

# **CANCER ET MICI : CÉSAME S'OUVRE**

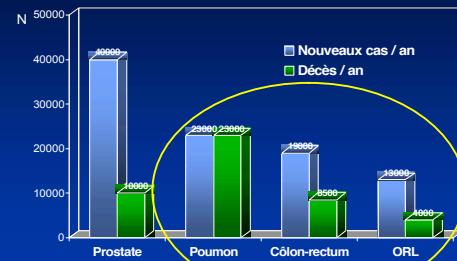
Professeur Laurent BEAUGERIE  
Service d'Hépatogastroentérologie  
Hôpital Saint-Antoine  
184, rue du faubourg Saint-Antoine  
75571 PARIS

## Le(s) cancer(s) en France en quelques chiffres

- En 2000  
278 000 nouveaux cancers  
150 000 décès par cancer (2ème cause de mortalité)
- Le cancer touche un homme sur deux et une femme sur trois dans le courant de la vie
- Quatre cancers sur dix surviennent avant 65 ans
- Sur les 150 000 décès annuels par cancer :  
41 000 (27%) attribuables au tabac  
16 000 (11%) attribuables à l'alcool

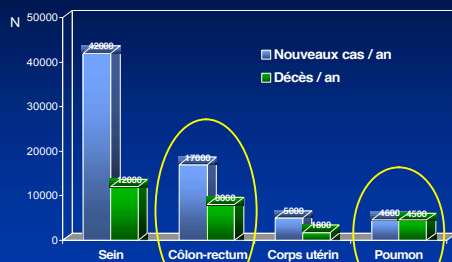
Source : [www.e-cancer.fr](http://www.e-cancer.fr) (site de l'INCA)

## Epidémiologie des cancers chez l'homme France, 2000



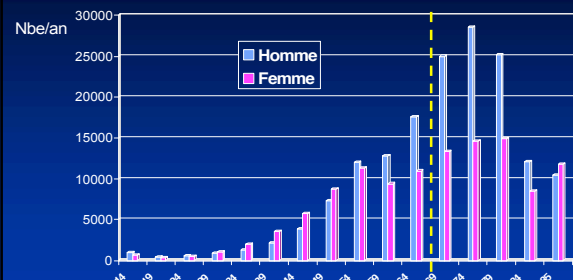
Rapport collectif (incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000) 2003

## Epidémiologie des cancers chez la femme France, 2000



Rapport collectif (incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000) 2003

## Incidence des cancers en fonction de l'âge France, 2000



Rapport collectif (incidence et mortalité par cancer en France de 1978 à 2000) 2003

## Evolution des objectifs thérapeutiques au cours des MICI

- Éviter
  - Les symptômes chroniques invalidants
  - Les interventions chirurgicales mutilantes
  - Stomie définitive
  - Colectomie totale ou résection étendue du grêle**
- Préserver la fertilité
- Restaurer à terme une vie normale

## Evolution des objectifs thérapeutiques

- Préserver la vie
  - Pas de surmortalité liée à la maladie
  - Directement
    - Complication mécanique (péritonite, hémorragie)
    - Dénutrition extrême - Grêle court
  - Indirectement
    - Cancers intestinaux et inflammation ancienne**
- Pas de mortalité liée au traitement
  - Mortalité péri-opératoire
  - Infections sévères et **cancers induits**

## Cancers Spécificités liées aux MICI

- Environnement  
Tabac et cancers
- Inflammation chronique  
Cholangiocarcinome (1 % par an)  
**CCR**  
Adénocarcinome du grêle
- Immunosuppression  
**Lymphomes**

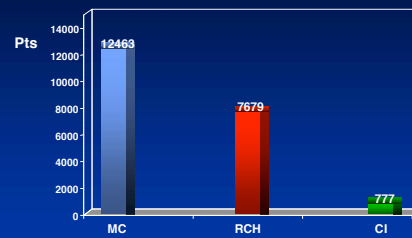
## Cohorte CESAME



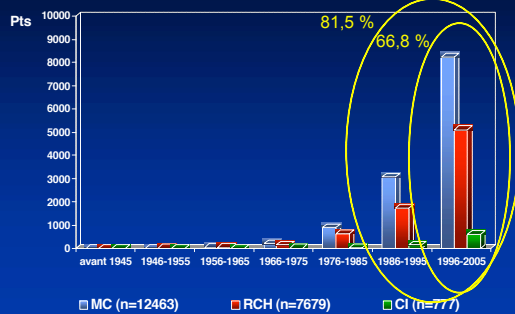
## Cohorte CESAME mai 2004 – mai 2005 Nombre de patients par investigateur

	Hospitaliers	Mixtes	Libéraux
N	322	200	297
Moy	37,7	19,6	20,0
Médiane	15	16	16
Min	1	1	1
Max	472	141	97
DS	68,3	17,4	15,8

## Cohorte CESAME Type de MICI



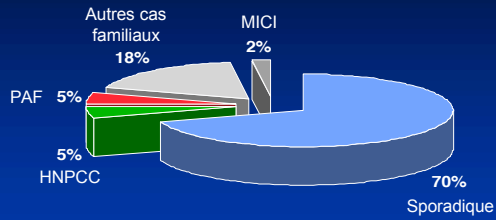
## Cohorte CESAME Effectifs en fonction de l'année de début de la maladie



## Cohorte CESAME (n=20 802) Traitement immunosuppresseur

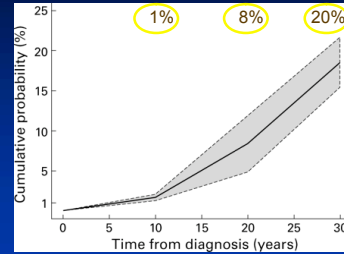
	A l'inclusion	ATMC	Jamais
AZA/6-MP (%)	29,8	14,5	55,7
Méthotrexate (%)	3,5	3,3	83,2
Anti-TNF (%)	4,8	5,0	90,2
Tous IS (%)	35,3	10,0	54,7

## Cancer colorectal Part attribuable aux MICI



D'après Munkholm P, Aliment Pharmacol Ther 2001;18 (Suppl2) : 1-5

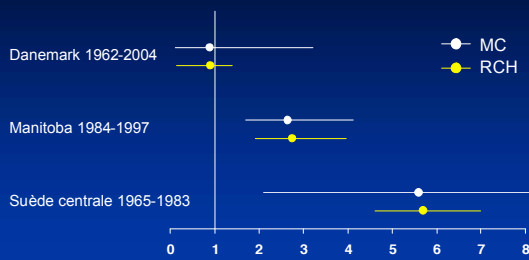
## Risque cumulé de CCR au cours de la RCH



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

Eaden JA et al., Gut 2001;48:526-35

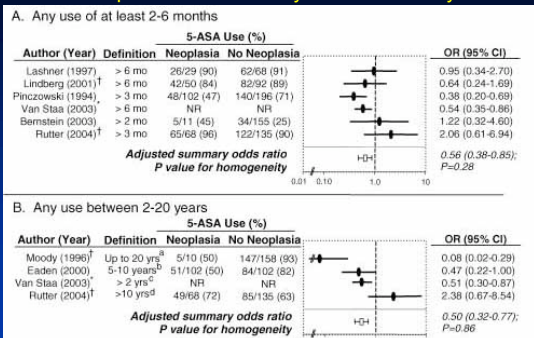
## Risque de CCR au cours des MICI SIR / population générale



## CESAME CCR incidents

- Population entière MICI
  - Tous cancers SIR 1,58 p=0,003
  - Hors dysplasie SIR 1,05 p=0,85
- Colites anciennes (>10 ans) étendues (C2)
  - RCH+CI SIR 3,60 p=0,046
  - MC SIR 5,95 p=0,0006

## CCR/dysplasie et RCH Effet protecteur des salicylés - Méta-analyse



Velayos FS et al., Am J Gastroenterol 2005;100:1345-53

## Cohorte CESAME Etude cas/témoins CCR antécédents

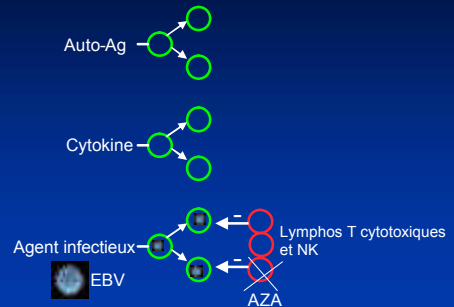
- 12 000 MC, 8 000 RCH  
95 cas antécédents à l'entrée dans le cohorte (10 DHG, 85 CCR) 70% RCH, 30% MC
- Etude cas/témoin (nov 2006)  
2 témoins par cas appariés sur age, sexe, étendue, ancienneté  
Etude multivariée en excluant 22 cas de diagnostics de CCR antérieurs ou contemporains du Dia de MCI
 

Catégorie	OR	IC [ ]	p
CSP	9	[2 - 37]	p=0,002
Salicylés	0,37	[0,1-1]	p=0,05
Contacts	0,47	[0,2-1]	p=0,09

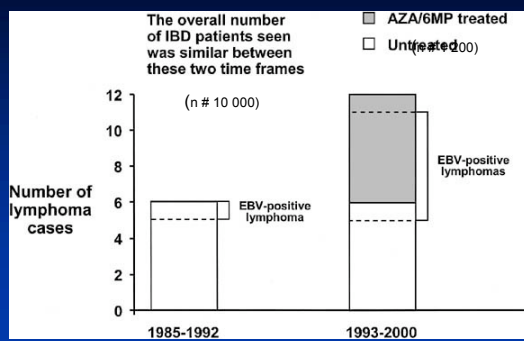
## Risque de cancer colo-rectal et RCH Chémoprévention

- La prise de dérivés aminosalicylés semble réduire environ de moitié le risque de dysplasie et de cancer
  - A condition d'être régulière
  - Dès les premiers mois de traitement
  - Quel que soit le type de dérivé
  - Sans que la dose ait un effet propre évident
  - Selon des mécanismes propres différents de l'effet anti-inflammatoire
  - Pour un temps indéterminé
  - En plus des autres traitements anti-inflammatoires s'il le faut
- Prescription déjà largement pratiquée, sans doute bientôt validée par les instances du médicament

## Pathogenèse des Lymphomes Non Hodgkiniens

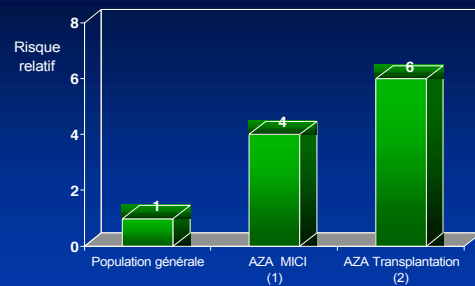


## Maladie de Crohn, Thiopurines et lymphomes



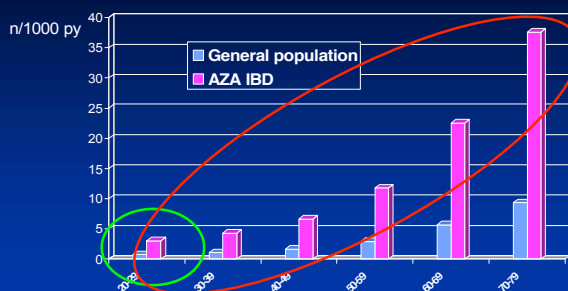
Dayharsh GA et al., *Gastroenterology* 2002;122:72-7

## Risque de lymphome et Azathioprine (AZA)



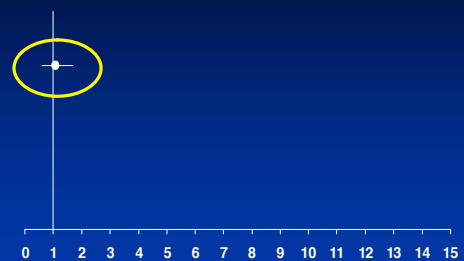
(1) Kandiel A et al., *Gut* 2005;54:1121-5.  
(2) Adami J et al., *Br J Cancer* 2003;89:1121-7.

## Incidence des lymphomes en fonction de l'âge



From Kandiel A et al., *Gut* 2005;54:1121-5

## Lymphomas in 30,000 rheumatoid arthritis patients treated with methotrexate: a 3-year prospective study in France (18 cases observed)



Standardized incidence ratio / general population

Mariette et al., *Blood* 2002;99:3909

### Eléments du risque de lymphome au cours de la Polyarthrite Rhumatoïde et des MICI

	Inflammation	AZA	MTX	Anti-TNF
PR	+++	?	0/+	?
MICI	0/+	+++?	?	?

### CESAME

- 16 SLP incidents
  - 1 Hodgkin
  - 15 SLP non-Hodgkiniens
- SIR vs. Population générale
 

Hodgkin	0,70	[0,01-3,92]	p=0,82
SLP-NH	1,94	[1,08-3,20]	p=0,03

### CESAME Patients naïfs d'IS

Age (ans)	Sexe	MICI	Durée MICI(ans)	Organe	LPD	Décès
54	F	MC	21	Ganglions	B Folliculaire	Non
69	M	RC	6	Ganglions	B Folliculaire	Non
75	F	RC	12	Moelle/peau	B Gdes cellules	Non
76	M	MC	30	Moelle/peau	Plasmocytaire	Non

### CESAME Patients sous IS au diagnostic de SLP

Age (ans)	Sexe	MICI	IS	Organe	SLP	EBV	Décès
20	M	MC	AZA	Iléon	Polymorphe B	Positif	Oui
22	F	MC	AZA	Ganglions	B Gdes cellules	ND	Non
25	F	MC	AZA/Cic	Ganglions	Hodgkin	Positif	Non
26	M	MC	AZA	Ganglions	B Gdes cellules	ND	Oui
37	F	MC	AZA	Diffus	B Gdes cellules	Positif	Oui
52	M	MC	AZA	Foie/Cerveau	B Gdes cellules	Positif	Non
54	F	MC	AZA	Ganglions	Polymorphe B	Positif	Non
56	M	MC	AZA	Ganglions	B folliculaire	ND	Non
56	M	MC	AZA	Iléon	B folliculaire	ND	Non
60	M	MC	AZA/IFX	Rectum	B Gdes cellules	ND	Non
78	F	RCH	AZA	Moelle	Plasmocytaire	ND	Oui
79	M	RCH	AZA	Cerveau	Polymorphique	Positif	Oui

ND: non disponible

### CESAME Syndromes lymphoprolifératifs non Hodgkiniens

- Global SIR = 1,94 [1,08-3,20] p=0,027
- AZA=E SIR = 5,93 [2,95-10,62] p=10<sup>-5</sup>
- AZA=J SIR = 0,82 [0,22 – 2,09] p=0,92
- RR E/J 7,30 [2,2 – 31,4] p=0,0002

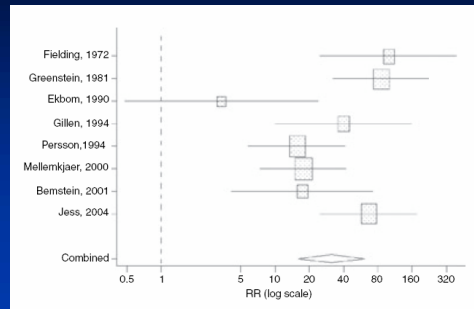
### MICI AZA et risque de lymphome

- Tenter d'identifier des marqueurs biologiques d'alerte
- Considérer une interruption à 10 ans d'efficacité ?
- Et le méthotrexate ?

### Adénocarcinome de l'intestin grêle dans la population générale

- Cancer rare
- Quarante fois moins fréquent que le cancer colo-rectal
- Concerne environ une personne sur 1000

### Adénocarcinome de l'intestin grêle et maladie de Crohn Méta-analyse



Canavan C et al., *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1097-104

### CESAME Adénocarcinome du grêle

- Quarante fois moins d'adénocarcinomes de l'intestin grêle attendus que de CCR
- SIR versus population générale chez les patients ayant une maladie de Crohn touchant l'intestin grêle

35 [IC95%:13-76] p=0,0000007

### Adénocarcinome de l'intestin grêle et maladie de Crohn

- Inflammation ancienne, évoluant en moyenne depuis plus de 15 ans<sup>1</sup>
- Séquence inflammation-dysplasie-cancer suggérée déjà par quelques observations<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Palascak-Juif V et al., *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:828-32  
<sup>2</sup> Sigel J et al., *Am J Surg Pathol* 1999;23:651-5

### Adénocarcinome de l'intestin grêle et maladie de Crohn

- Détection :
  - Symptômes : vigilance
  - Transit baryté, entéro-scanner, entéro-IRM ?
  - PET-scan ?
  - Vidéocapsule ?
  - Entéroscopie ?
- Prévention – Perspectives :
  - Dérivés amino-salicylés (Carbonnel 2007)
  - Objectif de la cicatrisation muqueuse ?