilatés et branchés sur toute leur hauteur jusqu'au fond où elles réalisent un aspect en « L » ou en « T » le long de la musculaire muqueuse (**Figure 23**). Les adénomes festonnés sessiles peuvent présenter un épithélium dysplasique et peuvent ainsi dégénérer en carcinome.

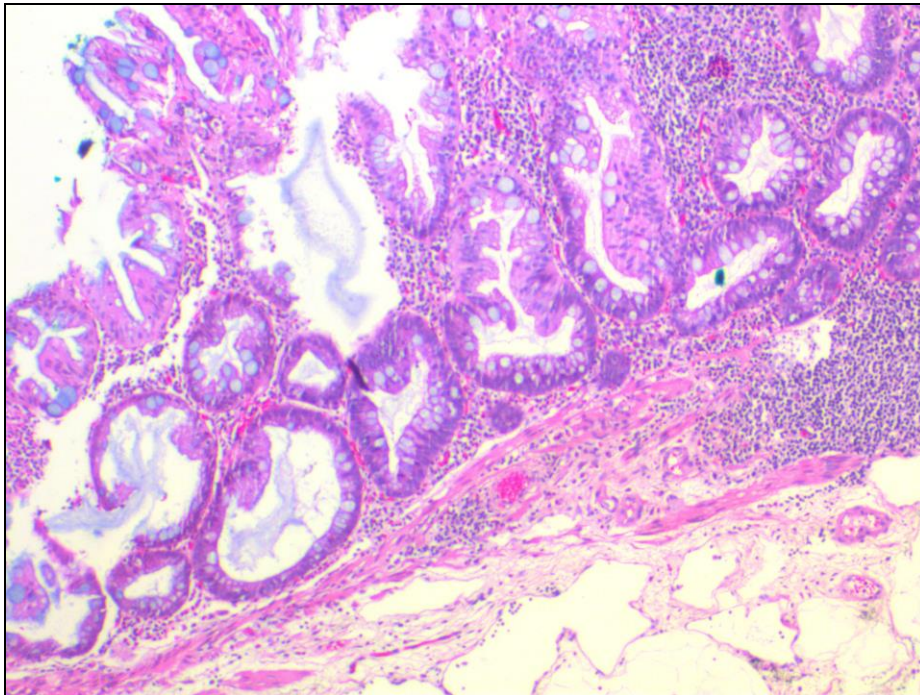


Figure 23. Aspect histologique d'un adénome festonné sessile
HES, grandissement x100

II.2.2.3. Adénome festonné traditionnel

Les adénomes festonnés traditionnels sont peu fréquents (1 à 2% des polypes colorectaux) et généralement situés au niveau du côlon gauche. A l'examen microscopique, ils sont d'architecture tubulovilleuse, l'épithélium présente des cellules au cytoplasme éosinophile, un noyau verticalisé à disposition palissadique mais sans critère pour de la dysplasie conventionnelle (**Figure 24**). L'adénome festonné traditionnel peut être dysplasique et comporte donc un risque de transformation carcinomateuse dans ce cas. La dysplasie de l'adénome festonné traditionnel est particulière et ne correspond pas à de la dysplasie conventionnelle. Il s'agit d'une dysplasie « festonnée », caractérisée par une architecture

festonnée, un épithélium aux cellules avec des cytoplasmes abondants et éosinophiles, un noyau vésiculeux, une augmentation de l'activité mitotique avec des mitoses souvent atypiques.

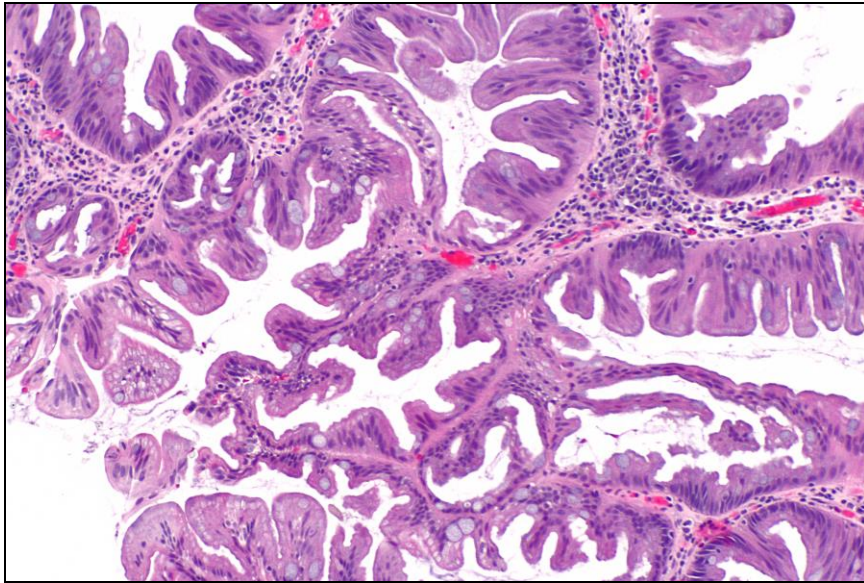


Figure 24. Aspect microscopique d'un adénome festonné traditionnel
(source : librepathology)

DEPISTAGE DES CCR ASSOCIES AUX MICI

Etant donné le surrisque significatif de CCR inhérent aux colites chroniques (cf partie « Epidémiologie »), les patients atteints de MICI n'entrent pas dans le cadre du programme de dépistage organisé du cancer colorectal, mais doivent bénéficier d'un dépistage individuel adapté à leur niveau de risque qui relève d'emblée de la coloscopie¹²⁸.

I. But et intérêts du dépistage

L'objectif de l'iléo-coloscopie de dépistage chez les patients atteints de MICI est d'améliorer le pronostic de la maladie : (1) en détectant et en réséquant précocement les lésions dysplasiques avant leur évolution vers un cancer tout en évitant les colectomies prophylactiques inutiles, (2) en dépistant les CCR à un stade précoce¹²⁹. Un grand nombre de travaux plaide en faveur d'un effet bénéfique de l'iléo-coloscopie de surveillance, *Lutgens et al*¹³⁰ ont observé que la survie à 5 ans des patients atteints de MICI présentant un CCR était plus élevée chez ceux ayant bénéficié d'une surveillance endoscopique (100% pour ceux bénéficiant d'une surveillance contre 74% chez les non surveillés), les CCR étaient significativement de meilleur pronostic chez les patients surveillés (52% de stades précoces chez les patients surveillés versus 24%).

II. Le dépistage des patients atteints de MICI : un dépistage individualisé

Le rythme de fréquence des coloscopies de surveillance est fonction des facteurs de risque individualisés chez chaque patient qui permettent une stratification en niveau de risque « élevé », « intermédiaire » et « faible »¹³¹.

II.1. Facteurs de risque de CCR

II.1.1. Ancienneté de la maladie

L'ancienneté de la MICI est l'un des facteurs de risque les mieux connus¹³². Le risque de développer un CCR au cours de la vie d'un patient atteint de MICI augmente avec la durée d'évolution de la colite chronique. *Eaden et al*¹⁸ ont estimé ce risque à 1.6% à 10 ans, 8.3% à 20 ans et 18.4% à 30 ans chez les patients atteints de RCH. Chez les patients atteints de MC,

*Canavan et al*²¹ ont estimé le risque cumulé de CCR à 2.9% à 10 ans, 5.6% à 20 ans, et 8.3% à 30 ans. Des valeurs plus faibles ont été rapportées par des études ultérieures, traduisant probablement l'amélioration des techniques de surveillance et/ou un meilleur contrôle de l'inflammation par les traitements modernes¹³². Ainsi, une importante étude a évalué en 2006 le risque de CCR chez les patients atteints de RCH à 2.5% à 20 ans, 7.6% à 30 ans et 10.8% à 40 ans¹³³. Certaines études ont également montré qu'un âge jeune lors du diagnostic était associé à un risque plus élevé de CCR au cours de la vie d'un patient atteint de MICI, et ce indépendamment de la durée d'évolution de la maladie¹³⁴, ce critère reste encore débattu.

II.1.2. Extension de la maladie

Le risque de cancer intestinal dépend de l'extension de la MICI, qui constitue un des plus important facteur de risque¹⁰⁵. Chez les patients atteints de RCH, *Ekbom et al*¹³⁵ ont observé sur une cohorte de 3117 patients un risque relatif de CCR de 1.7 chez les patients atteints de proctite, 2.8 chez ceux atteints de colite gauche et 14.8 dans les cas de pancolite. Le risque de cancer intestinal chez les patients atteints de MC est d'estimation plus difficile, compte tenu de la distribution non homogène des lésions inflammatoires le long de la muqueuse digestive et du nombre élevé de colectomies partielles, emportant les zones à risque, subis par ces patients¹³⁴. Cela explique des chiffres parfois différents selon les études, néanmoins beaucoup de travaux ont rapporté un risque globalement équivalent à celui de la RCH pour un même degré d'extension¹³⁴.

II.1.3. Cholangite sclérosante primitive (CSP)

La cholangite sclérosante primitive est une maladie hépatique cholestatique chronique caractérisée par une inflammation et une fibrose des voies biliaires. Il s'agit d'une pathologie fréquemment associées aux MICI (les 2/3 des CSP sont associées à une MICI)¹³⁶.

La CSP est majoritairement observée au cours de la RCH, comparativement aux MC (80% versus 10% respectivement)¹³⁷. Les RCH associées à une CSP sont habituellement étendues (pancolite dans 90% des cas), peu actives (indications de corticothérapie ou d'hospitalisation moins fréquentes que dans les RCH sans CSP), voire totalement quiescentes. Il n'y a pas de corrélation entre la sévérité de la RCH et la sévérité de la CSP. Les MC associées à une CSP ont la particularité de comporter constamment une atteinte colique.

Les patients atteints de MICI compliquée de CSP ont un risque de CCR nettement majoré. Le risque relatif de développer un CCR a été estimé à 4.8 par *Soetikno et al* dans une méta-

analyse de 11 études portant sur plus de 16000 patients¹³⁸. De plus, ce surrisque est précoce (délai médian de 3 ans après le diagnostic de la CSP)¹³⁹ et persiste après transplantation hépatique¹³².

II.1.4. Antécédent familial de CCR

Les patients présentant un antécédent familial de cancer chez un apparenté de 1^{er} degré ont un risque relatif d'en développer un de 2.5¹⁵. Ce risque est plus important si le diagnostic chez l'apparenté de 1^{er} degré est fait avant l'âge de 50 ans (RR= 9.2).

II.1.5. Degré d'activité de la MICI

L'intensité de l'inflammation favorise l'apparition du cancer intestinal²¹. L'étude de *Gupta et al*¹⁴⁰ a constaté une corrélation entre l'activité histologique et la dégénérescence vers le cancer. Il s'agit d'une étude rétrospective ayant évalué le degré d'inflammation de 418 patients atteints de RCH par une échelle de 4 points. Elle a permis de conclure que chaque point d'activité inflammatoire supplémentaire multipliait par 3.8 le risque de dysplasie de haut grade et de cancer. D'un point de vue endoscopique, la présence de sténoses multiplie le risque de dégénérescence par 4, l'existence de pseudopolypes inflammatoires par 2 et l'absence de lésion significative en endoscopie est associée à un risque significativement diminué¹³².

II.2. Rythme de dépistage

Le schéma de dépistage recommandé actuellement consiste à intégrer les différents facteurs de risque du patient afin d'adapter le rythme de surveillance en fonction du niveau de risque de dégénérescence cancéreuse estimé¹³².

La SFED (Société Française d'Endoscopie Digestive) recommande de réaliser une première coloscopie d'évaluation 6 à 8 ans après le diagnostic initial de la MICI, quelque soit sa topographie initiale, avec biopsies étagées afin de préciser la réelle extension histologique de la colite, mieux corrélée au risque de cancer que l'atteinte macroscopique¹³². En cas de CSP, une coloscopie devra être réalisée dès le diagnostic et être renouvelée annuellement. Le rythme des coloscopies ultérieures dépendra des facteurs de risque présentés par le patient. Ceux-ci permettent de le catégoriser en 3 paliers de niveau de risque de transformation cancéreuse (« faible », « intermédiaire » et « élevé »). Une coloscopie devra être réalisée sous les 1 à 2 ans chez les patients à haut risque, tous les 3 ans chez ceux à risque modéré, tous les 5 ans chez les patients à faible risque (**Figure 25**)¹³¹.

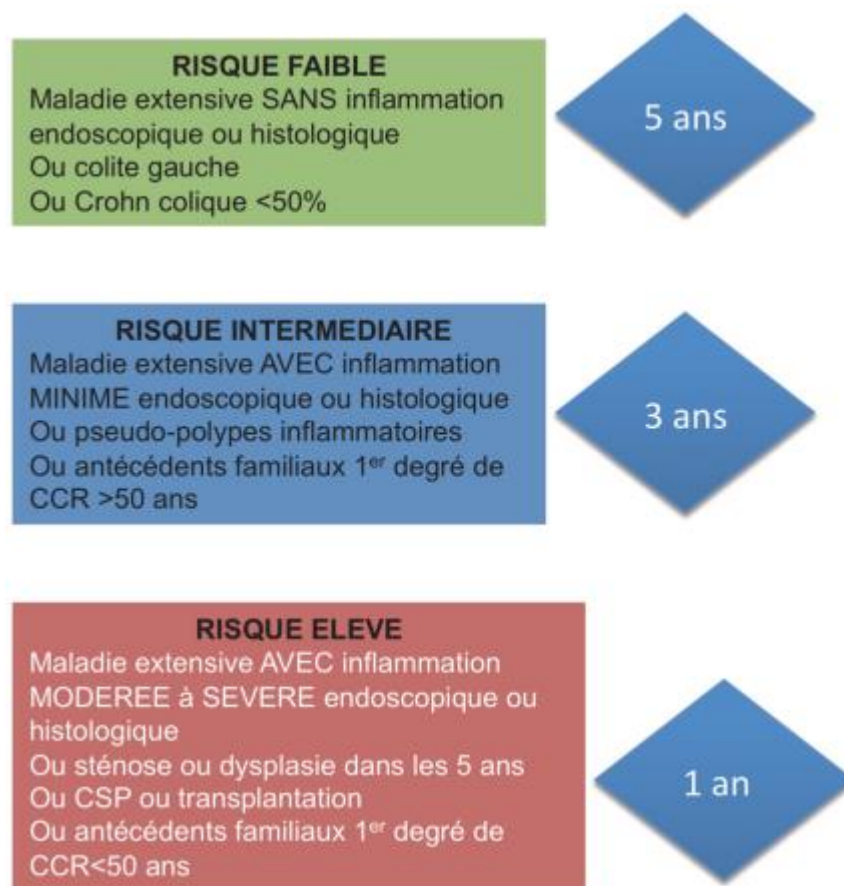


Figure 25. Rythme de surveillance endoscopique des patients atteints de MICI
 (CREGG, *Prévention du cancer colorectal au cours des MICI*, 2013)

III. L'outil clé du dépistage : l'endoscopie

Le Gold-Standard a longtemps consisté en un protocole de biopsies étagées systématiques, réalisées au hasard, en quadrant, tous les 10 cm sur l'ensemble du côlon à l'endoscope à lumière blanche, en plus de biopsies d'éventuelles lésions macroscopiquement décelables par l'opérateur¹²⁹. Or plusieurs études ont montré une faible rentabilité des biopsies aléatoires, comme celle menée par *Dekker E et al*¹⁴¹ qui ont montré que 1522 biopsies au hasard étaient nécessaires pour détecter une lésion de dysplasie chez des patients atteints de RCH, ou encore *Awais et al*¹⁴² qui ont déterminé selon un modèle mathématique que 4690 biopsies aléatoires étaient nécessaires pour arriver à un seuil de détection de dysplasie de 90%. Les recommandations actuelles de l'European Crohn and Colitis Organisation (ECCO)¹³¹ sont par conséquent de réaliser cette surveillance par technique de chromoendoscopie à l'Indigo Carmin ou au Bleu de Méthylène avec biopsies ciblées comme procédure de choix (technique d'endoscopie avec un taux de détection de 2.5 à 4 fois supérieur à la coloscopie standard¹³⁹, permettant de cibler les zones de dysplasie difficilement repérable en technique conventionnelle grâce à un marquage de la muqueuse du tube digestif par un colorant

pulvérisé à l'aide d'un spray cathéter passé au travers du canal opérateur de l'endoscope¹⁴³). Des biopsies systématiques de chaque cadran colique doivent être réalisées en plus des biopsies ciblées afin d'établir un diagnostic histologique de la colite inflammatoire. A défaut de pouvoir employer la chromoendoscopie, des biopsies aléatoires sur l'ensemble du côlon à l'endoscope à lumière blanche sont recommandées.

III.1. Lésions rencontrées en endoscopie

III.1.1. Particularités macroscopiques des lésions rencontrées dans les MICI

A l'inverse des cancers sporadiques qui surviennent le plus souvent sur des lésions précancéreuses en relief (polypes avec dysplasie), les cancers intestinaux associés aux MICI surviennent fréquemment sur des lésions dysplasiques planes¹³⁹, plus difficiles à détecter en endoscopie même avec des endoscopes de dernière génération. Cette détection est rendu d'autant plus difficile que les lésions de dysplasie dans un contexte de MICI sont souvent multifocales⁹⁷.

Bien que leur utilisation tend à être abandonnée avec l'avènement des nouvelles techniques d'endoscopies plus performantes, les termes suivants sont encore souvent employés pour classer les lésions découvertes en endoscopie.

III.1.2. Dysplasia associated lesion or mass (DALM)

Les lésions de DALM se développent dans des zones atteintes par la MICI et peuvent revêtir des aspects variés (**Figure 26**) : plaques irrégulières, masses en relief, lésions polypoïdes sessiles à large base d'implantation, voire lésions sténosantes. L'examen microscopique montre des lésions de dysplasie conventionnelle, souvent de haut grade. Il s'y associe le plus souvent des lésions de dysplasie en zone plane dans la muqueuse avoisinante. Leur découverte impose une colectomie en raison de la fréquence élevée des CCR synchrones¹⁴⁴.



Figure 26. Aspect endoscopique d'une DALM

(Farraye et al, AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease, 2010, Gastroenterology)

III.1.3. Adenoma-like mass (ALM)

Les adenoma-like mass (ou lésions de type adénome), développées en muqueuse inflammatoire, correspondent à des lésions très localisées, de petite taille, sessiles ou pédiculées et simulent des adénomes banals (**Figure 27**). Ces lésions sont en général accessibles à un traitement conservateur, par résection endoscopique.



Figure 27. Aspect endoscopique d'une lésion de type adenoma-like mass (ALM)

(Farraye et al, AGA Technical Review on the Diagnosis and Management of Colorectal Neoplasia in Inflammatory Bowel Disease, 2010, Gastroenterology)

III.1.4. Dysplasie en muqueuse plane

La dysplasie en muqueuse plane, non visible en endoscopie à lumière blanche, est de diagnostic histologique. Sa détection est fonction de l'échantillonnage biopsique et la probabilité de la détecter est d'autant plus grande que le nombre de biopsies est élevé.

III.1.5. Adénome sporadique

D'authentiques adénomes sporadiques, identiques à ceux rencontrés dans la population générale, peuvent être observés chez les patients atteints de MICI. Il s'agit par définition de lésions dysplasiques polypoïdes qui se développent en muqueuse non inflammatoire. Leur traitement relève de la simple polypectomie.

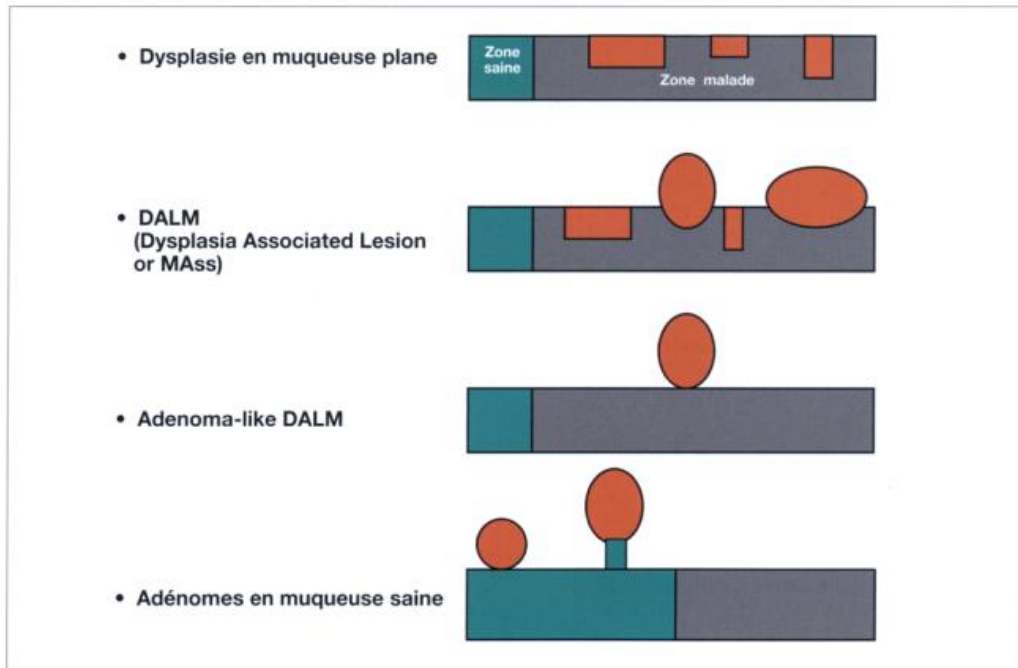


Figure 28. Classification macroscopique des différents types de dysplasies au cours des MICI
(Svrcek et Fléjou, Aspects anatomopathologiques des lésions précancéreuses survenant dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), 2006, Acta Endoscopica)

IV. Particularités anatomopathologiques de la dysplasie dans les MICI

IV.1. Atypies réactionnelles et dysplasie

Chez les patients atteints de MICI, la distinction entre une muqueuse dysplasique et une muqueuse siège de modifications réactionnelles à une colite active peuvent constituer un challenge en pratique courante.

Les altérations cytonucléaires résultant de l'inflammation peuvent être difficiles à distinguer d'authentiques lésions de dysplasie épithéliale. Dans une muqueuse intestinale régénérative ou réactionnelle à une inflammation active, les cellules épithéliales sont de type cubique ou discrètement cylindrique ; le cytoplasme abondant, éosinophile ou amphophile avec une mucosécrétion amoindrie; le noyaux modérément volumineux, vésiculeux avec un nucléole parfois proéminent ; il s'y associe une activité mitotique augmentée¹⁰⁵. Ces anomalies cytonucléaires sont également présentes dans la dysplasie épithéliale. Certains éléments aident à faire la part des choses : dans les épithéliums réactionnels, ces anomalies sont corrélées à l'intensité de l'inflammation de la zone muqueuse où elles se situent et s'amenuisent près de la surface épithéliale (phénomène de maturation en surface) (**Figure 29**), tandis que les anomalies cytologiques liées à une dysplasie sont indépendantes de

l'inflammation avoisinante et ne présentent pas de phénomène de maturation en surface. De plus, certains critères cytonucléaires tels qu'une perte de polarité cellulaire, des macronucléoles et des figures mitotiques atypiques sont associés aux lésions de dysplasie et ne sont habituellement pas rencontrés dans les épithéliums régénératifs.

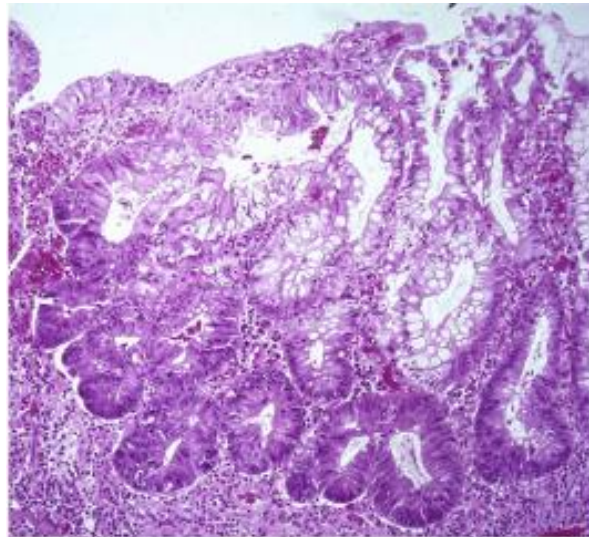


Figure 29. Aspect microscopique d'un épithélium régénératif

Atypies des cellules épithéliales et baisse de la mucosécrétion des cryptes en profondeur, anomalies disparaissant en surface, chorion avoisinant siège d'un abondant infiltrat inflammatoire polymorphe. (*Neoplastic Precursor Lesions Related to the Development of Cancer in Inflammatory Bowel Disease; Harpaz; Gastroenterology Clinics; 2007*)

La classification de Vienne des néoplasies intra-épithéliales gastro-intestinales¹⁴⁵ (**Figure 30**) distingue 3 catégories de muqueuses : a) les muqueuses non dysplasiques ; b) les lésions indéterminées pour la dysplasie et c) les dysplasies vraies.

Category 1	Negative for neoplasia/dysplasia
Category 2	Indefinite for neoplasia/dysplasia
Category 3	Non-invasive low grade neoplasia (low grade adenoma/dysplasia)
Category 4	Non-invasive high grade neoplasia
	4.1 High grade adenoma/dysplasia
	4.2 Non-invasive carcinoma (carcinoma in situ)*
	4.3 Suspicion of invasive carcinoma
Category 5	Invasive neoplasia
	5.1 Intramucosal carcinoma†
	5.2 Submucosal carcinoma or beyond

Figure 30. Classification de Vienne des néoplasies épithéliales gastro-intestinales

(*The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia, Schlemper, Riddell et al, 2000*)

Les prélèvements pour lesquels il n'est pas possible de catégoriser les lésions intra-épithéliales observées en dysplasiques ou réactionnelles sont considérés comme « indéfini pour la dysplasie » (catégorie 2 de la classification de Vienne).

IV.2. Variabilité inter-observateur

La plupart des études ayant comparé la concordance des diagnostics de dysplasie dans les MICI parmi les pathologistes ont montré une importante variabilité inter et intra-observateur¹⁴⁴. Cette variabilité est surtout vraie en ce qui concerne la dysplasie de bas grade et les lésions indéfinies pour la dysplasie¹⁰⁵. La plupart des sociétés savantes recommandent ainsi une double lecture en cas de diagnostic de dysplasie chez un patient présentant une MICI, et ce par des pathologistes experts en pathologie digestive¹⁴⁴.

PRESENTATION CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CCR SPORADIQUES

Le cancer colorectal sporadique est diagnostiqué dans 95 % des cas après 50 ans¹²¹. L'âge moyen au moment du diagnostic de cancer colorectal est de 69,5 ans chez l'homme et de 72,8 ans chez la femme (4 % de cancers colorectaux sont identifiés avant 50 ans). On observe une prédominance masculine (sexe ratio homme/femme de 1,5). La répartition des cancers colorectaux selon les sites est relativement homogène : côlon distal dans 20 % des cas, côlon proximal dans 30 à 40 % des cas, rectum dans 30 à 40 % des cas.

La survie des patients ayant un cancer colorectal dépend de différents facteurs pronostiques dont : le stade du cancer, l'atteinte ganglionnaire, la présence de métastases, la précocité du traitement, la profondeur de l'envahissement pariétal, l'existence d'une invasion par contiguïté aux organes de voisinage. Diagnostiqué à un stade précoce, le cancer colorectal sporadique est de bon pronostic : le taux de survie relatif à 5 ans est de 94 % pour les cancers diagnostiqués au stade I de la classification TNM ; 80 % au stade II ; 47 % au stade III ; 5 à 13% au stade IV. Le cancer colorectal évolue souvent sans symptôme avant-coureur, mais peut être accompagné de signes cliniques peu spécifiques : rectorragies/mélena, syndrome rectal, douleurs abdominales, occlusion intestinale, altération de l'état général, masse abdominale palpable.

Sur le plan histologique, plus de 90% des cancers colorectaux sporadiques sont des adénocarcinomes¹⁴⁶. Quarante vingt à 90% des adénocarcinomes colorectaux sont de sous-type histologique conventionnel, « NOS » (Not otherwise specified ou sans autre spécificité). Les autres variants histologiques de carcinome colorectal de la classification de l'OMS 2010 sont bien moins fréquents : l'adénocarcinome mucineux est observé dans 10 à 13% des adénocarcinomes sporadiques, l'adénocarcinome à cellules indépendantes représente 1% de l'ensemble des adénocarcinomes¹⁴⁷ et l'adénocarcinome médullaire 0.03%¹⁴⁸.

PRESENTATION CLINIQUE ET ANATOMOPATHOLOGIQUE DES CCR DEVELOPPES SUR MICI

D'un point de vue anatomo-clinique, l'une des principales caractéristiques des CCR associés aux MICI communément admise est un âge de diagnostic plus jeune par rapport aux cancers diagnostiqué dans la population générale¹⁴⁹. Le CCR survient 7 à 18 ans plus tôt en médiane par rapport aux cancers sporadiques. Les autres différences anatomo-cliniques sont une topographie plus souvent proximale (45% se situent en amont de l'angle colique gauche contre 22% dans les tumeurs sporadiques), le caractère multifocal (2 foyers synchrones sont constatés dans 10 à 30% des cas, plus de 3 foyers synchrones - une rareté dans la population générale – sont présents dans 9% des cas¹⁰⁵), un pronostic plus sombre (survie globale à 5 ans entre 38 et 41% dans les MICI, contre 56% dans la population générale¹²¹).

Sur le plan anatomopathologique, les cancers intestinaux associés aux MICI sont plus fréquemment de type histologique mucineux que les cancers sporadiques (20 à 24% chez les patients atteints de MICI contre 13% dans la population générale selon *Delaunoy et al*¹⁵⁰). Le type histologique et les contingents secondaires à cellules indépendantes sont également plus fréquents que dans les cancers sporadiques. La différence en terme de stade carcinologique initial (TNM et Dukes) est controversée.

MATERIEL ET METHODE

PATIENTS

Tous les patients ayant présenté un ou plusieurs adénocarcinomes développés sur MICI traitée par exérèse chirurgicale entre 1993 et 2018 au CHU de Nantes ont été recherchés et inclus grâce à la base de données informatique du service d'anatomie et cytologie pathologiques. Les patients exclus de l'étude étaient ceux pour qui le matériel inclus en paraffine était épuisé ou insuffisant, et ceux dont le cancer n'était présent que sur du matériel biopsique.

Les comptes-rendus anatomopathologiques et les dossiers cliniques de tous les patients inclus ont été consultés. Les données collectées ont été les suivantes : âge, sexe, date de diagnostic de la MICI et du cancer intestinal, type de la MICI, degré d'extension et classification de la MICI selon la classification de Montréal¹⁵¹, localisation du cancer intestinal, mode de diagnostic du cancer, nombre de biopsies de surveillance de la MICI réalisées avant la chirurgie ainsi que les conclusions qu'elles ont apporté, type de chirurgie réalisée.

ETUDE HISTOLOGIQUE

Les lames HES de tous les cas ont été relues afin de déterminer le degré d'activité de la MICI (selon le score de Geboes pour la RCH, D'Haens et Geboes pour les MC), le type histologique du cancer intestinal selon la classification de l'OMS 2010, son grade de différenciation, la présence d'un contingent infiltrant secondaire, le stade pTNM selon l'UICC 2009 7^{ème} édition, la présence ou non d'emboles vasculo-lymphatiques et d'engainements péri-nerveux. La présence d'une lésion précessive, définie comme la lésion pré-néoplasique au contact immédiat du cancer, laissant supposer qu'elle en est à l'origine et les lésions à distance ont aussi été recherchées. Toutes deux ont été classées selon la classification de l'OMS 2010.

IMMUNOHISTOCHIMIE

I. Technique et anticorps employés

L'étude immunohistochimique a été réalisée sur des coupes de 3µm à partir de blocs de tissu inclus en paraffine après fixation dans le formol tamponné à 4%. Les coupes étaient ensuite marquées par les anticorps listés dans le **tableau 1**. Le système de révélation consistait en une amplification du signal par des molécules de peroxydase fixées à des polymères après élimination des peroxydases endogènes sur un automate Dako (Envision Flex Plus Kit, Dako, Glostrup, Denmark)

Tableau 1. Anticorps utilisés

Anticorps	Clone	Fournisseur	Dilution	Référence
MLH1	ES05	Dako	prêt à l'emploi	IR079
MSH2	IR085	Dako	prêt à l'emploi	IR085
MSH6	EP49	Dako	Prêt à l'emploi	IR086(61)
PMS2	EP51	Dako	Prêt à l'emploi	IR087
CDX2	DAK-CDX2	Dako	1/50ème	M3636
MGMT	MT3.1	Milipore	1/50ème	MAB16200
P53	DO-7	Dako	1/200ème	M7001
P16	JC8	Roche	1/2ème	0659444100

II. Interprétation

II.1. Protéines de misappariement de l'ADN

Le critère de positivité de l'expression de MLH1, PMS2, MSH2 et MSH6 dans les cellules tumorales était la présence d'un immunomarquage nucléaire (phénotype microsatellitaire stable) (**Figure 31**). Un phénotype microsatellitaire instable était défini par l'absence d'immunomarquage nucléaire identifiable d'au moins une de ces protéines au sein des cellules tumorales (**Figure 32**). Le marquage nucléaire des lymphocytes présents sur la lame constituait le témoin positif interne.

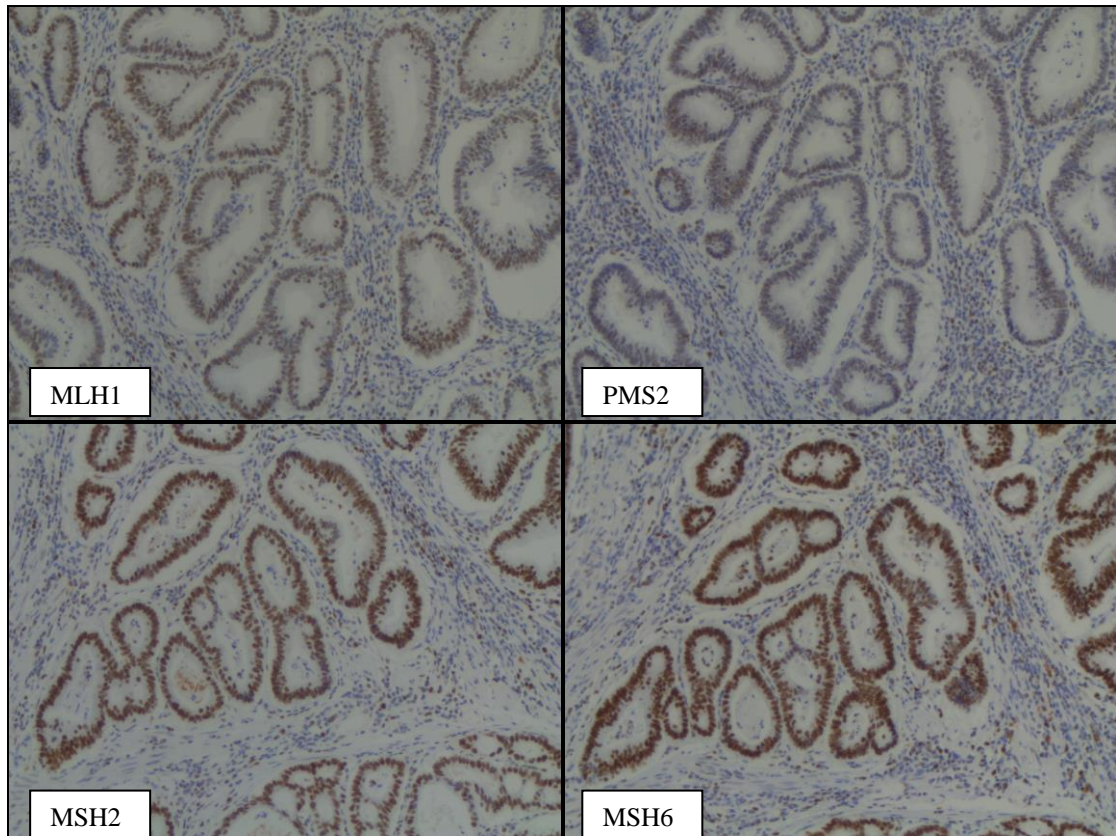


Figure 31. Phénotype microsatellitaire stable en immunohistochimie
(Expression nucléaire des quatre protéines du système de réparation de misappariement de l'ADN)

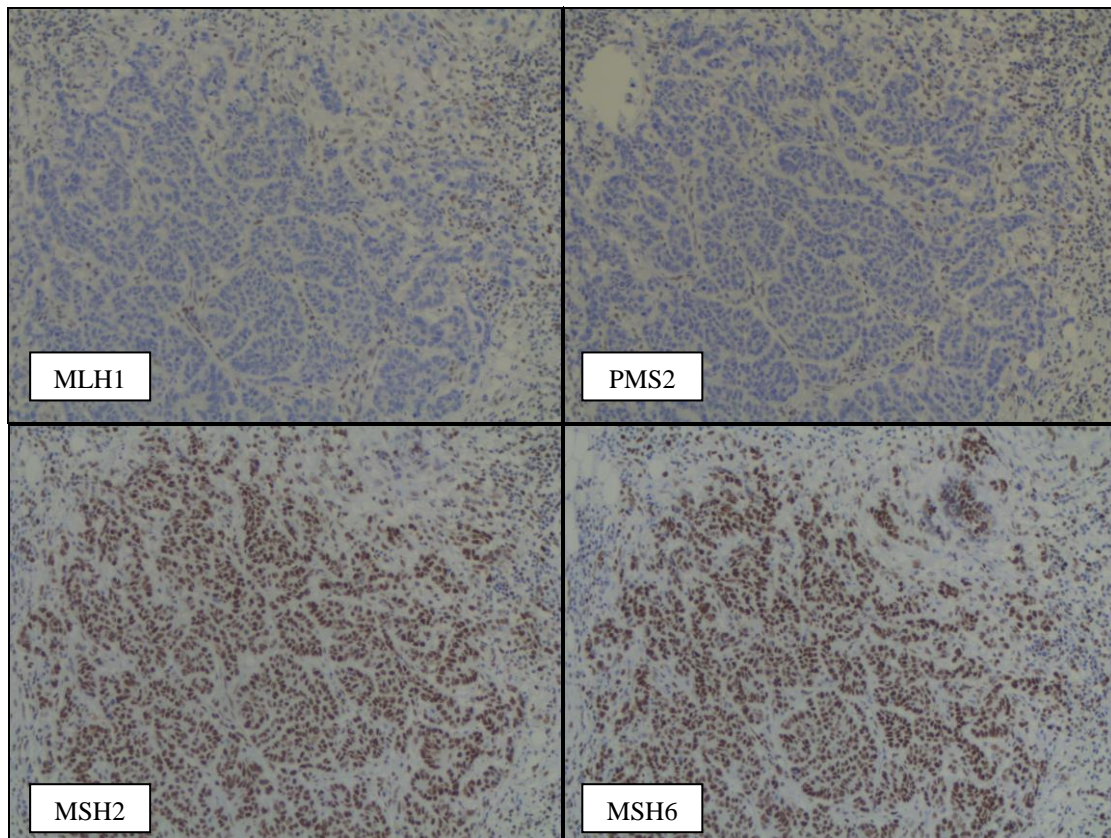


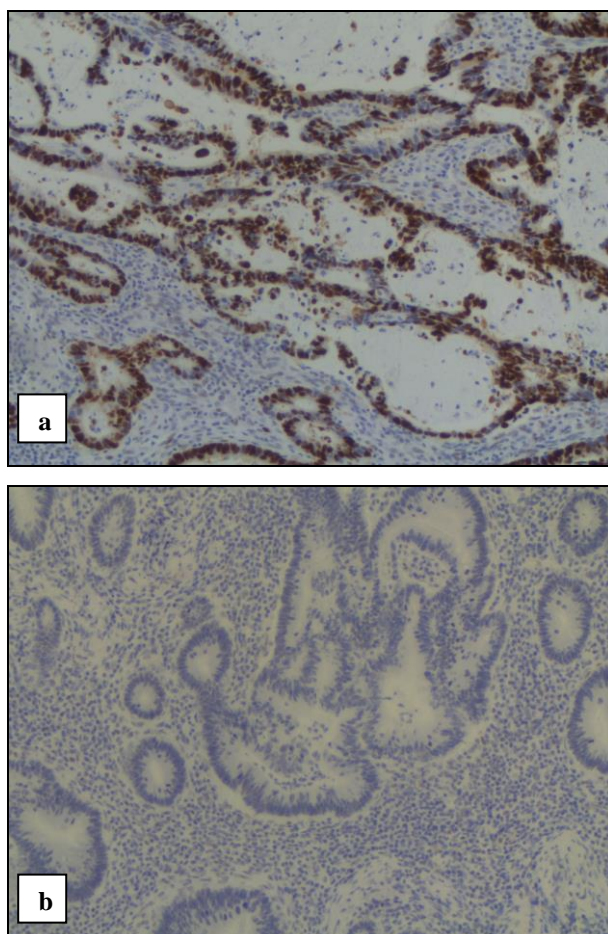
Figure 32. Exemple de phénotype microsatellitaire instable en immunohistochimie (perte d'expression des protéines MLH1 et PMS2 dans les cellules tumorales, malgré un témoin interne positif (lymphocytes))

II.2. CDX2

L'immunomarquage avec l'anticorps anti-CDX2 a été quantifié par méthode semi-quantitative. Le seuil de positivité retenu était supérieur ou égal à 80% des cellules tumorales marquées.

II.3. P53

Le statut de P53 a été apprécié par immunohistochimie. Un immunomarquage jugé normal était caractérisé par un marquage hétérogène, « patchy », de quelques cellules tumorales; un marquage anormal correspondait soit à une expression diffuse de la protéine (surexpression) par les cellules tumorales, soit par l'absence d'expression de la protéine P53 par les cellules tumorales (**Figure 33**).



**Figure 33. Marquage anormal de P53 en immunohistochimie
(a) surexpression de P53 ; (b) Perte totale d'expression de P53**

II.4. MGMT et P16

Les statuts de MGMT et de P16 ont été évalués par immunohistochimie par méthode semi-quantitative des cellules tumorales marquées. La perte d'expression de chacune de ces deux protéines était définie par une expression par les cellules tumorales inférieure à 10%.

BIOLOGIE MOLECULAIRE

I. Extraction de l'ADN génomique

L'extraction de l'ADN tumoral a consisté en une première étape de macrodissection à l'aide d'un scalpel d'une à quatre lames de tissus fixés au formol et inclus en paraffine (FFPE : Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) de 10 μm d'épaisseur après repérage de la zone d'intérêt sur une lame-témoin colorée à l'HES. Le matériel de macrodissection a ensuite subi un déparaffinage à 80°C pendant 2 minutes dans 300 μL d'huile minérale, suivi d'une digestion par 25 μL de protéinase K à 56°C pendant 30 minutes puis à 70°C durant 15 à 18h. L'ensemble des réactifs nécessaires a été fourni par le kit Maxwell[®] RSC DNA FFPE. Après cette étape, l'extraction de l'ADN a été achevée par un automate d'extraction Maxwell[®] RSC, permettant la purification des acides nucléiques à l'aide de particules paramagnétiques. Quarante vingt μL d'ADN génomique purifié étaient récupérés à la fin de cette étape d'extraction.

II. Recherche d'instabilité microsatellitaire

En plus de la technique d'immunohistochimie, le statut microsatellitaire des tumeurs des patients de la série a été évalué par biologie moléculaire.

La détermination du statut microsatellitaire de ces ADN génomiques, préalablement dilués à une concentration de 10 ng/ μL , a été réalisée par PCR pentaplex ciblée sur les marqueurs microsatellitaires BAT25, BAT26, NR21, NR22 et NR24. La réaction d'amplification était réalisée sur thermocycleur DNA Engine MJ Research PTC 200 (programme utilisé : 1 cycle de 2 minutes à 94°C, suivi de 35 cycles de 30 secondes à 94°C/1 minute à 57°C/1 minute à 72°C, suivi de 1 cycle de 30 minutes à 72°C). La réaction de révélation a été réalisée sur 2 μL de produit d'amplification par génotypage sur un automate ABI 3130xl (Applied Biosystems[®]). Les résultats étaient analysés grâce au logiciel GenMapper. L'analyse des résultats a consisté en une comparaison de la taille des séquences des marqueurs microsatellitaires de l'échantillon tumoral testé avec celle d'un témoin stable et d'un prélèvement non tumoral du même patient. Le statut MMR stable (pMMR ou MSS) était défini par 5 marqueurs de même taille que le témoin stable et que l'échantillon non tumoral du patient (**Figure 34**), le statut MMR instable (dMMR ou MSI) était défini par un marqueur de taille différente au témoin (MSI-L) ou par plus de 1 marqueur de taille différente (MSI-H) (**Figure 35**)

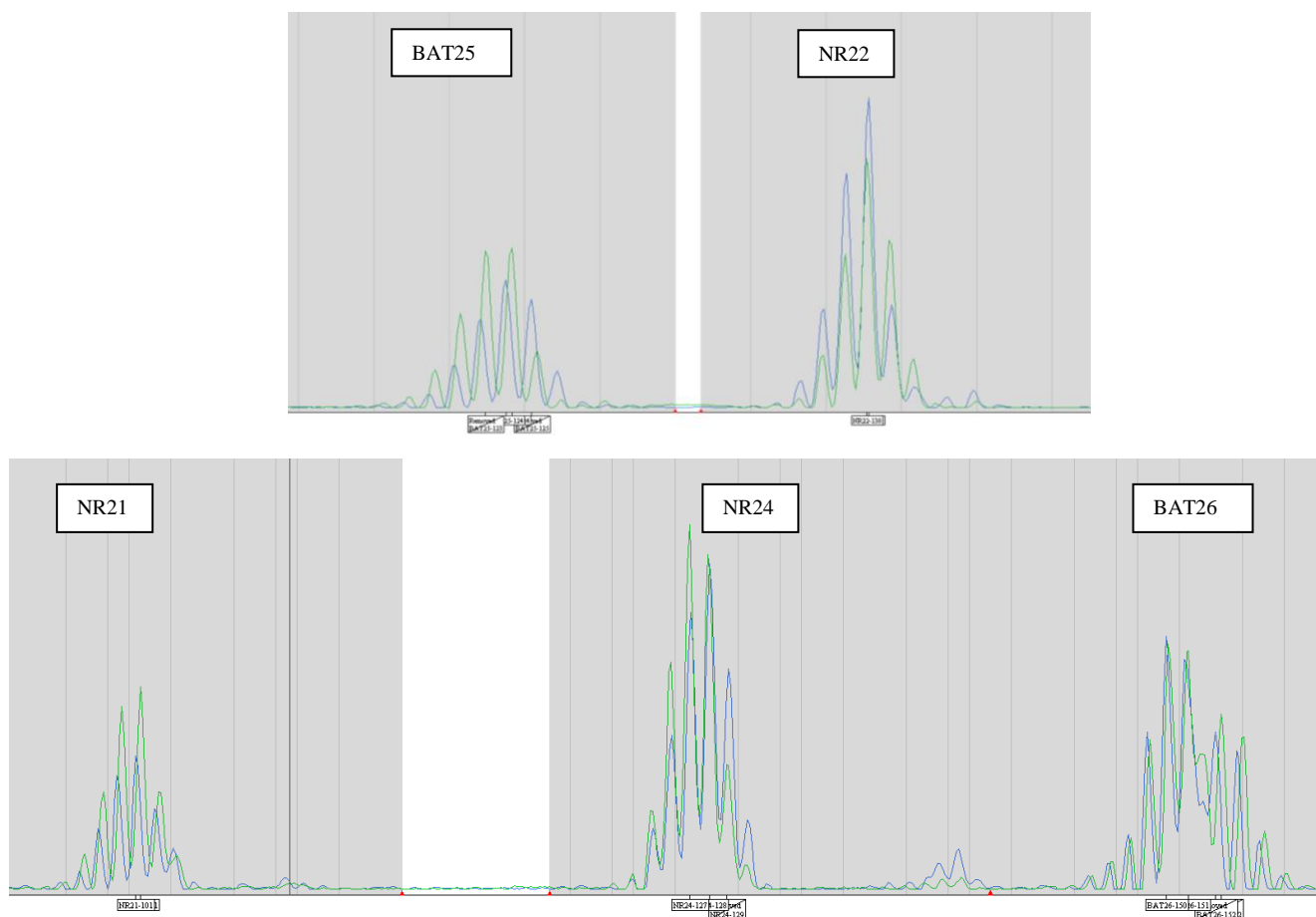


Figure 34. Électrophérogramme d'un échantillon pMMR
 Séquence microsatellitaire de l'ADN tumoral (courbe bleue) superposable, de même taille que l'ADN témoin stable (courbe verte) pour l'ensemble des marqueurs testés

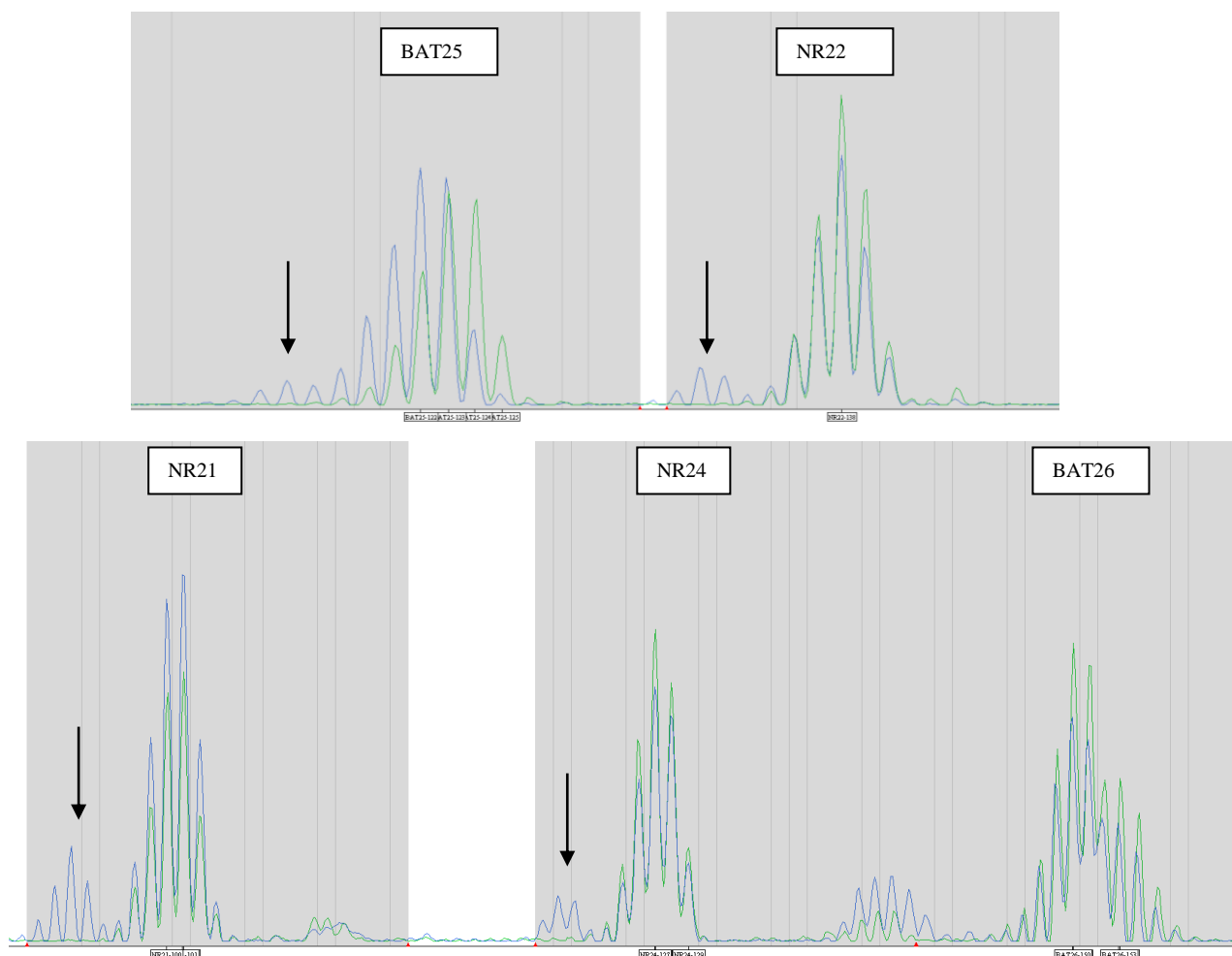


Figure 35. Électrophérogramme d'un échantillon dMMR (MSI-H)

Séquence microsatellitaire de l'ADN tumoral (courbe bleue) de plus grande taille que l'ADN témoin stable (courbe verte) pour 4 marqueurs sur les 5 testés (BAT25, NR22, NR21, NR24), caractérisée par des pics supplémentaires (flèches).

III. Statut KRAS, NRAS et BRAF

III.1. KRAS et NRAS

La recherche de mutation des gènes KRAS et NRAS a été réalisée en deux étapes : par PCR spécifique d'allèle en temps réel dans un premier temps, suivie d'un séquençage des exons mutés dans un second temps.

La PCR spécifique d'allèle a permis l'amplification et la détection des variants mutés des exons 2,3 et 4 des gènes KRAS et NRAS. Elle a été réalisée à l'aide du kit RAS Mutation Screening Panel RAS-RT50 (Entrogen®), utilisant différentes amorces conçues pour la détection de 21 mutations somatiques dans les exons 2,3 et 4 de l'oncogène KRAS et 14

mutations somatiques dans les exons 2, 3 et 4 du gène NRAS (**Tableau 2**). La réaction de PCR en temps réel a été réalisée sur thermocycleur Rotor-Gene Q (Quiagen®).

Les échantillons pour lesquels un ou plusieurs exons a été retrouvé muté ont ensuite fait l'objet d'un séquençage Sanger desdits exons pour déterminer le nom de la mutation. Ces exons mutés ont été réamplifiés, les produits d'amplification de PCR ont ensuite été purifiés et séquencés sur le séquenceur automatique ABI Prism 3130 xl et analysés grâce au logiciel Seqscape (Applied Biosystems®).

Tableau 2. Mutations de RAS détectables par les amorces utilisées pour la réaction de PCR en temps réel

Gene	Exon	aa change	nt change	Cosmic ID	Detected by Primer No.
KRAS	2	G12A	c.35G>C	522	1
		G12D	c.35G>A	521	
		G12R	c.34G>C	518	
		G12V	c.35G>T	520	
		G13D	c.38G>A	532	
	2	G12C	c.34G>T	516	2
		G12S	c.34G>A	517	
	3	Q61H	c.183A>T	555	3
		Q61H	c.183A>C	554	
		Q61L	c.182A>T	553	
		Q61R	c.182A>G	552	
		A59E	c.176C>A	547	
		A59G	c.176C>G	28518	
	4	A59T	c.175G>A	546	4
		K117N(AAC)	c.351A>C	19940	
		K117N(AAT)	c.351A>T	28519	
		K117R	c.350A>G	1178068	
		K117E	c.349A>G	1360831	
A146T		c.436G>A	19404	5	
A146P	c.436G>C	19905			
A146V	c.437C>T	19900			
Gene	Exon	aa change	nt change	Cosmic ID	Detected by Primer No.
NRAS	2	G12D	c.35G>A	564	6
		G12C	c.34G>T	562	
		G12S	c.34G>A	563	
		G13R	c.37G>C	569	
		G13V	c.38G>T	574	
	4	K117R	c.350A>G		
	3	Q61H (CAC)	c.183A>C	585	7
		Q61H (CAT)	c.183A>T	586	
		Q61L	c.182A>T	583	
		Q61K	c.181C>A	580	
		Q61R	c.182A>G	584	
	3 and 4	A146T	c.436G>A	1237325	8
		A59D	c.176C>A	253327	
		A59T	c.175G>A	578	

III.2. BRAF

L'exon 15 du gène BRAF a fait l'objet d'une amplification par PCR suivie d'un séquençage Sanger du produit d'amplification sur automatique ABI Prism 3130 xl.

IV. Statut de PIK3CA

L'exon 9 du gène PIK3CA a été amplifié par PCR spécifique d'allèle à partir de 9µL d'ADN dilués à 5 ng/µL, préalablement extraits à partir de lames FFPE d'échantillons tumoraux. La réaction d'amplification a été permise grâce à un thermocycleur Light Cycler 96 (Roche®). Le produit d'amplification a par la suite fait l'objet d'une purification et d'un séquençage Sanger sur un séquenceur ABI Prism 3130xl, l'interprétation des résultats a été réalisée grâce au logiciel Seqscape.

V. Méthylation du promoteur du gène CDX2

Une recherche d'hyperméthylation du promoteur de CDX2 a été réalisée sur les carcinomes invasifs et sur les lésions précoces des patients de la série. L'ADN de chaque échantillon a été extrait à partir de lames FFPE à 10µ, puis dilué à 20 ng/µL. Les échantillons d'ADN ont ensuite subi un traitement aux bisulfites de sodium grâce au kit EpiTect Bisulfite (Quiagen®), suivie d'une purification.

La région promotrice du gène CDX2 de chaque ADN préalablement traité aux bisulfites a été amplifiée par PCR spécifique d'allèle. Les amorces utilisées étaient issues d'une des publications de *Liu et al*¹⁵². L'amorce anti-sens, commune aux allèles méthylés et non méthylés, était 5'-AAA GGA TAT TGG AGA GTA TTT TAG-3'. L'amorce sens pour l'allèle méthylé était 5'-CGA AAA TAA AAA TCA CTA CGA CG-3'. L'amorce sens pour l'allèle non méthylé était 5'-ATT CAA AAA TAA AAA TCA CTA CAA CA-3'. La réaction d'amplification a été faite sur thermocycleur DNA Engine MJ Research PTC 200. La révélation et l'analyse du produit de PCR ont été faites par électrophorèse sur gel d'agarose à 2%. Un échantillon hyperméthylé était identifiable lorsqu'une bande fluorescente apparaissait dans la zone des 200 paires de bases, définie par le marqueur de taille (**Figure 36**).

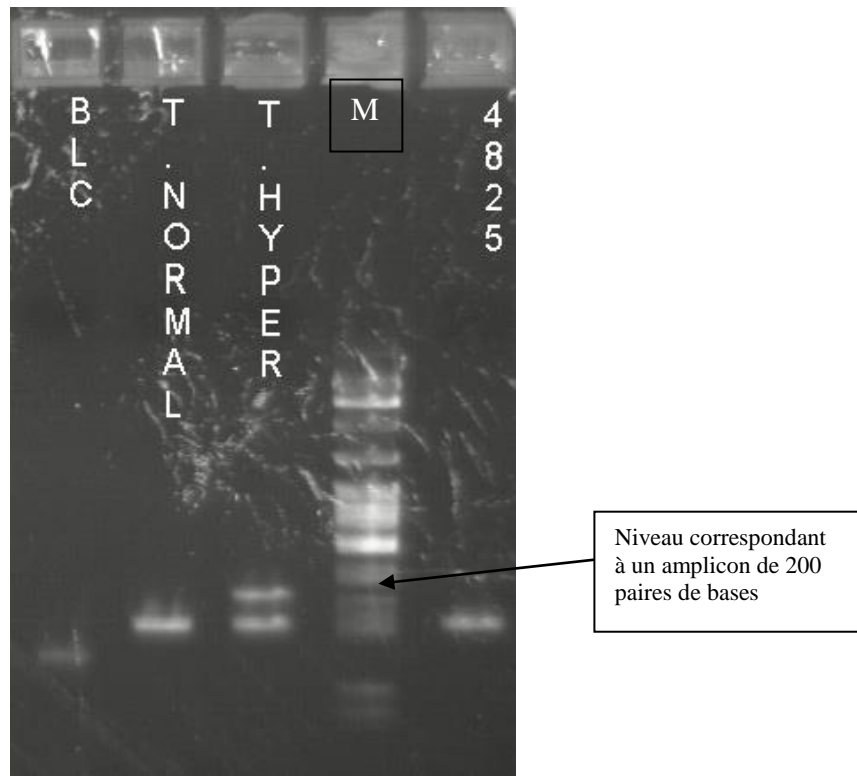


Figure 36. Révélation de produits d'amplification du promoteur de Cdx2 par électrophorèse sur gel d'agarose.

(« BLC » = Blanc ; « T NORMAL » = Témoin non hyperméthylé (absence de bande fluorescente à 200 paires de bases) ; « T HYPER » = témoin hyperméthylé (présence de 2 bandes fluorescentes dont une à 200 paires de bases, « M » = marqueur de taille, « 4825 » = échantillon testé, non hyperméthylé (absence de bande fluorescente à 200 paires de bases))

VI. Méthylation de MLH1

Une recherche d'une méthylation du promoteur de MLH1 a également été réalisée pour chaque échantillon carcinomateux ou de lésions précoces dMMR (MSI-H ou MSI-L). Cette recherche a été faite dans les mêmes conditions que l'étude du statut de méthylation de CDX2, avec des amorces spécifiques au promoteur de MLH1.

ANALYSE STATISTIQUE

Le test exact de Fisher a été utilisé pour déterminer l'association entre les variables catégorielles. Une valeur de p inférieure à 0.05 était considérée comme significative. L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel en ligne BiostaTGV et le logiciel MedCalc version 15.10.

RESULTATS

CARACTERISTIQUES DEMOGRAPHIQUES ET CLINIQUES DES PATIENTS

796 pièces opératoires issues de 717 patients atteints de MICI ont été étudiées au total entre 1993 et 2018. Parmi ces pièces, 599 étaient issues de 545 patients atteints de maladie de Crohn ; 197 étaient issues de 172 patients atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique.

29 cancers intestinaux ont été diagnostiqués chez 26 patients, ce qui correspondait à 3,6% des pièces et des patients.

Les patients avec un diagnostic de cancer étaient 11 femmes et 15 hommes, 2 de ces 26 patients présentaient plusieurs cancers synchrones ou métachrones (8%). L'âge médian de ces patients était de 50 ans au diagnostic de cancer, 30 ans au diagnostic de la MICI. La durée d'évolution médiane de la MICI avant le diagnostic de cancer était de 16.5 ans.

Les carcinomes de ces patients atteints de RCH étaient le plus souvent localisés au niveau du rectum (n=10 ; 56%) ; 6 (33%) étaient localisés au niveau du côlon gauche, 2 (11%) au niveau du côlon droit. Chez les patients atteints de MC, 1 (10%) cancer était localisé au niveau anal, 1 au niveau rectal (10%), 3 (30%) au niveau du côlon gauche, 1 (10%) au niveau du côlon droit, 2 (20%) au niveau du côlon transverse, 2 (20%) au niveau de l'iléon.

Sept des 545 patients atteints de maladie de Crohn présentaient un cancer (1,3%); 18 des 172 patients atteints de RCH avaient un diagnostic de cancer (10.4%). Un cancer était diagnostiqué chez un patient porteur d'une colite indéterminée. 18 cancers étaient développés sur une MICI active, 11 l'étaient sur une MICI quiescente.

Les données clinicopathologiques des patients de la série sont résumées dans le **Tableau 3**.

Le diagnostic de cancer ou de dysplasie avait été établi sur les biopsies de surveillance chez 18 patients (69%), alors que 8 patients (31%) ayant reçu un diagnostic de CCR sur pièce opératoire avaient été opérés pour un motif autre que carcinologique (autre que cancer). Parmi les 26 patients de la série, 14 (54%) avaient reçus un diagnostic d'adénocarcinome sur la biopsie de dépistage, 3 patients (12%) avaient eu un diagnostic de dysplasie de bas grade sur biopsie pré-opératoire, 1 patient avait eu un diagnostic de dysplasie de haut grade sur la biopsie (4%). Sept patients (27%) avaient eu des biopsies de dépistage normales. Un patient (4%) n'avait pas eu de biopsie pré-opératoire récente.

Bien que la proportion de cancers diagnostiqués de façon fortuite sur pièces opératoires était légèrement plus élevée chez les patients porteurs d'une MC (n=2 ; 29%) par rapport à ceux atteints de RCH (n=4; 22%), il n'existait pas de différence significative entre ces deux groupes (test de Fisher, p=0.355). Le patient porteur d'une colite indéterminée avec une biopsie pré-opératoire normale.

Les cancers découverts fortuitement sur pièce opératoire étaient significativement plus souvent associés à une colite active que les cancers dépistés par biopsie pré-opératoire (tous les cancers fortuits étaient développés sur une colite active, contre 45% des cancers dépistés, test de Fisher, p =0.005).

Tableau 3. Données clinico-pathologiques des patients de la série

Données	n (%)	Données	n (%)
Sexe		Localisation carcinome	
Femmes	11 (42.3)	anus	1 (3.4)
Hommes	15 (57.7)	rectum	12 (41.5)
Age médian		sigmoïde	3 (10.3)
au diagnostic de MCI	30 ans	côlon gauche	6 (20.7)
au diagnostic de cancer	50 ans	côlon transverse	2 (6.9)
Durée médiane dévolution avant cancer	16.5 ans	côlon droit	3 (10.3)
Type de MICI		iléon	2 (6.9)
RCH	18 (69.2)	Mode de diagnostic du carcinome	
MC	7 (26.9)	Biopsie	18 (69)
Indéterminée	1 (3.8)	Pièce opératoire	8 (31)
Classification Montréal-RCH		Conclusion de la biopsie pré-opératoire	
E1	0 (0)	adénocarcinome	14 (54)
E2	1 (5.5)	dysplasie de bas grade	3 (11)
E3	16 (88.9)	dysplasie de haut grade	1 (4)
Indéterminée	1 (5.5)	normale	7 (27)
Classification Montréal-MC		non réalisée	1 (4)
L1	1 (14.3)	Biopsie pré-opératoire-RCH	
L2	2 (28.6)	adénocarcinome	11 (61)
L3	3 (42.8)	dysplasie de bas grade	2 (11)
L4	0 (0)	Dysplasie de haut grade	1 (6)
P	1 (14.3)	normale	4 (22)
Indeterminé	0 (0)	Biopsie pré-opératoire-MC	
Activité MICI		adénocarcinome	3 (43)
Active	17 (65.4)	dysplasie de bas grade	1 (14)
Quiescente	9 (34.6)	dysplasie de haut grade	0 (0)
Indeterminée	0 (0)	normale	2 (29)
		Non réalisée	1 (14)

ETUDE MORPHOLOGIQUE

I. Carcinomes

L'examen histologique des carcinomes montrait une proportion anormalement élevée d'adénocarcinomes mucineux (variant histologique d'adénocarcinome caractérisé par la présence d'un contingent mucineux occupant plus de 50% de la surface de la lésion, avec des flaques de mucus comportant des cellules carcinomateuses agencées en structures acineuses, trabéculaires ou sous formes de cellules indépendantes¹²⁶ (**Figure 37**)) : 12 étaient des adénocarcinomes mucineux (41.4%), 14 adénocarcinomes étaient sans spécificité (NOS) (48.3%), 1 était un adénocarcinome à cellules indépendantes (3.4%), 1 correspondait à un adénocarcinome à cellules claires (3.4%) et 1 correspondait à un carcinome adénoquameux (3.4%). De plus, 4 des adénocarcinomes de type NOS avaient un contingent infiltrant secondaire riche en mucus, soit 28.6% d'entre eux.

Cinq des adénocarcinomes NOS étaient moyennement différenciés et sept étaient bien différenciés. On dénombrait deux adénocarcinomes NOS peu différenciés (**Tableau 4**).

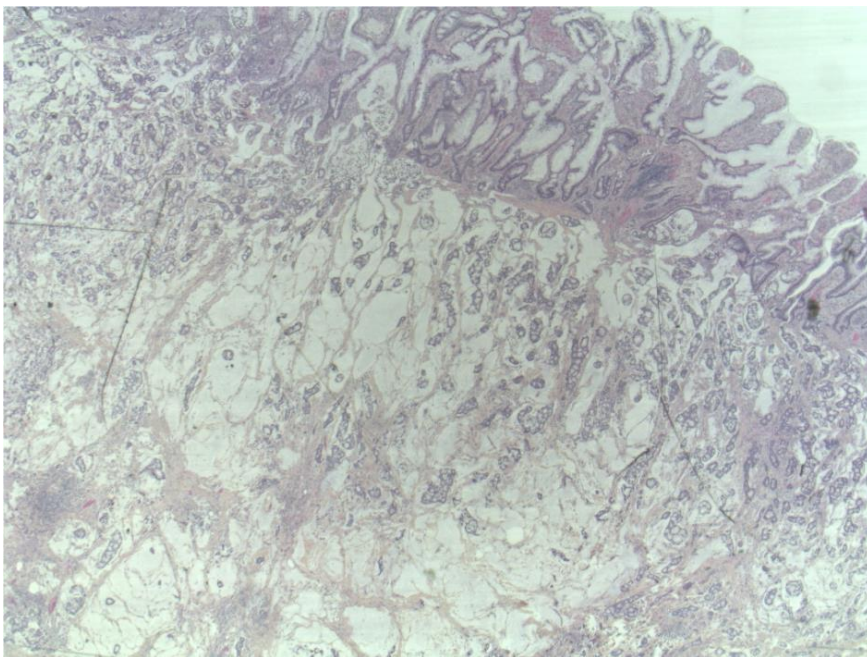


Figure 37. Aspect microscopique d'un adénocarcinome mucineux caractérisé par des nappes de mucus extra-cellulaire étendues à plus de 50% de la lésion, comportant des plages de cellules carcinomateuses d'architecture acinaire (Hématéine-éosine-safran, x 50)

Tableau 4. Données morphologiques des carcinomes et de leurs lésions associées

Données	n (%)
Carcinomes	
mucineux	12 (41.4)
NOS	14 (48.3)
à cellules claires	1 (3.4)
adénosquameux	1 (3.4)
à cellules indépendantes	1 (3.4)
Carcinomes avec contingent mucineux secondaire	4 (28.6)
Grade de différenciation des adénocarcinomes NOS	
bien différenciés	7 (50)
moyennement différenciés	5 (35.7)
peu différenciés	2 (14.2)
Lésions précessives	
classées	9 (31)
non classées	9 (31)
absentes	11 (37.9)
Lésions à distance	
classées	5 (17.2)
non classées	5 (17.2)
absentes	19 (65.5)

II. Lésions précessives

La lésion précessive était observée au contact de 18 cancers (62.1%). Au contact de 9 cancers (50%), la lésion précessive correspondait à une lésion pré-néoplasique répertoriée dans la classification de l’OMS 2010 : on dénombrait 2 adénomes tubuleux, 2 adénomes vilieux, 3 adénomes tubulo-vilieux, 1 adénome festonné sessile avec dysplasie conventionnelle et 1 lésion de dysplasie en muqueuse plane.

Au contact de 9 autres cancers (50 %), la lésion précessive avait une morphologie inclassable selon l’OMS 2010. Parmi ces lésions, la plus fréquemment observée comportait une muqueuse hyperplasique, d’aspect vilieux, avec un épithélium très mucosécrétant parsemé de cellules mucosécrétantes distendues, sans atypie cytonucléaire manifeste. Nous avons dénommé cette lésion, qui était présente au contact de 6 cancers (n=6), *hyperplasie vilieuse hypersécrétante* (**Figure 38**). Une autre lésion précessive demeurait inclassée selon l’OMS 2010, il s’agissait d’une lésion d’aspect très papillaire, exubérante, au chorion inflammatoire, avec un épithélium mucosécrétant de morphologie proche d’un épithélium intestinal, présentant une légère dysplasie ne répondant pas aux critères d’une dysplasie conventionnelle

ou festonnée. Nous avons appelé cette lésion *lésion papillaire avec dysplasie cytologique inclassable*. Cette lésion était observée au contact de 2 cancers (n=2) (**Figure 39**).

La dernière lésion observée qui ne correspondait à aucune lésion répertoriée dans la classification de l'OMS 2010 avait un aspect papillaire, un chorion inflammatoire, elle comportait des cryptes exacerbées et anfractueuses, avec un épithélium hypersécrétant qui n'entrait pas dans le cadre d'un adénome festonné sessile ni festonné traditionnel tel que classiquement définis. Nous avons appelé cette lésion, qui était présente en contiguïté d'un cancer (n=1), *lésion festonnée inclassable* (**Figure 39**). La répartition des lésions précessives en fonction de leur type histologique est décrite dans la **figure 5**. Onze cancers (37.9%) ne présentaient pas de lésion précessive à leur contact (**Tableau 4**).

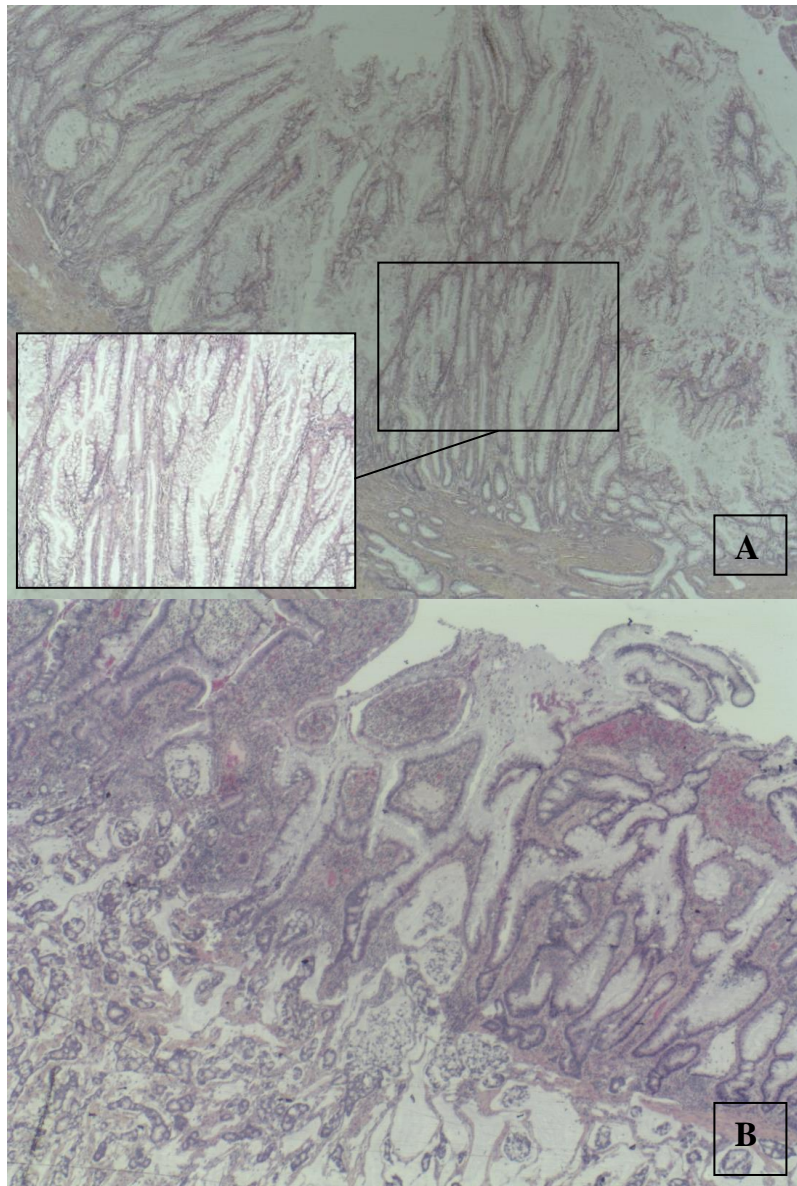


Figure 38. Aspect microscopique d'une hyperplasie villositaire hypersécrétante
 (A) *Hyperplasie villositaire hypersécrétante* caractérisée par une muqueuse hyperplasique, comportant un épithélium très mucosécrétant, avec des cellules mucosécrétantes volumineuses, absence de dysplasie visible à plus fort grossissement (Hématéine-éosine-Safran, x 25 et x 100). (B) Transformation carcinomateuse en regard d'une lésion d'hyperplasie villositaire hypersécrétante vers un adénocarcinome mucineux (HES, x 100).

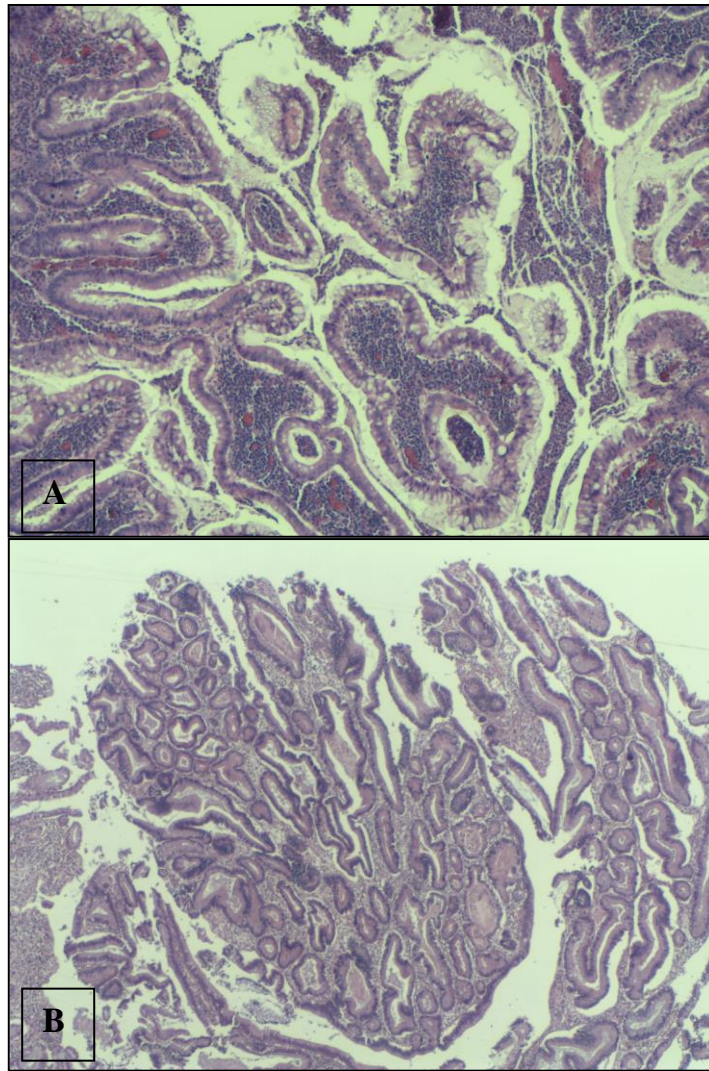


Figure 39. Lésion papillaire avec dysplasie cytotogique inclassable et lésion festonnée inclassable
(A) lésion papillaire avec dysplasie cytotogique inclassable : lésion d'aspect très papillaire, au chorion inflammatoire, comportant un épithélium mucosécrétant avec des modifications cytonucléaires ne cadrant pas avec une dysplasie cytotogique conventionnelle ou festonnée. **(B) lésion festonnée inclassable** : lésion polypoïde au chorion inflammatoire, comportant des cryptes irrégulières, exacerbées, à contours anfractueux, avec un épithélium hypersécrétant, sans critère pour un adénome festonné sessile ou festonné traditionnel (Hématéine-éosine-safran, x 25)

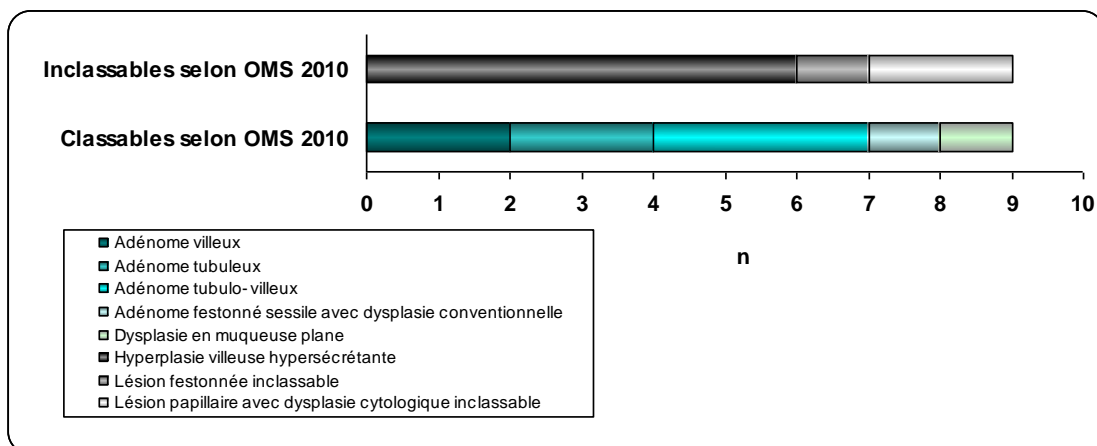


Figure 40. Répartition des lésions précessives en fonction de leur type histologique

Il n'a pas été retrouvé d'association statistiquement significative entre la présence de lésion précoce inclassable et les cancers ayant échappé au dépistage endoscopique ($p = 0.13$).

III. Lésions à distance

Cinq des cancers (17%) avaient à distance une lésion pouvant être classée selon la classification de l'OMS 2010 en adénome tubulo-villeux ($n=1$), adénome tubuleux ($n=1$), adénome festonné sessile ($n=2$) et en dysplasie conventionnelle en muqueuse plane ($n=1$).

Les lésions observées à distance de 5 autres cancers (17%) étaient inclassables selon l'OMS 2010, elles correspondaient à une hyperplasie villositaire hypersecrétante ($n=3$) et à une lésion festonnée inclassable ($n=2$).

Les 19 autres carcinomes ne présentaient pas de lésions à distance (**Tableau 4**).

IV. Distribution des lésions précoces et à distance en fonction du type de la MICI

La majorité des lésions précoces observées dans les MC étaient inclassables selon l'OMS 2010 ($n=5$, 83%), un tiers des lésions précoces détectées dans les RCH étaient inclassables ($n=4$).

Parmi les 9 lésions à distance observées dans les pièces de RCH, 4 étaient inclassables, 5 étaient classées selon l'OMS 2010. La seule lésion à distance observée parmi les pièces de MC demeurait inclassée.

ETUDE IMMUNOHISTOCHIMIQUE ET MOLECULAIRE

I. Adénocarcinomes

I.1. Expression de P53

Le statut mutationnel de P53 a été apprécié par étude immunohistochimique avec l'anticorps anti-P53. Parmi les carcinomes des patients de la série, 24 (soit 83%) avaient une anomalie d'expression de P53 (surexpression ou absence totale d'expression de la protéine). Il n'existait pas de différence significative d'expression anormale de P53 entre les adénocarcinomes NOS et les adénocarcinomes mucineux (86% contre 83% respectivement, test exact de Fisher, $p=1$).

I.2. Expression et méthylation du promoteur de CDX2

Une méthylation de CDX2 a été observée dans 24% des adénocarcinomes de la série ($n=6$). Une altération de l'expression de CDX2 en immunohistochimie a été constatée dans 55% des carcinomes ($n=16$). Quinze pourcent des adénocarcinomes avec une expression immunohistochimique de CDX2 anormale présentaient une hyperméthylation du promoteur de CDX2, sans qu'une corrélation significative entre ces deux événements soit établie (Test de Fisher, $p=0.378$). Il n'a pas été observé de différence significative entre les adénocarcinomes NOS et les adénocarcinomes mucineux en terme de méthylation du promoteur de CDX2 (33% versus 18% respectivement, test de Fisher, $p=0.6404$) et en ce qui concerne l'expression de CDX2 (43% contre 58% respectivement, test de Fisher, $p=0.6951$).

I.3. Méthylation de CDX2 et expression de P16, MGMT et CDX2

Neuf (31%) des adénocarcinomes présentaient une perte d'expression de P16, trois (10%) avaient une perte d'expression de MGMT. Parmi les adénocarcinomes présentant au moins une anomalie d'expression parmi CDX2, P16 et MGMT, 4 présentaient une hyperméthylation du promoteur de CDX2 soit 29% d'entre eux. Trois (21%) des 14 adénocarcinomes avec une expression immunohistochimique normale de ces 3 protéines avaient un promoteur de CDX2 hyperméthylé. Les adénocarcinomes présentant au moins une anomalie parmi P16, MGMT ou CDX2 n'étaient pas significativement plus souvent méthylés sur le promoteur de CDX2 que les carcinomes exprimant normalement ces 3 protéines (test de Fisher, $p=1$).

I.4. Statut mutationnel de RAS et BRAF

I.4.1. KRAS

Vingt-six pourcent des adénocarcinomes présentait une mutation KRAS dans les codons 12-13 de l'exon 2 (n=7), 30% (n=8) présentait au moins une mutation sur les exons 2, 3 ou 4. La mutation la plus fréquemment retrouvée était la G13D (c.38G>A; p.G1y13Asp, exon 2) (50%, n=4). Il n'existait pas de différence significative entre les taux de mutation de KRAS des adénocarcinomes NOS par rapport aux adénocarcinomes mucineux (31% contre 36% respectivement, test de Fisher, p=1)

Les adénocarcinomes NOS avec contingent mucineux secondaire étaient plus souvent mutés KRAS que les adénocarcinomes NOS purs : trois (75%) des 4 adénocarcinomes NOS avec contingent mucineux secondaire présentait une mutation KRAS contre un seul (10%) des 10 adénocarcinomes NOS sans contingent mucineux. Cette différence était statistiquement significative (test de Fisher, p=0.0409).

I.4.2. BRAF

Sept pourcent des adénocarcinomes étaient mutés BRAF (n=2). Les mutations étaient représentées par une mutation D594N (c.1780G>A ; Asp594Asn) et D594G (c.1781A>G ; Asp594Gly). Aucune mutation V600E n'a été retrouvée.

I.4.3. NRAS

Aucune mutation de NRAS n'a été retrouvée sur les 29 adénocarcinomes de la série.

I.5. Instabilité microsatellitaire

Dix pourcent des adénocarcinomes de la série étaient MSI-H (n=3), 26 étaient MSS (90%). Aucun adénocarcinome MSI-L n'a été retrouvé. Parmi les 3 adénocarcinomes MSI-H, la majorité (n=2, 67%) avait une perte de MLH1 et de PMS2 en immunohistochimie. L'un de ces deux cancers avait une hyperméthylation du promoteur de MLH1. Le dernier adénocarcinome MSI-H avait une perte isolée de MSH6 et ne présentait pas d'hyperméthylation de MLH1.

Il n'a pas été retrouvé de différence significative entre les adénocarcinomes mucineux et NOS en terme d'instabilité microsatellitaire (8% contre 14% respectivement, test de Fisher, p=1)

I.6. Statut de l'exon 9 de PIK3CA

Huit pourcent (n=2) des adénocarcinomes de la série étaient mutés sur l'exon 9 de PIK3CA, 92% (n=23) étaient sauvages pour cet exon. La technique de séquençage Sanger a échoué pour 4 des cancers. La mutation retrouvée dans les 2 cancers mutés était la mutation pE545K (c.1633 G>A). Il n'existait pas de différence significative de mutation selon le type histologique des adénocarcinomes.

Tableau 5. Anomalies moléculaires des adénocarcinomes de la série

	<i>Total ADK</i>	<i>ADK NOS</i>	<i>ADK mucineux</i>	<i>ADK à cellules claires</i>	<i>ADK à cellules indépendantes</i>	<i>ADK adénosquameux</i>
P53						
Anomalie d'expression	24 (83%)	12 (86%)	10 (83%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)
Expression normale	5	2	2	1	0	0
M-CDX2						
M	6 (24%)	4 (33%)	2 (18%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
N	19	8	9	1	1	0
NI	4	2	1	0	0	1
CDX2						
Perte d'expression	16 (55%)	6 (43%)	7 (58%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Expression normale	13	8	5	0	0	0
P16						
Perte d'expression	9 (31%)	4 (29%)	4 (33%)	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)
Expression normale	20	10	8	0	1	1
MGMT						
Perte d'expression	3 (10%)	3 (21%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Expression normale	26	11	12	1	1	1
CDX2/P16/MGMT						
Anomalie d'expression	19 (66%)	8 (57%)	8 (67%)	1 (100%)	1 (100%)	1 (100%)
Expression normale	10	6	4	0	0	0
KRAS						
Muté	8 (30%)	4 (31%)	4 (36%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WT	19	9	7	1	1	1
NI	2	1	1	0	0	0
NRAS						
Muté	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WT	29	14	12	1	1	1
NI	0	0	0	0	0	0
BRAF						
Muté	2 (7%)	2 (15%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WT	25	11	11	1	1	1
NI	2	1	1	0	0	0
Statut MSI						
MSI	3 (10%)	2 (14%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
MSS	26	12	11	1	1	1
PIK3CA exon 9						
Muté	2 (8%)	1 (8%)	1 (8%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
WT	23	11	11	1	0	0
NI	4	2	0	0	1	1

ADK : adénocarcinome ; M-CDX2 : méthylation de CDX2 ; M : méthylé ; N : normal ; NI : non interprétable ; WT : wild type (phénotype sauvage)

II. Lésions précoces

II.1. Expression de P53

Treize (67%) des lésions précoces présentaient une anomalie d'expression de P53. Les anomalies d'expression de P53 étaient observées aussi bien dans les lésions précoces classées que dans les inclassées, sans différence significative (67% contre 78% respectivement, test de Fisher, $p=1$). Les lésions d'hyperplasie villositaire hypersecrétante avaient une expression anormale de P53 au moins autant que les lésions de dysplasie : quatre vingt trois pourcent ($n=5$) des lésions d'hyperplasie villositaire hypersecrétante présentaient une anomalie d'expression de P53 contre 67% ($n=9$) des lésions de dysplasie, avec absence de différence statistiquement significative (test de Fisher, $p=0.6044$).

II.2. Expression et méthylation du promoteur de CDX2

Vingt neuf pourcent des lésions précoces ($n=5$) présentaient une hyperméthylation du promoteur de CDX2. Cinquante-six pourcent ($n=10$) des lésions précoces avaient une perte d'expression de CDX2 en immunohistochimie. Les lésions précoces hyperméthylées avaient davantage de perte d'expression de CDX2 que les lésions non hyperméthylées (80% des lésions précoces hyperméthylées avaient une perte d'expression de CDX2 contre 54% des lésions non hyperméthylées), cette différence n'était pas significative (test de Fisher, $p = 0.5879$).

Il n'a pas été constaté de différence significative de méthylation de CDX2 entre lésions précoces classées et inclassées (28% des lésions classées étaient hyperméthylées contre 33% des lésions non hyperméthylées, test de Fisher, $p=1$).

Les lésions d'hyperplasie villositaire hypersecrétante avaient une perte d'expression de CDX2 en immunohistochimie significativement plus fréquente que les lésions précoces classées : 100% des lésions d'hyperplasie villositaire hypersecrétante avaient une perte de CDX2 contre 31% des lésions classées (test de Fisher, $p=0.0108$). Il n'a pas été observé en revanche de différence significative de méthylation de CDX2 entre ces deux types de lésions (28% des lésions classées contre 33% des hyperplasies villositaires hypersecrétantes, test de Fisher, $p=1$).

Il n'a pas été constaté de différence significative d'expression de CDX2 entre lésions précoces classées et inclassées (44% contre 67% respectivement, test de Fisher, $p=0.6371$) ; ni entre lésion papillaire avec dysplasie cytologique inclassable et lésion de

dysplasie (0% contre 44%, test de Fisher, $p=1$) ; ni entre lésion festonnée inclassable et dysplasie conventionnelle (0% contre 44%, test de Fisher, $p=1$)

II.3. Méthylation de CDX2 et expression de P16, MGMT et CDX2

Quarante pourcent des lésions précoces ayant au moins une anomalie d'expression de P16, MGMT ou CDX2 présentaient une hyperméthylation de CDX2 alors que 17% des lésions exprimant normalement ces protéines étaient hyperméthylées. Cette différence n'était pas significative (test de Fisher, $p=0.5879$).

Les lésions précoces inclassées présentaient au moins aussi fréquemment une anomalie d'expression de MGMT, CDX2 et P16 que les lésions classées (89% contre 67% respectivement, test de Fisher, $p=0.5765$).

Cent pourcent des hyperplasies villoses hypersécrétantes présentaient une anomalie d'au moins P16, MGMT et CDX2, mais la différence avec les lésions classées (67%) n'était pas significative ($p=0.2286$).

II.4. Statut mutationnel de RAS et BRAF

II.4.1. KRAS

Vingt-deux pourcent des lésions précoces étaient mutés KRAS, 72% étaient KRAS sauvages, la technique de séquençage a échoué pour une lésion (6%). Les lésions précoces inclassées étaient aussi fréquemment mutées KRAS que les lésions classées (22% contre 29% respectivement, test de Fisher, $p=0.6199$). Parmi les lésions précoces inclassées, 17% ($n=1$) des hyperplasies villoses hypersécrétantes présentaient au moins une mutation de KRAS, une des deux lésions papillaires avec dysplasie cytologique inclassable était mutée KRAS, la lésion festonnée inclassable était indemne de mutation. Il n'existait pas de différence significative entre le taux de mutations de chacune de ces lésions en comparaison avec celui des lésions précoces classées (test de Fisher, $p=1$). Certaines lésions présentaient plusieurs mutations de KRAS, il s'agissait plus fréquemment de lésions inclassées : la lésion d'hyperplasie villositaire hypersécrétante mutée comportait 2 mutations de KRAS (mutation G12D et G13D), il en était de même pour la lésion papillaire avec dysplasie cytologique inclassable mutée (mutation G12V et T20M). Un adénome tubulovilleux en dysplasie de bas grade présentait également deux mutations (G12A et Q61H). Au total, on dénombrait 4 mutations de KRAS parmi les lésions inclassées et 3 mutations parmi les lésions classées.

Tous les adénocarcinomes en contiguïté avec une lésion précessive mutée KRAS, y compris les lésions inclassées, étaient également mutés KRAS. La plupart (57%) des différentes mutations présentes dans les lésions précessives étaient retrouvées dans les adénocarcinomes qu'elles bordaient.

La mutation la plus représentée était la G12D (n=2, 29%) (**Figure 41**), 5 autres mutations (G13D, G12A, G12V, Q61H et T20M) ont été observées, à des taux égaux (14%).

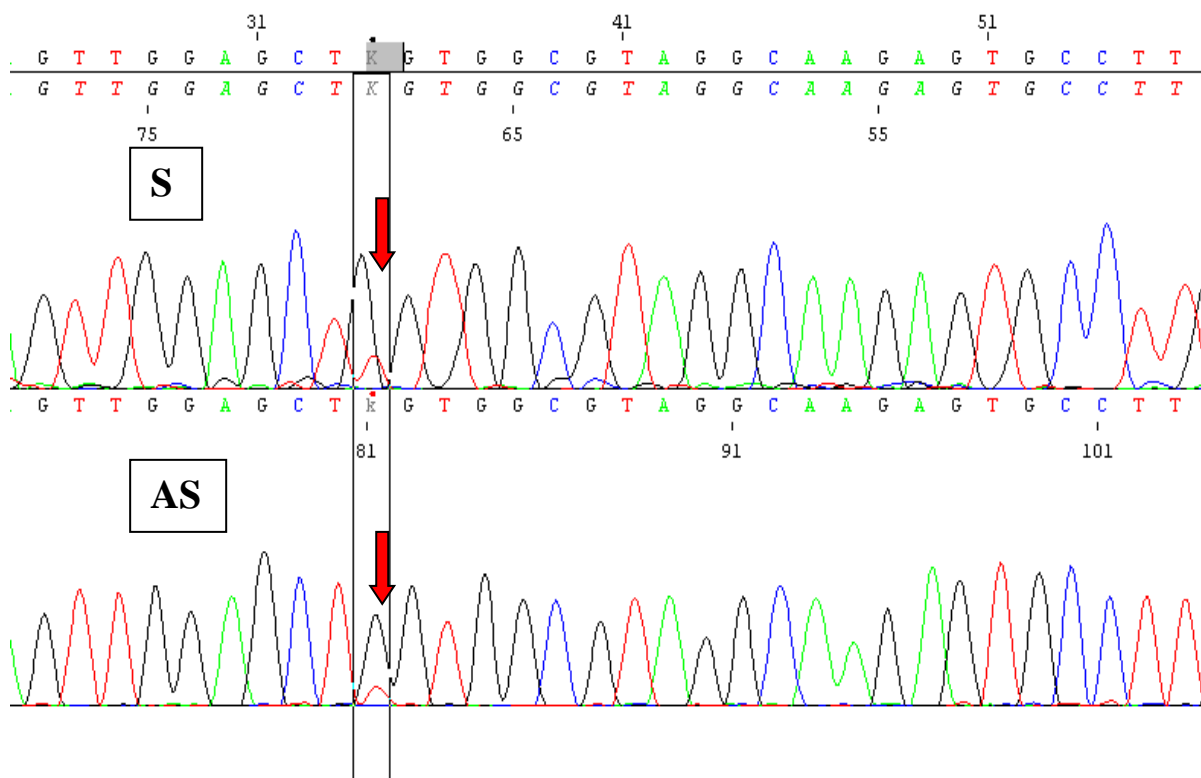


Figure 41. Mutation G12D de KRAS

Electrophérogramme obtenu par séquençage Sanger de l'exon 2 de KRAS.

Flèches : mutation G12D, caractérisée par une substitution d'un nucléotide G (pic noir) par un nucléotide T (pic rouge), visible sur la séquence sens (S) et anti-sens (AS) au sein du codon 12.

II.4.2. BRAF

Une seule (5%) lésion précessive était mutée BRAF, 14 (78%) étaient de phénotype BRAF sauvage, la technique de séquençage n'a pas été contributive pour 3 lésions (17%). La seule lésion précessive mutée était une lésion classée (adénome villosus en dysplasie de bas grade), cette mutation était également retrouvée dans l'adénocarcinome développé sur cette lésion précessive. La mutation retrouvée était une mutation D594N. Aucune mutation V600E n'a été retrouvée.

II.4.3. NRAS

Toutes les lésions précessives étaient de phénotype NRAS sauvage (100%, n=18).

II.5. Statut microsatellitaire

Parmi les adénocarcinomes ayant un statut microsatellitaire instable (MSI-H), un seul comportait une lésion précessive. Cette lésion précessive, un adénome tubuleux en dysplasie de bas grade, était également MSI-H.

II.6. PIK3CA exon 9

Une seule (11%) lésion précessive comportait une mutation de l'exon 9 de PIK3CA. Il s'agissait d'une lésion classée (adénome tubuleux en dysplasie de bas grade). La mutation était une mutation E545K et elle était retrouvée sur l'adénocarcinome dont elle était contiguë. Toutes lésions confondues (adénocarcinomes, lésions précessives classées et inclassées), il existait une association significative entre les mutations de PIK3CA et les mutations de KRAS (100% des lésions mutées PIK3CA étaient associées à une mutation de KRAS contre 23% des lésions PIK3CA sauvages (test de Fisher, $p=0.01956$)).

Tableau 6. Tableau comparatif des anomalies moléculaires observées entre les différentes lésions précéssives

	LP classées	LP inclassées	p
Expression anormale P53	6 (67%)	7 (78%)	1
Perte d'expression CDX2	4 (44%)	6 (67%)	0,6371
Perte d'expression P16	2 (22%)	2 (22%)	1
Perte d'expression MGMT	1 (11%)	0 (0%)	1
Perte d'au moins un parmi CDX2/P16/MGMT	6 (67%)	8 (89%)	0.5765
M-CDX2	2 (28%)	3 (33%)	1
Mutation KRAS	2 (29%)	2 (22%)	1
Mutation NRAS	0 (0%)	0 (0%)	1
Mutation BRAF	1 (11%)	0 (0%)	1
Statut microsatellitaire MSI	1 (11%)	0 (0%)	1
Mutation PIK3CA exon 9	1 (11%)	0 ((0%)	1
	LP classées	HVH	p
Expression anormale P53	6 (67%)	5 (83%)	0.6044
Perte d'expression CDX2	4 (44%)	6 (100%)	0.0108
Perte d'expression P16	2 (22%)	1 (17%)	1
Perte d'expression MGMT	1 (11%)	0 (0%)	1
Perte d'au moins un parmi CDX2/P16/MGMT	6 (67%)	6 (100%)	0.2286
M-CDX2	2 (28%)	2 (33%)	1
Mutation KRAS	2 (29%)	1 (17%)	1
Mutation NRAS	0 (0%)	0 (0%)	1
Mutation BRAF	1 (11%)	0 (0%)	1
Statut microsatellitaire MSI	1 (11%)	0 (0%)	1
Mutation PIK3CA exon 9	1 (11%)	0 (0%)	1
	LP classées	LFI	p
Expression anormale P53	6 (67%)	0 (0%)	0,4
Perte d'expression CDX2	4 (44%)	0 (0%)	1
Perte d'expression P16	2 (22%)	1 (100%)	0,3
Perte d'expression MGMT	1 (11%)	0 (0%)	1
Perte d'au moins un parmi CDX2/P16/MGMT	6 (67%)	1 (100%)	0,3
M-CDX2	2 (28%)	0 (0%)	1
Mutation KRAS	2 (29%)	0 (0%)	1
Mutation NRAS	0 (0%)	0 (0%)	1
Mutation BRAF	1 (11%)	0 (0%)	1
Statut microsatellitaire MSI	1 (11%)	0 (0%)	1
Mutation PIK3CA exon 9	1 (11%)	0 (0%)	1
	LP classées	LPDI	p
Expression anormale P53	6 (67%)	2 (100%)	1
Perte d'expression CDX2	4 (44%)	0 (0%)	0,49
Perte d'expression P16	2 (22%)	0 (0%)	1
Perte d'expression MGMT	1 (11%)	0 (0%)	1
Perte d'au moins un parmi CDX2/P16/MGMT	6 (67%)	1 (100%)	1
M-CDX2	2 (28%)	1 (50%)	1
Mutation KRAS	2 (29%)	1 (50%)	1
Mutation NRAS	0 (0%)	0 (0%)	1
Mutation BRAF	1 (11%)	0 (0%)	1
Statut microsatellitaire MSI	1 (11%)	0 (0%)	1
Mutation PIK3CA exon 9	1 (11%)	0 (0%)	1

LP : lésion précéssive ; HVH : hyperplasie villeuse hypersécétrante ; LFI : lésion festonnée inclassable ; LPDI : lésion papillaire avec dysplasie cytologique inclassable, M-CDX2 : méthylation de CDX2.

III. Types de MICI

III.1. Expression de P53

Il n'a pas été observé de différence significative d'altération de l'expression de P53 des adénocarcinomes développés sur RCH par rapport à ceux associés à une MC. Vingt deux pourcent des adénocarcinomes associés à une RCH avaient une expression de P53 anormale contre 29% des adénocarcinomes associés à une MC (test de Fisher, $p=1$).

III.2. Méthylation de CDX2

Parmi les 6 adénocarcinomes présentant un promoteur de CDX2 hyperméthylé, 5 (83%) étaient développés sur une MICI active, parmi les 19 adénocarcinomes sans hyperméthylation de CDX2, 11 (58%) étaient développés sur une MICI active. Cette différence n'était pas significative (test de Fisher, $p=0.3644$). Il n'y avait pas de lien significatif entre la méthylation de CDX2 et l'activité de la MICI pour les lésions précoces : 60% des lésions précoces hyperméthylées sur le promoteur de CDX2 étaient développées sur MICI active, 64% des lésions non hyperméthylées étaient associées à une colite active (test de Fisher, $p=1$).

III.3. Statut mutationnel de RAS et BRAF

Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne les mutations de KRAS, NRAS et BRAF en fonction du type de la MICI.

III.4. Instabilité microsatellitaire

Il n'a pas été constaté de différence significative d'instabilité microsatellitaire des adénocarcinomes selon le type de MICI auxquels ils étaient associés (17% des adénocarcinomes associés à une RCH étaient instables contre 0% des carcinomes développés sur MC, test de Fisher, $p= 0.5329$).

DISCUSSION

Cette étude montre que les patients atteints de MICI opérée ont un taux d'incidence de cancers intestinaux assez élevé (3.6%), avec un taux de 1.3% chez les patients atteints de MC et de 10.4% chez ceux atteints de RCH. Sur une cohorte de 222 patients atteints de maladie de Crohn, *Maykel et al*¹⁵³ avaient retrouvé un taux incident de cancers intestinaux de 2.7%. Pour les patients atteints de RCH, *Rutter et al*¹³³ avaient détecté un taux de CCR de 6.3% parmi les 600 patients atteints de RCH de leur série, ce qui est inférieur à ce que nous avons pu observer dans notre étude. Ce taux de 6.3% était calculé à partir d'une population plus large que la notre incluant tous les patients atteints de RCH y compris les patients non opérés, or notre étude était restreinte aux patients opérés, ceux n'ayant pas subi de colectomie avaient été exclus, ce qui peut expliquer cette différence de résultat.

Cette étude montre également que chez les patients atteints de MICI opérée, les cancers intestinaux de découverte fortuite sur pièce d'exérèse chirurgicale sont fréquents. Vingt-sept pourcent des patients de notre série avaient eu un diagnostic fortuit sur pièce d'exérèse chirurgicale, avec des biopsies pré-opératoires négatives pour tout processus néoplasique. Le taux de découverte fortuite sur pièce d'exérèse chirurgicale des patients atteints de MC était légèrement supérieur à ceux atteints de RCH (29% contre 22%), bien que la différence entre ces deux groupes ne soit pas statistiquement significative. Certaines données de la littérature vont dans ce sens, avec toutefois des taux variables d'une étude à l'autre. Dans le cas de la RCH, *Rutter et al*¹³³ ont montré, sur leur cohorte de 600 patients surveillés par endoscopies régulières, que ceux ayant subi une chirurgie avaient un taux de cancers découverts de façon fortuite sur pièce chirurgicale de 43,3% (n=13 sur 30 cancers au total), avec des biopsies pré-opératoires n'ayant pas retrouvé le diagnostic de cancer. Dans leur étude, 9.1% des patients avec un cancer découvert sur pièce opératoire avaient des biopsies pré-opératoires normales. En ce qui concerne la MC, les données bibliographiques sont moins fournies et parfois divergentes. Dans l'étude de *Maykel et al*¹⁵³, 66.7% des cancers intestinaux diagnostiqués chez les patients atteints de MC l'étaient de façon fortuite après résection chirurgicale. Ce taux est supérieur à celui observé dans les RCH par *Rutter et al*¹³³, ce qui s'accorde avec ce que nous avons nous-mêmes observé. D'autres études comme, celle de *Kristo et al*¹⁵⁴, ont un taux de découverte fortuite nettement plus faible chez ces patients (1.4%). Dans notre étude, le diagnostic de néoplasie sur MICI était établi sur biopsie de surveillance avant l'intervention chez 18 des 26 patients : adénocarcinome chez 14 d'entre eux (54%), dysplasie de bas grade chez 3 patients (11%), dysplasie de haut grade chez 1 patient (4%). Sept patients (27%)

avaient eu une biopsie pré-opératoire normale. Finalement, 27% des patients avaient été opérés pour des raisons non carcinologiques.

Parmi les adénocarcinomes des patients de la série, 41% (n=12) étaient des adénocarcinomes mucineux. Ce type histologique est donc davantage représenté dans notre série que dans les cancers sporadiques, où son incidence est de 10 à 13%¹⁴⁷. Cette surreprésentation des adénocarcinomes mucineux chez les patients atteints de MICI a également été décrite par *Saraggi et al*⁹⁷ et par *Delaunoy et al*¹⁵⁰.

Les anomalies moléculaires observées dans les cancers développés sur MICI avaient une fréquence et une séquence d'apparition différente par rapport aux cancers sporadiques. L'anomalie d'expression de P53 constituait l'altération moléculaire la plus représentée dans les carcinomes de la série, 83% (n=24) des adénocarcinomes étaient concernés, ce qui est supérieur à ce qui est observé dans les carcinomes colorectaux sporadiques, où la perte de P53 concerne 50 à 75% des carcinomes⁶³. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature : dans une étude comparative portant sur une cohorte de carcinomes sporadiques et une cohorte de carcinomes associés à une MICI¹⁵⁵, le taux de perte de P53 s'élevait à 65% dans les cancers associés à une MICI contre 33% dans les cancers sporadiques. De même, *Robles et al*⁹⁶ avaient établi dans leur série de cancers associés aux MICI un taux de perte de P53 de 63%, faisant de P53 le premier gène altéré par ordre de fréquence dans leur étude. Par ailleurs *Saraggi et al*⁹⁷ décrivent P53 comme étant le gène le plus précocement altéré dans le processus de cancérogénèse colorectale chez les patients atteints de MICI, cela s'accorde avec nos résultats qui retrouvent un taux d'altération de P53 élevé dès la lésion précessive : 72% des lésions précessives de notre série avaient une expression de P53 anormale.

Dix pourcent des carcinomes de notre cohorte comportaient une instabilité microsatellitaire, ce qui est légèrement plus faible que ce qui est décrit dans les carcinomes sporadiques (15%⁶⁵). La plupart des auteurs rapportent un taux d'instabilité microsatellitaire équivalent entre cancers sporadiques et cancers développés sur MICI⁹⁵, néanmoins certaines études font part de taux d'instabilités microsatellitaires inférieurs dans les CCR des patients atteints de MICI par rapport aux cancers sporadiques¹⁵⁶. Le taux de cancers MSI-H serait équivalent à celui des cancers MSI-L dans les cancers associés aux MICI selon certaines études¹⁰⁷, ce que nous n'avons pas retrouvé dans notre série (tous les cancers présentant une instabilité microsatellitaire étaient MSI-H).

Les mutations du proto-oncogène KRAS présentes dans les cancers de notre série (30%) étaient moins fréquentes que celles observées dans les CCR sporadiques (35 à 50%^{59,60}), cette

différence est en accord avec de précédents travaux comme celui de *Du Lijun*¹⁰⁴. Les mutations de NRAS de notre série (0%) étaient également de fréquence inférieure à celles observées dans les carcinomes sporadiques (10%).

Les mutations de BRAF observées dans les adénocarcinomes de notre cohorte étaient particulières, elles concernaient toutes le codon 594, aucune mutation V600E n'a été retrouvée.

La perte d'expression de MGMT était observée dans 10.3% des carcinomes de notre série, ce qui est nettement inférieur à ce qui est constaté dans les carcinomes sporadiques (40%⁸⁷). La plupart des études comparatives ont également retrouvé une plus faible fréquence de perte de MGMT dans les cancers des patients atteints de MICI comparativement aux patients sans MICI : 16.7% contre 40% respectivement pour *Matsumura et al*¹⁵⁷, 0% contre 30 à 33% respectivement pour *Mikami et al*¹¹³.

Le taux de mutation de PIK3CA des cancers de notre série (8%) était inférieur à celui rapporté dans les cancers sporadiques (10 à 20%⁹⁰), néanmoins seul un des deux exons a été testé (exon 9) dans notre étude, bien que celui-ci est le site de la majorité des mutations du gène, les éventuelles mutations de l'exon 20 n'auraient pu être détectées.

Soixante-deux pourcent des carcinomes de la série comportaient une lésion précessive à leur contact, 31% des carcinomes avaient à leur voisinage une lésion précessive classée, une même proportion (31%) de carcinomes présentait une lésion précessive inhabituelle. Ces lésions précessives inhabituelles présentaient des anomalies moléculaires comme dans les lésions classées, ce qui supporte leur nature précancéreuse. De plus, la répartition des mutations observées dans ces lésions précessives inhabituelles variait en fonction de leur aspect morphologique : les anomalies moléculaires constatées dans la lésion festonnée inclassable appartenaient toutes à la voie CIMP (perte d'expression de P16), sans qu'aucune mutation appartenant à une autre voie de cancérogénèse n'ait été retrouvée dans cette lésion ; tandis que les anomalies moléculaires détectées dans la lésion d'hyperplasie vilieuse hypersécrétante et dans la lésion papillaire avec dysplasie inclassable appartenaient aux voies CIMP (méthylation de CDX2, perte de P16) et CIN (perte de P53, mutation de KRAS). Cette constatation conforte l'hypothèse selon laquelle les CCR associés aux MICI peuvent emprunter plusieurs voies de cancérogénèse différentes.

Les résultats de notre étude suggèrent que d'autres lésions que la dysplasie décrite et classée par *Riddell*¹²⁵ sont précancéreuses et devraient alerter le clinicien du risque de cancer à court terme. Les polypes festonnés ont été récemment reconnus comme étant préneoplasiques dans

la cancérogénèse colorectale associée aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin¹⁵⁸ mais restent encore souvent considérées comme inhabituels dans la littérature. A partir de cette constatation, *Harpaz et al*¹⁵⁹ ont tenté d'introduire une nouvelle classification des lésions préneoplasiques intra-épithéliales ne répondant pas aux critères morphologiques de la dysplasie conventionnelle chez les patients atteints de MICI. Ces lésions sont réparties en 7 types : dysplasie avec différenciation terminale (Type 1), dysplasie de type polype/adénome festonné sessile (Type 2), dysplasie de type adénome festonné traditionnel (Type 3), dysplasie de type adénome conventionnel (Type 4), dysplasie hypermucineuse (Type 5), dysplasie avec déplétion en cellules caliciformes (Type 6) et dysplasie festonnée sans autre spécificité (Type 7). Nous avons observé également certains de ces aspects au contact des cancers de notre série, notamment le type 5 que nous avons appelé « *hyperplasie vilieuse hypersécrétante* » et le type 7 que nous avons appelé « *lésion festonnée inclassable* ». L'hyperplasie vilieuse hypersécrétante était la plus fréquemment observée au contact des CCR de notre cohorte. Elle a également été décrite par *Andersen et al* sous le nom de « muqueuse vilieuse hypermucineuse » chez des patients atteints de RCH¹⁶⁰. Dans cette étude, les auteurs rapportaient des mutations de KRAS dans 61% des hyperplasies vilieuses hypermucineuses, suggérant à partir de cette observation le rôle direct de cette lésion dans la carcinogénèse colique associée aux MICI. Nous avons également détecté des mutations de KRAS dans l'une des lésions d'hyperplasie vilieuse hypersécrétante de la série, soit dans 17% d'entre elles.

Bien qu'en relief macroscopiquement au-dessus de la muqueuse donc visibles en endoscopie, ces lésions préneoplasiques inclassées - présentes au contact de 31% des CCR et à distance de 17% de CCR de notre série - ne répondaient pas aux critères des DALM car indemnes de dysplasie conventionnelle décrite par *Riddell et coll.* Elles pouvaient être alors désignées comme des pseudo-polypes inflammatoires et ne constituaient pas une indication au traitement prophylactique du cancer.

Nos observations supportent l'adoption d'une nouvelle nomenclature des lésions saillantes observées endoscopiquement chez les patients atteints de MICI et en particulier l'élimination de la dénomination « DALM » qui initialement a été introduit pour définir des lésions dysplasiques visibles en endoscopie. Toutefois, cette dénomination a été rendue confuse par l'identification d'authentiques adénomes sporadiques survenant dans le contexte des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et les progrès techniques considérables de l'endoscopie, démontrant que la plupart des dysplasies associées aux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont en fait visibles. Le consensus international nord-américain SCENIC (« Surveillance for Colorectal Endoscopic Neoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients International Consensus») de 2015¹⁶¹ recommande

désormais d'employer une dichotomie simplifiée des lésions rencontrées en endoscopie en abandonnant les termes « DALM » et « adenoma-like lesion » et en utilisant les termes de lésions « visibles » réparties en polypoïdes et non polypoïdes en calquant la classification de Paris et lésions « invisibles » désignant la dysplasie détectée par des biopsies à l'aveugle dans les protocoles systématiques. Cette classification permet de mieux déterminer les lésions résecables en endoscopie et les lésions nécessitant une colectomie prophylactique.

Cette nomenclature recommandée par le consensus SCENIC est plus adaptée pour intégrer les nouveaux types morphologiques de lésions préneoplasiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin que nous décrivons ici. Par le passé, la classification endoscopique de Paris des lésions précancéreuses a déjà montré son utilité pour intégrer les lésions festonnées parmi les lésions d'intérêt dans le dépistage des cancers sporadiques dans la population générale.

En conclusion, ce travail montre que le spectre des lésions préneoplasiques dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin est plus vaste que ce celui de la dysplasie en muqueuse plane et en muqueuse surélevée « DALM » actuellement considérée. L'existence de ce spectre est supportée par la détection d'anomalies moléculaires dans la plupart de ces lésions nouvellement décrites. L'apprentissage de leur reconnaissance endoscopique déterminera leur intégration parmi les lésions préneoplasiques d'intérêt clinique dans la prise en charge des patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

BIBLIOGRAPHIE

1. Dray X. Surveillance endoscopique des MICI : comment dépister la dysplasie ? POST'U. 2017;8.
2. Kirsner JB. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol*. 15 avr 2001;7(2):175-84.
3. Samuel Wilks WM. Lectures on pathological anatomy. Lindsay and Blakiston; 1875. 723 p.
4. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Landmark article Oct 15, 1932. Regional ileitis. A pathological and clinical entity. By Burril B. Crohn, Leon Ginzburg, and Gordon D. Oppenheimer. *JAMA*. 6 janv 1984;251(1):73-9.
5. Aufses AH. The History of Crohn's Disease. *Surgical Clinics*. 1 févr 2001;81(1):1-11.
6. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*. janv 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
7. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet*. 23 2018;390(10114):2769-78.
8. Burisch J, Jess T, Martinato M, Lakatos PL, ECCO -EpiCom. The burden of inflammatory bowel disease in Europe. *J Crohns Colitis*. mai 2013;7(4):322-37.
9. Cortot A, Chambrun GP de, Vernier-Massouille G, Vigneron B, Rousseau CG. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : maladies génétiques ou de l'environnement ? /data/revues/03998320/v33i8-9/S0399832009002462/. 21 sept 2009;
10. Gower-Rousseau C, Vasseur F, Fumery M, Savoye G, Salleron J, Dauchet L, et al. Epidemiology of inflammatory bowel diseases: New insights from a French population-based registry (EPIMAD). *Digestive and Liver Disease*. févr 2013;45(2):89-94.
11. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, et al. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis*. mars 2006;12(3):218-26.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 1 mars 2015;136(5):E359-386.
13. Binder-Foucard F, Belot A, Delafosse P, Remontet L, Woronoff A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Réseau Francim; 2013 juill.

14. Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, et al. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Réseau Francim; 2017 déc.
15. Kim ER, Chang DK. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: The risk, pathogenesis, prevention and diagnosis. *World J Gastroenterol.* 7 août 2014;20(29):9872-81.
16. Kulaylat MN, Dayton MT. Ulcerative colitis and cancer. *J Surg Oncol.* 15 juin 2010;101(8):706-12.
17. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* juin 2012;10(6):639-45.
18. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut.* avr 2001;48(4):526-35.
19. Jess T, Loftus EV, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology.* avr 2006;130(4):1039-46.
20. Jess T, Gomborg M, Matzen P, Munkholm P, Sorensen TIA. Increased Risk of Intestinal Cancer in Crohn's Disease: A Meta-Analysis of Population-Based Cohort Studies. *The American Journal of Gastroenterology.* déc 2005;100(12):2724-9.
21. Canavan C, Abrams KR, Mayberry J. Meta-analysis: colorectal and small bowel cancer risk in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 avr 2006;23(8):1097-104.
22. Sartor RB. Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* févr 2008;134(2):577-94.
23. Gower-Rousseau C. Epidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin en France : apport du registre EPIMAD. Lille 2; 2012.
24. Kökten T, Hansmannel F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cité 8 mai 2018];(2). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/60106>
25. Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H, Lesage S, Cézard JP, Belaiche J, et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 31 mai 2001;411(6837):599-603.
26. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature.* 29 févr 1996;379(6568):821-3.

27. Lesage S, Zouali H, Cézard J-P, Colombel J-F, Belaiche J, Almer S, et al. CARD15/NOD2 mutational analysis and genotype-phenotype correlation in 612 patients with inflammatory bowel disease. *Am J Hum Genet.* avr 2002;70(4):845-57.
28. Ogura Y, Bonen DK, Inohara N, Nicolae DL, Chen FF, Ramos R, et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature.* 31 mai 2001;411(6837):603-6.
29. Jostins L, Ripke S, Weersma RK, Duerr RH, McGovern DP, Hui KY, et al. Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature.* 1 nov 2012;491(7422):119-24.
30. Salvarani C, Fries W. Clinical features and epidemiology of spondyloarthritides associated with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 28 mai 2009;15(20):2449-55.
31. Turkcapar N, Toruner M, Soykan I, Aydintug OT, Cetinkaya H, Duzgun N, et al. The prevalence of extraintestinal manifestations and HLA association in patients with inflammatory bowel disease. *Rheumatol Int.* mai 2006;26(7):663-8.
32. Probert CS, Jayanthi V, Hughes AO, Thompson JR, Wicks AC, Mayberry JF. Prevalence and family risk of ulcerative colitis and Crohn's disease: an epidemiological study among Europeans and south Asians in Leicestershire. *Gut.* nov 1993;34(11):1547-51.
33. Orholm M, Munkholm P, Langholz E, Nielsen OH, Sørensen TI, Binder V. Familial occurrence of inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 10 janv 1991;324(2):84-8.
34. Orholm M, Binder V, Sørensen TI, Rasmussen LP, Kyvik KO. Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand J Gastroenterol.* oct 2000;35(10):1075-81.
35. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy and protection against ulcerative colitis. *N Engl J Med.* 15 mars 2001;344(11):808-14.
36. Cosnes J. Tobacco and IBD: relevance in the understanding of disease mechanisms and clinical practice. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* juin 2004;18(3):481-96.
37. Beaugerie L, Massot N, Carbonnel F, Cattan S, Gendre JP, Cosnes J. Impact of cessation of smoking on the course of ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* juill 2001;96(7):2113-6.
38. Calkins BM. A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* déc 1989;34(12):1841-54.
39. Bernstein CN, Shanahan F. Disorders of a modern lifestyle: reconciling the epidemiology of inflammatory bowel diseases. *Gut.* sept 2008;57(9):1185-91.

40. Andersson RE, Olaison G, Tysk C, Ekblom A. Appendectomy is followed by increased risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*. janv 2003;124(1):40-6.
41. Russel MG, Engels LG, Muris JW, Limonard CB, Volovics A, Brummer RJ, et al. Modern life' in the epidemiology of inflammatory bowel disease: a case-control study with special emphasis on nutritional factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. mars 1998;10(3):243-9.
42. McGuckin MA, Eri R, Simms LA, Florin THJ, Radford-Smith G. Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*. janv 2009;15(1):100-13.
43. Roda G, Sartini A, Zambon E, Calafiore A, Marocchi M, Caponi A, et al. Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*. 14 sept 2010;16(34):4264-71.
44. Harizi H, Juzan M, Pitard V, Moreau J-F, Gualde N. Cyclooxygenase-2-induced prostaglandin e(2) enhances the production of endogenous IL-10, which down-regulates dendritic cell functions. *J Immunol*. 1 mars 2002;168(5):2255-63.
45. Mowat AM. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol*. avr 2003;3(4):331-41.
46. Khor B, Gardet A, Xavier RJ. Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*. 15 juin 2011;474(7351):307-17.
47. Manichanh C, Rigottier - Gois L, Bonnaud E, Gloux K, Pelletier E, Frangeul L, et al. Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*. févr 2006;55(2):205-11.
48. Marcon R, Claudino RF, Dutra RC, Bento AF, Schmidt EC, Bouzon ZL, et al. Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B(1) receptors through compensatory up-regulation of kinin B(2) receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *Br J Pharmacol*. janv 2013;168(2):389-402.
49. Sinicrope FA, Rego RL, Halling KC, Foster N, Sargent DJ, La Plant B, et al. Prognostic impact of microsatellite instability and DNA ploidy in human colon carcinoma patients. *Gastroenterology*. sept 2006;131(3):729-37.
50. Shen L, Toyota M, Kondo Y, Lin E, Zhang L, Guo Y, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 20 nov 2007;104(47):18654-9.
51. Cheng Y-W, Pincas H, Bacolod M, Schemmann G, Giardina SF, Huang J, et al. CpG island methylator phenotype associates with low-degree chromosomal abnormalities in colorectal cancer. *Clin Cancer Res*. 1 oct 2008;14(19):6005-13.

52. Fearon ER, Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell*. 1 juin 1990;61(5):759-67.
53. Stec R, Pławski A, Synowiec A, Mączewski M, Szczylik C. Colorectal cancer in the course of familial adenomatous polyposis syndrome (“de novo” pathogenic mutation of APC gene): case report, review of the literature and genetic commentary. *Arch Med Sci*. 30 avr 2010;6(2):283-7.
54. Pino MS, Chung DC. The chromosomal instability pathway in colon cancer. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2059-72.
55. Gerdes H, Chen Q, Elahi AH, Sircar A, Goldberg E, Winawer D, et al. Recurrent deletions involving chromosomes 1, 5, 17, and 18 in colorectal carcinoma: possible role in biological and clinical behavior of tumors. *Anticancer Res*. févr 1995;15(1):13-24.
56. Powell SM, Zilz N, Beazer-Barclay Y, Bryan TM, Hamilton SR, Thibodeau SN, et al. APC mutations occur early during colorectal tumorigenesis. *Nature*. 17 sept 1992;359(6392):235-7.
57. Sierra J, Yoshida T, Joazeiro CA, Jones KA. The APC tumor suppressor counteracts beta-catenin activation and H3K4 methylation at Wnt target genes. *Genes Dev*. 1 mars 2006;20(5):586-600.
58. Tan C, Du X. KRAS mutation testing in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 7 oct 2012;18(37):5171-80.
59. Al-Kuraya KS. KRAS and TP53 Mutations in Colorectal Carcinoma. *Saudi J Gastroenterol*. oct 2009;15(4):217-9.
60. Muzny DM, Bainbridge MN, Chang K, Dinh HH, Drummond JA, Fowler G, et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature*. 18 juill 2012;487(7407):330-7.
61. Jass JR, Baker K, Zlobec I, Higuchi T, Barker M, Buchanan D, et al. Advanced colorectal polyps with the molecular and morphological features of serrated polyps and adenomas: concept of a « fusion » pathway to colorectal cancer. *Histopathology*. août 2006;49(2):121-31.
62. Baker SJ, Preisinger AC, Jessup JM, Paraskeva C, Markowitz S, Willson JK, et al. p53 gene mutations occur in combination with 17p allelic deletions as late events in colorectal tumorigenesis. *Cancer Res*. 1 déc 1990;50(23):7717-22.
63. Pino MS, Chung DC. THE CHROMOSOMAL INSTABILITY PATHWAY IN COLON CANCER. *Gastroenterology*. juin 2010;138(6):2059-72.

64. Jen J, Kim H, Piantadosi S, Liu ZF, Levitt RC, Sistonen P, et al. Allelic loss of chromosome 18q and prognosis in colorectal cancer. *N Engl J Med.* 28 juill 1994;331(4):213-21.
65. Gatalica Z, Vranic S, Xiu J, Swensen J, Reddy S. High microsatellite instability (MSI-H) colorectal carcinoma: a brief review of predictive biomarkers in the era of personalized medicine. *Fam Cancer.* 2016;15:405-12.
66. Jascur T, Boland CR. Structure and function of the components of the human DNA mismatch repair system. *Int J Cancer.* 1 nov 2006;119(9):2030-5.
67. Yamamoto H, Imai K. Microsatellite instability: an update. *Arch Toxicol.* juin 2015;89(6):899-921.
68. van der Klift H, Wijnen J, Wagner A, Verkuilen P, Tops C, Otway R, et al. Molecular characterization of the spectrum of genomic deletions in the mismatch repair genes MSH2, MLH1, MSH6, and PMS2 responsible for hereditary nonpolyposis colorectal cancer (HNPCC). *Genes Chromosomes Cancer.* oct 2005;44(2):123-38.
69. Cunningham JM, Christensen ER, Tester DJ, Kim CY, Roche PC, Burgart LJ, et al. Hypermethylation of the hMLH1 promoter in colon cancer with microsatellite instability. *Cancer Res.* 1 août 1998;58(15):3455-60.
70. Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite Instability as a Biomarker for PD-1 Blockade. *Clin Cancer Res.* 15 févr 2016;22(4):813-20.
71. INCA. Tests somatiques recherchant une déficience du système MMR au sein des tumeurs du spectre du syndrome de Lynch - Ref : SYNDLYNCH16 | Institut National Du Cancer. 2016 juin.
72. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol.* janv 2011;42(1):1-10.
73. Fang M, Ou J, Hutchinson L, Green MR. The BRAF oncoprotein functions through the transcriptional repressor MAFK to mediate the CpG Island Methylator phenotype. *Mol Cell.* 18 sept 2014;55(6):904-15.
74. Beck F, Erler T, Russell A, James R. Expression of Cdx-2 in the mouse embryo and placenta: possible role in patterning of the extra-embryonic membranes. *Dev Dyn.* nov 1995;204(3):219-27.
75. Grainger S, Savory JGA, Lohnes D. Cdx2 regulates patterning of the intestinal epithelium. *Dev Biol.* 1 mars 2010;339(1):155-65.
76. Uesaka T, Kageyama N. Cdx2 homeodomain protein regulates the expression of MOK, a member of the mitogen-activated protein kinase superfamily, in the intestinal epithelial cells. *FEBS Lett.* 27 août 2004;573(1-3):147-54.

77. Jonckheere N, Vincent A, Perrais M, Ducourouble M-P, Male AK, Aubert J-P, et al. The human mucin MUC4 is transcriptionally regulated by caudal-related homeobox, hepatocyte nuclear factors, forkhead box A, and GATA endodermal transcription factors in epithelial cancer cells. *J Biol Chem.* 3 août 2007;282(31):22638-50.
78. Guo R-J, Funakoshi S, Lee HH, Kong J, Lynch JP. The intestine-specific transcription factor Cdx2 inhibits beta-catenin/TCF transcriptional activity by disrupting the beta-catenin-TCF protein complex. *Carcinogenesis.* févr 2010;31(2):159-66.
79. Renouf B, Soret C, Saandi T, Delalande F, Martin E, Vanier M, et al. Cdx2 homeoprotein inhibits non-homologous end joining in colon cancer but not in leukemia cells. *Nucleic Acids Res.* avr 2012;40(8):3456-69.
80. Jiang G, Luo C, Sun M, Zhao Z, Li W, Chen K, et al. Methylation of CDX2 as a Predictor in Poor Clinical Outcome of Patients with Colorectal Cancer. *Genetic Testing and Molecular Biomarkers.* nov 2016;20(11):710-4.
81. Lorentz O, Cadoret A, Duluc I, Capeau J, Gespach C, Cherqui G, et al. Downregulation of the colon tumour-suppressor homeobox gene Cdx-2 by oncogenic ras. *Oncogene.* 7 janv 1999;18(1):87-92.
82. Sivagnanasundaram S, Islam I, Talbot I, Drummond F, Walters JRF, Edwards YH. The homeobox gene CDX2 in colorectal carcinoma: a genetic analysis. *Br J Cancer.* janv 2001;84(2):218-25.
83. Moskaluk CA, Zhang H, Powell SM, Cerilli LA, Hampton GM, Frierson HF. Cdx2 protein expression in normal and malignant human tissues: an immunohistochemical survey using tissue microarrays. *Mod Pathol.* sept 2003;16(9):913-9.
84. Kim JH, Rhee Y-Y, Bae JM, Cho N-Y, Kang GH. Loss of CDX2/CK20 Expression Is Associated With Poorly Differentiated Carcinoma, the CpG Island Methylator Phenotype, and Adverse Prognosis in Microsatellite-unstable Colorectal Cancer: The American Journal of Surgical Pathology. *oct 2013;37(10):1532-41.*
85. Expression of MGMT in cancer - Summary - The Human Protein Atlas. In.
86. Pegg AE. Mammalian O6-Alkylguanine-DNA Alkyltransferase: Regulation and Importance in Response to Alkylating Carcinogenic and Therapeutic Agents. *Cancer Res.* 1 oct 1990;50(19):6119-29.
87. Amatu A, Barault L, Moutinho C, Cassingena A, Bencardino K, Ghezzi S, et al. Tumor MGMT promoter hypermethylation changes over time limit temozolomide efficacy in a phase II trial for metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 1 juin 2016;27(6):1062-7.
88. Downward J. PI 3-kinase, Akt and cell survival. *Seminars in Cell & Developmental Biology.* 1 avr 2004;15(2):177-82.

89. Chalhoub N, Baker SJ. PTEN and the PI3-Kinase Pathway in Cancer. *Annu Rev Pathol.* 2009;4:127-50.
90. Cathomas G. PIK3CA in Colorectal Cancer. *Front Oncol.* 3 mars 2014;4.
91. Fassan M, Baffa R, Kiss A. Advanced precancerous lesions within the GI tract: the molecular background. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* avr 2013;27(2):159-69.
92. Xie J, Itzkowitz SH. Cancer in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 21 janv 2008;14(3):378-89.
93. Itzkowitz SH. Molecular biology of dysplasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am.* sept 2006;35(3):553-71.
94. Rabinovitch PS, Dziadon S, Brentnall TA, Emond MJ, Crispin DA, Haggitt RC, et al. Pancolonic chromosomal instability precedes dysplasia and cancer in ulcerative colitis. *Cancer Res.* 15 oct 1999;59(20):5148-53.
95. Jouret A, Geboes K. Dysplasie (néoplasie intraépithéliale) et maladies inflammatoires chroniques idiopathiques du côlon (MICI). *Acta Endosc.* 1 avr 2004;34(2):215.
96. Robles AI, Traverso G, Zhang M, Roberts NJ, Khan MA, Joseph C, et al. Whole-exome Sequencing analyses of Inflammatory Bowel Disease-associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology.* avr 2016;150(4):931-43.
97. Saraggi D, Fassan M, Mescoli C, Scarpa M, Valeri N, Michielan A, et al. The molecular landscape of colitis-associated carcinogenesis. *Dig Liver Dis.* avr 2017;49(4):326-30.
98. Itzkowitz SH, Greenwald B, Meltzer SJ. Colon carcinogenesis in inflammatory bowel disease. *Inflammatory bowel diseases, Inflammatory bowel diseases.* 1995;1(2):142-58.
99. Burner GC, Rabinovitch PS, Haggitt RC, Crispin DA, Brentnall TA, Kolli VR, et al. Neoplastic progression in ulcerative colitis: histology, DNA content, and loss of a p53 allele. *Gastroenterology.* nov 1992;103(5):1602-10.
100. Sanchez JA, Dejulus KL, Bronner M, Church JM, Kalady MF. Relative role of methylator and tumor suppressor pathways in ulcerative colitis-associated colon cancer. *Inflamm Bowel Dis.* sept 2011;17(9):1966-70.
101. Hussain SP, Amstad P, Raja K, Ambs S, Nagashima M, Bennett WP, et al. Increased p53 mutation load in noncancerous colon tissue from ulcerative colitis: a cancer-prone chronic inflammatory disease. *Cancer Res.* 1 juill 2000;60(13):3333-7.
102. Aust DE, Willenbacher RF, Terdiman JP, Ferrell LD, Chang CG, Moore DH, et al. Chromosomal alterations in ulcerative colitis-related and sporadic colorectal cancers by comparative genomic hybridization. *Hum Pathol.* janv 2000;31(1):109-14.

103. Holzmann K, Klump B, Borchard F, Hsieh CJ, Kühn A, Gaco V, et al. Comparative analysis of histology, DNA content, p53 and Ki-ras mutations in colectomy specimens with long-standing ulcerative colitis. *Int J Cancer*. 30 mars 1998;76(1):1-6.
104. Du L, Kim JJ, Shen J, Chen B, Dai N, Du L, et al. KRAS and TP53 mutations in inflammatory bowel disease-associated colorectal cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 7 janv 2017;8(13):22175-86.
105. Harpaz N. Neoplastic precursor lesions related to the development of cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am*. déc 2007;36(4):901-26, vii-viii.
106. Lyda MH, Noffsinger A, Belli J, Fenoglio-Preiser CM. Microsatellite instability and K-ras mutations in patients with ulcerative colitis. *Hum Pathol*. juin 2000;31(6):665-71.
107. Suzuki H, Harpaz N, Tarmin L, Yin J, Jiang HY, Bell JD, et al. Microsatellite instability in ulcerative colitis-associated colorectal dysplasias and cancers. *Cancer Res*. 15 sept 1994;54(18):4841-4.
108. Fleisher AS, Esteller M, Harpaz N, Leytin A, Rashid A, Xu Y, et al. Microsatellite instability in inflammatory bowel disease-associated neoplastic lesions is associated with hypermethylation and diminished expression of the DNA mismatch repair gene, hMLH1. *Cancer Res*. 1 sept 2000;60(17):4864-8.
109. Konishi K, Shen L, Wang S, Meltzer SJ, Harpaz N, Issa J-PJ. Rare CpG island methylator phenotype in ulcerative colitis-associated neoplasias. *Gastroenterology*. avr 2007;132(4):1254-60.
110. Hsieh CJ, Klump B, Holzmann K, Borchard F, Gregor M, Porschen R. Hypermethylation of the p16INK4a promoter in colectomy specimens of patients with long-standing and extensive ulcerative colitis. *Cancer Res*. 1 sept 1998;58(17):3942-5.
111. Osborn NK, Zou H, Molina JR, Lesche R, Lewin J, Lofton-Day C, et al. Aberrant methylation of the eyes absent 4 gene in ulcerative colitis-associated dysplasia. *Clin Gastroenterol Hepatol*. févr 2006;4(2):212-8.
112. Coskun M. The role of CDX2 in inflammatory bowel disease. *Dan Med J*. mars 2014;61(3):B4820.
113. Mikami T, Yoshida T, Numata Y, Shiraishi H, Araki K, Guiot M-C, et al. Low Frequency of Promoter Methylation of *O⁶-Methylguanine DNA Methyltransferase* and hMLH1 in Ulcerative Colitis-Associated Tumors: Comparison With Sporadic Colonic Tumors. *American Journal of Clinical Pathology*. mars 2007;127(3):366-73.
114. Mokarram P, Kavousipour S, Sarabi MM, Mehrabani G, Fahmidehkar MA, Shamsdin SA, et al. MGMT-B Gene Promoter Hypermethylation in Patients with Inflammatory Bowel Disease - A Novel Finding. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 18 mars 2015;16(5):1945-52.

115. Karin M. Nuclear factor- κ B in cancer development and progression. *Nature*. 24 mai 2006;
116. Molecular mechanisms of intestinal inflammation leading to colorectal cancer. *biophysics* 2017, Vol 4, Pages 152-177. 8 févr 2017;
117. Chang CL, Marra G, Chauhan DP, Ha HT, Chang DK, Ricciardiello L, et al. Oxidative stress inactivates the human DNA mismatch repair system. *Am J Physiol, Cell Physiol*. juill 2002;283(1):C148-154.
118. Goel GA, Kandiel A, Achkar JP, Lashner B. Molecular Pathways Underlying IBD-Associated Colorectal Neoplasia: Therapeutic Implications. *The American Journal of Gastroenterology*. avr 2011;106(4):719-30.
119. Li Y, de Haar C, Chen M, Deuring J, Gerrits MM, Smits R, et al. Disease-related expression of the IL6/STAT3/SOCS3 signalling pathway in ulcerative colitis and ulcerative colitis-related carcinogenesis. *Gut*. févr 2010;59(2):227-35.
120. Le programme de dépistage organisé du cancer colorectal - Dépistage du cancer colorectal | Institut National Du Cancer.
121. HAS. Dépistage et prévention du cancer colorectal. 2013.
122. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. déc 2003;58(6 Suppl):S3-43.
123. Park DH, Kim HS, Kim WH, Kim TI, Kim YH, Park DI, et al. Clinicopathologic characteristics and malignant potential of colorectal flat neoplasia compared with that of polypoid neoplasia. *Diseases of the Colon & Rectum, Diseases of the colon and rectum, Diseases of the colon and rectum*. 1 janv 2008;51(1):43-9.
124. ARCAGY. InfoCancer - ARCAGY - GINECO - Localisations - Appareil digestif - Cancer du côlon & du rectum - Maladie - Les polypes. 2016.
125. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol*. nov 1983;14(11):931-68.
126. World Health Organization. WHO Classification of Tumours of the Digestive System. Fourth Edition - WHO - OMS -. 2010.
127. Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol*. janv 1995;90(1):24-8.
128. HAS. Cancer colorectal : modalités de dépistage et de prévention chez les sujets à risque élevé et très élevé. 2017.

129. Tontini GE, Rath T, Pastorelli L, Vecchi M, Neumann H. Surveillance strategies for colitis-associated cancer: state of the art and future perspectives. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* mai 2017;11(5):427-37.
130. Lutgens MWMD, Oldenburg B, Siersema PD, van Bodegraven AA, Dijkstra G, Hommes DW, et al. Colonoscopic surveillance improves survival after colorectal cancer diagnosis in inflammatory bowel disease. *Br J Cancer.* 17 nov 2009;101(10):1671-5.
131. Prévention du cancer colorectal au cours des MICI - CREGG.
132. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endosc.* 1 juin 2013;43(4):207-13.
133. Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Rumbles S, Schofield G, Kamm MA, et al. Thirty-Year Analysis of a Colonoscopic Surveillance Program for Neoplasia in Ulcerative Colitis. *Gastroenterology.* avr 2006;130(4):1030-8.
134. Zisman TL, Rubin DT. Colorectal cancer and dysplasia in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 7 mai 2008;14(17):2662-9.
135. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med.* 1 nov 1990;323(18):1228-33.
136. Chazouillère O. Cholangite sclérosante. *FMC-HGE.* 2008.
137. Molodecky NA, Soon IS, Rabi DM, Ghali WA, Ferris M, Chernoff G, et al. Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology.* janv 2012;142(1):46-54.e42; quiz e30.
138. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc.* juill 2002;56(1):48-54.
139. Treton X. Prévention du cancer colorectal au cours des Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales. *Cancéro digest.* 2011;(3).
140. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, et al. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology.* oct 2007;133(4):1099-105; quiz 1340-1.
141. Dekker E, van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, van Deventer SJ, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy.* mars 2007;39(3):216-21.
142. Awais D, Siegel CA, Higgins PDR. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity. *Gut.* nov 2009;58(11):1498-503.

143. HAS. Coloration et/ou tatouage de la paroi du tube digestif au cours d'une endoscopie diagnostique. mai 2006;
144. Svrcek M, Fléjou JF. Aspects anatomopathologiques des lésions précancéreuses survenant dans le cadre des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Acta Endosc.* 1 oct 2006;36(5):689-700.
145. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut.* août 2000;47(2):251-5.
146. INCA. Cancers colorectaux - Les tumeurs du côlon | Institut National Du Cancer.
147. Marzouk O, Schofield J. Review of Histopathological and Molecular Prognostic Features in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel).* 23 juin 2011;3(2):2767-810.
148. Pyo J-S, Sohn JH, Kang G. Medullary carcinoma in the colorectum: a systematic review and meta-analysis. *Hum Pathol.* 2016;53:91-6.
149. Williet N, Lopez A, Peyrin-Biroulet L. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et cancer colorectal : quel est vraiment le risque à l'ère des biothérapies ? *2013;20:10.*
150. Delaunoy T, Limburg PJ, Goldberg RM, Lymp JF, Loftus EV. Colorectal Cancer Prognosis Among Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology.* 1 mars 2006;4(3):335-42.
151. Bechara C de S, Lacerda Filho A, Ferrari M de LA, Andrade DAR, Luz MMP da, da Silva RG. Montreal classification of patient operated for Crohn's disease and identification of surgical recurrence predictors. *Rev Col Bras Cir.* avr 2015;42(2):97-104.
152. Liu T, Zhang X, So C-K, Wang S, Wang P, Yan L, et al. Regulation of Cdx2 expression by promoter methylation, and effects of Cdx2 transfection on morphology and gene expression of human esophageal epithelial cells. *Carcinogenesis.* 8 juill 2006;28(2):488-96.
153. Maykel JA, Hagerman G, Mellgren AF, Li SY, Alavi K, Baxter NN, et al. Crohn's colitis: the incidence of dysplasia and adenocarcinoma in surgical patients. *Dis Colon Rectum.* juill 2006;49(7):950-7.
154. Kristo I, Riss S, Argeny S, Maschke S, Chitsabesan P, Stift A. Incidental adenocarcinoma in patients undergoing surgery for stricturing Crohn's disease. *World J Gastroenterol.* 21 janv 2017;23(3):472-7.
155. Hirsch DD, Wangsa D, Hu Y, Zhu J, Petersen D, Edelman DC, et al. Abstract 1438: The dynamics of genetic aberrations in Crohn's disease associated colorectal carcinogenesis. *Cancer Res.* 1 juill 2017;77(13 Supplement):1438-1438.

156. Svrcek M, El-Murr N, Wanherdrick K, Dumont S, Beaugerie L, Cosnes J, et al. Overexpression of microRNAs-155 and 21 targeting mismatch repair proteins in inflammatory bowel diseases. *Carcinogenesis*. avr 2013;34(4):828-34.
157. Matsumura S, Oue N, Ito R, Nakayama H, Kitadai Y, Yokozaki H, et al. The promoter methylation status of the DNA repair gene O6-methylguanine-DNA methyltransferase in ulcerative colitis. *Virchows Arch*. oct 2003;443(4):518-23.
158. Jackson WE, Achkar J-P, Macaron C, Lee L, Liu X, Pai RK, et al. The Significance of Sessile Serrated Polyps in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 1 sept 2016;22(9):2213-20.
159. Harpaz N, Goldblum JR, Shepherd N, Riddell RH, Rubio CA, Vieth M, et al. Novel Classification of Dysplasia in IBD. 2017;
160. Andersen S, Lovig T, Clausen O, Bakka A, Fausa O, Rognum T. Villous, hypermucinous mucosa in long standing ulcerative colitis shows high frequency of K-ras mutations. *Gut*. nov 1999;45(5):686-92.
161. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, et al. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*. mars 2015;148(3):639-651.e28.

Vu, la Présidente du Jury,
(tampon et signature)

Professeur Céline BOSSARD

Pr Céline BOSSARD
Anatomie
Ch...
9...
44093 NANTES CEDEX 1

Vu, le Directeur de Thèse,
(tampon et signature)

Pr Jean-François MOSNIER
ACP - CHU NANTES
Quai Monceau - PT1
44093 NANTES CEDEX 1

Professeur Jean François MOSNIER

Vu, la Doyenne de la Faculté,

Professeur Pascale JOLLIET

NOM : RAÏS

PRENOM : Salim

Titre de Thèse : DECRYPTAGE HISTO-MOLECULAIRE DE VOIES ALTERNES DE CARCINOGENESE DES MICI ECHAPPANT AU DEPISTAGE SYSTEMATIQUE.

RESUME

Des cancers colorectaux « d'intervalle » sont diagnostiqués chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin. L'hypothèse était que des lésions précancéreuses inhabituelles soient associées à ces cancers. Nous avons étudié 29 cancers dont 8 (27%) découverts fortuitement sur pièce opératoire, des lésions festonnées ou de dysplasie adénomateuse étaient contiguës au cancer dans 31% des cas, des lésions ayant un aspect d'hyperplasie villositaire hypersécrétante ou festonné/papillaire particulier dans 31% des cas. Des anomalies moléculaires associées au cancer étaient détectées dans ces lésions inhabituelles, supportant leur nature pré-néoplasique. Ces lésions n'avaient pas les caractéristiques des DALM et auraient été négligées dans les stratégies actuelles de prise en charge. Leur connaissance par les endoscopistes et les pathologistes devrait optimiser l'efficacité du dépistage.

MOTS-CLES

Maladie inflammatoire chronique de l'intestin - Cancer intestinal – Lésion préneoplasique - Dépistage