Année 2017/2018 N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Widad LAHLOU

Née le 30 mai 1987 à Ain-Taya, Alger, Algérie.

Caractéristiques endoscopiques des lésions festonnées chez des patients porteurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comparées aux patients non atteints de MICI

Présentée et soutenue publiquement le 08 octobre 2018 devant un jury composé de :

Président : Professer Bernard FLOURIE, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine -Lyon

Membres :
Professeur Guillaume BOUGUEN, Maladies de l'Appareil Digestif-Université de Rennes 1
Professeur Serge GUYETANT, Anatomie et cytologie pathologiques- Tours
Professeur Driffa MOUSSATA, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine -Tours
Docteur Laurence PICON, Hépato-gastroentérologie -Tours
Docteur Alexandre AUBOURG, Hépato-gastroentérologie –Tours

Directeur de thèse : Professeur Driffa MOUSSATA, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine -Tours

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - *1966-1972*
Pr. André GOUAZE - *1972-1994*
Pr. Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Pr. Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P.BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTRE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINE – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian ..... Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis ..... Cardiologie
AUPART Michel ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique ..... Cardiologie
BALLON Nicolas ..... Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle ..... Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe ..... Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora ..... Pharmacologie clinique
BERNARD Anne ..... Cardiologie
BERNARD Louis ..... Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .... Biologie cellulaire
BLASCO Hélène ..... Biochimie et biologie moléculaire
BODY Gilles ..... Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique ..... Physiologie
BRILHAULT Jean ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent ..... Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck ..... Urologie
BUCHLER Matthias ..... Néphrologie
CALAIS Gilles ..... Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent ..... Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques ..... Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe ..... Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe ..... Neurologie
COTTIER Jean-Philippe ..... Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand ..... Neurologie
DEQUIN Pierre-François..... Thérapeutique
DESOUBEAUX Guillaume..... Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe ..... Anatomie
DIOT Patrice ..... Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague ..... Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri ..... Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal ..... Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam ..... Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan ..... Réanimation
FAUCHIER Laurent ..... Cardiologie
FAVARD Luc ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand ..... Gériatrie
FOUQUET Bernard ..... Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick ..... Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle ..... Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOGA Dominique ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe ..... Rhumatologie
GRUEL Yves ..... Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice ..... Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel ..... Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier ..... Urologie
HALIMI Jean-Michel ..... Thérapeutique
HANKARD Régis..... Pédiatrie
HERAULT Olivier ..... Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis ..... Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe ..... Biologie cellulaire
LABARTHE François ..... Pédiatrie
LAFFON Marc ..... Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert ..... Chirurgie infantile
LARIBI Saïd ..... Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique ..... Bactériologie-virologie
LAURE Boris ..... Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry ..... Gastroentérologie, hépatologie

LESCANNE Emmanuel ..... Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude ..... Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent ..... Dermato-vénéréologie
MAILLOT François ..... Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain ..... Pneumologie
MARRET Henri ..... Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel ..... Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent ..... Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain ..... Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa ..... Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis ..... Rhumatologie
ODENT Thierry ..... Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi ..... Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna ..... Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe ..... Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric ..... Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique ..... Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck ..... Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean ..... Ophtalmologie
PLANTIER Laurent ..... Physiologie
QUENTIN Roland ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis ..... Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe ..... Biologie cellulaire
ROSSET Philippe ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline ..... Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem ..... Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab ..... Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria ..... Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre ..... Pédiatrie
TOUTAIN Annick ..... Génétique
VAILLANT Loïc ..... Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane ..... Anatomie
VOURC'H Patrick ..... Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé ..... Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien ..... Soins palliatifs
POTIER Alain ..... Médecine Générale
ROBERT Jean ..... Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David ..... Physiologie
BARBIER Louise..... Chirurgie digestive
BERHOUET Julien ..... Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
BRUNAULT Paul ..... Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès ..... Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas ..... Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie ..... Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane ..... Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine ..... Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie ..... Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe ..... Néphrologie
GOUILLEUX Valérie..... Immunologie
GUILLON Antoine ..... Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie ..... Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille ..... Immunologie
IVANES Fabrice ..... Physiologie
LE GUELLEC Chantal ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine ..... Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste ..... Radiologie pédiatrique

PIVER Éric ..... Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille ..... Médecine légale
ROUMY Jérôme ..... Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte ..... Néphrologie
TERNANT David ..... Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess ..... Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia ..... Neurosciences
BOREL Stéphanie ..... Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse ..... Médecine Générale
MONJAUZE Cécile ..... Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald..... Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile ..... Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS – INRA

BOUAKAZ Ayache ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves ..... Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe ..... Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric ..... Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain ..... Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William ..... Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha ..... Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire ..... Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie
DELORE Claire ..... Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie ..... Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle ..... Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie
LALA Emmanuelle ..... Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel..... Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale
BIRMELE Béatrice ..... Praticien Hospitalier

RESUME : Caractéristiques endoscopiques et suivi des lésions festonnées chez des patients porteurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comparés à des patients non atteints de MICI

Introduction

Les polypes festonnés (PF) incluent les polypes hyperplasiques (HP), les adénomes festonnés sessiles (SSA) et les adénomes festonnés traditionnels (TSA). Les caractéristiques endoscopiques de ces lésions sont maintenant bien connues dans la population générale mais pas chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Patients et Méthodes

Le but de cette étude rétrospective, bi-centrique était de comparer les caractéristiques endoscopiques des PF chez des patients MICI et non-MICI. Une chromoendoscopie (CE) à l'indigo carmin (0,2%) était réalisée sous anesthésie générale chez 239 patients. Toutes les lésions festonnées étaient décrites selon la classification de Paris, la taille (mm), la localisation et l'histologie. Nous avons ensuite suivi les patients afin d'étudier l'évolution des lésions festonnées dans les deux groupes.

Résultats

Au total, 160 patients MICI (81 hommes, 48,2 ± 13,8 ans, moy ± DS) ,98 (61,2%) avec une rectocolite hémorragique et 62 (38,8%) une maladie de Crohn) et 79 patients non-MICI (36 hommes, 56 ± 14 ans) ont été inclus. Un total de 479 PF a été détecté par CE : 175 chez 69% (33/79) des patients non-MICI et 304 chez 50% (80/160) des patients MICI, avec un nombre moyen de PF par patient de 2,2 ± 2,8 vs 2,8 ± 1,2 (NS). Aucun TSA n'a été détecté. Les HP étaient plus fréquemment trouvés dans le groupe MICI (63% des polyps vs 31,5%, $p< 0,01$) avec un aspect 0-IIb selon la classification de Paris plus fréquent ainsi qu'une taille supérieure (6,1 ± 6.6 vs 3,5 ± 2 mm, $p< 0,01$) et une localisation plus fréquente dans le colon droit (30% vs 13,3%, $p< 0,01$). Dans le groupe MICI, l'aspect macroscopique des SSA était différent avec plus souvent un aspect de type 0-IIb selon la classification de Paris, une taille significativement supérieure (9,9 ± 10,1 vs 6,36 ± 4,8 mm, $p=0,02$). Dans les 2 groupes, les SSA étaient plus souvent localisés dans la partie proximale du colon (56% des SSA MICI et 67 % non-MICI).

Conclusion

Dans le groupe des patients MICI, la taille et l'aspect macroscopique des PF se distinguent de ceux rencontrés chez des patients non-MICI avec une taille plus importante et un aspect plan. Les SSA sont associés significativement à la présence de dysplasie en muqueuse plane ce qui suggère l'implication de la voie des festonnés dans la carcinogénèse colique sur MICI. Cette filiation pourrait être approfondie par une analyse génétique des lésions détectées afin de mettre en évidence un profil propre aux PF sur MICI (recherche de mutations KRAS, BRAF, instabilité microsatellite…).

Mots Clés : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, lésions festonnées, cancer colorectal, Adénome festonné sessile.

ABSTRACT: Serrated polyps in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in non-IBD patients: endoscopic characteristics and follow-up

Introduction

Serrated polyps (SP) include hyperplastic polyps (HP), sessile serrated adenoma (SSA) and traditional serrated adenoma (TSA). Their endoscopic features are well-known in general population but not in inflammatory bowel disease (IBD).

Patients and Methods

The aim of this retrospective study in 2 hospitals was to compare the endoscopic characteristics of serrated polyps in IBD versus non-IBD patients. A chromoendoscopy with carmin indgo (0.2%) was performed under sedation in 239 patients. All the serrated lesions have been described by the endoscopist according to Paris classification, size (mm), localization and histologic diagnosis. We studied the outcome of the patients.

Results

A total of 160 IBD patients (81 men, 48.2 ± 13.8 years, moy ± DS), 98 (61,2%) Ulcerative Colitis and 62 (38,8%) Crohn's disease and 79 non-IBD patients (36 men, 56 ± 15 years) have been included. A total of 479 SP have been detected: 175 in 67% (33/79) patients non-IBD patients and 304 in 50% (80/160) patients MICI, with a mean number of SP per patient of 2.2 ± 2.8 vs 2.8 ± 1.2 (NS). None TSA has been detected. HP were more frequent in IBD patients (63% vs 31,5%, $p< 0,01$) with a type 0- IIb more frequent than in non-IBD patients and with a size larger than in non-IBD patients (6.1 ± 6 vs 3.6 ± 4 mm, $p< 0,01$). The HP were localized more frequently in the right colon (30% vs 13.3%, $p< 0,01$). In IBD patients, SSA were larger than in non-IBD patients (9.9 ± 10.1 vs 6.3 ± 4.8 mm, $p=0.02$) and with more frequently a type 0-IIb according to Paris Classification. In both groups, SSA were located in the right colon (in 56% and 67 % in IBD and no-IBD patients, respectively).

Conclusion

In IBD patients, the size and the macroscopic flat shape, the localization and the size of the HP polyps are different from those in non-IBD patients that we called HP-Like. We observed also more associated dysplasia in IBD patients with SSA and HPL than in IBD without SSA and/or HPL. These results suggest a serrated pathway in colorectal carcinogenesis in IBD patients with a filiation between HPL and SSA. This hypothesis should be discussed by using genetic markers as microsatellite instability, BRAF or KRAS mutations, which characterized the serrated polyps in general population.

Keywords: Inflammatory bowel disease, serrated polyps, hyperplastic-Like polyps, sessile serrated adenoma

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert
d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury

A Madame le Professeur MOUSSATA, je vous remercie de m'avoir proposée ce travail, de m'avoir guidée, soutenue et de votre investissement durant cette thèse. Merci pour toutes les opportunités que vous m'avez données. J'espère ne pas vous décevoir. Votre soutien et vos conseils m'ont été très précieux durant tout mon internat. Vous avez toute ma reconnaissance et mon admiration.

A Monsieur le Professeur FLOURIE, merci pour l'immense honneur que vous me faites en jugeant mon travail et de m'avoir si bien accueillie dans votre service.

A Monsieur le Professeur BOUGUEN, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et de ce que vous faites pour nous internes, dans le cadre du DES de gastro-entérologie de notre région.

A Monsieur le Professeur GUYETTANT, merci de me faire l'honneur de juger mon travail et d'avoir accepté de faire partie du jury.

A Madame le Docteur PICON, un grand merci pour votre disponibilité, de partager avec nous vos connaissances en MICI, mais surtout de l'écoute et de la patience dont vous faîtes preuve lorsque nous avons besoin de vous. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail.

A Monsieur le Docteur AUBOURG, un grand merci pour ton soutien, ton enseignement au quotidien et de te soucier tant de notre formation. J'ai beaucoup appris à tes cotés. Merci de me faire l'honneur de juger ce travail et de faire partie du jury.

A mes maîtres :

A Monsieur le Docteur D'ALTEROCHE, merci pour tout ce que vous m'avez appris, votre sens de la pédagogie et votre investissement auprès de nous.

A Monsieur le Professeur LECOMTE, je vous remercie de m'avoir accueillie durant mon internat.

A Monsieur le Docteur PERARNAU, merci de m'avoir fait partager votre expérience.

A Monsieur le Docteur GODART, merci pour votre enseignement en endoscopie et en proctologie. Ainsi que vos conseils et votre disponibilité.

A Monsieur le Docteur BARBIEUX, merci d'avoir partagé avec moi vos connaissances.

A Madame le Docteur NICOLAS merci pour ce que tu m'as appris

A Monsieur le Docteur CAILLEUX, Monsieur le Docteur BOISERIE et Madame le Docteur SAN, j'ai beaucoup appris à vos côtés surtout qu'il existe un moyen de travailler en équipe et dans la bonne humeur.

A Monsieur le Docteur DUBOEUF, merci de m'avoir donné ma chance.

A Madame le Docteur CAULET, tu es un modèle de travail et de rigueur. Ton soutien m'a été indispensable, merci de m'avoir écoutée et conseillée, mais surtout pour toutes les heures que tu as passées à travailler sur cette thèse, sans toi point de petit « p », tu as ma reconnaissance éternelle.

A mes confrères et collègues

A ceux qui ont partagé tant de moments de ma vie et qui sont plus que mes co-internes. Emma, Maud, Hortense, Anaïs, Mélodie, Anna, Pauline, Julie, Romain, Jérémy, Théo, Benoit, Céline, Déborah, Diane,

Olivia, Fahed, Laura. Un merci tout particulier à Clarisse tu as été d'un soutien inestimable merci pour nos moments de délire et de Maxi cookies. Mais aussi à Dior, Eva, Coralie et Vittoria pour votre aide et votre compréhension.

Au couple le plus glamour (surtout lourd !) de la gastro : Catherine et Liliane alias : David et Benjamin, merci d'avoir respecté vos promesses et de dispenser votre joie de vivre dans le service.

A Camille ma super voisine, Emmanuelle, Laura, Mic, Aurélien, Mathilde M, Mathilde C, croiser votre route a été un plaisir.

A toutes les équipes soignantes du CHU de Tours, avec qui j'ai travaillé et qui m'ont fait évoluer. Une pensée particulière aux filles de l'hôpital de jour pour cette ambiance de travail conviviale, à l'équipe d'endoscopie pour votre soutien quotidien et votre bonne humeur.

A ma dream team d'Hépato, pour le travail d'équipe et de m'avoir nourrie ! Grâce à vous j'espère être une meilleure soignante.

Mais aussi aux secrétaires du service pour votre patience et votre gentillesse envers moi.

Aux équipes du CORT 37, du PSLV et de l'Hôpital Cochin avec qui ce fut un plaisir de travailler.

A l'unité INSERM 1069, surtout à la NAV team, Lucie, Fred et ma très chère Lucile a jamais ma thésarde préférée. A Pierre Besson et Sébastien Roger pour m'avoir initiée à la recherche et soutenue.

A mes amis,

A Christelle pour nos moments de complicité autour du chariot d'urgence. A super Edith, par quoi commencer !!?, déjà d'avoir veillé sur moi et nos patients, d'être en plus d'une supère amie, ma mécanicienne, et bien d'autres choses. Merci pour ton soutien durant ces derniers mois.

A Fella et Nour, toujours là malgré les années qui passent et surtout dans les moments difficiles.

A Elsa et Margaux, promis je passe vous voir.

A ma précieuse Hortie, merci pour ton soutien durant tout mon internat, j'espère que les 8 dernières années n'étaient que le début de nos belles aventures. Tu es parfaite, j'ose enfin l'avouer !

A ma famille

A Lynda pour ton soutien et ta bonne humeur et surtout à nos futurs moments entre filles.

A ma tante SAIDA et sa famille de m'avoir accueillie.

A mes tantes, oncles et cousins, ma plus grande chance dans la vie a été de naitre parmi vous, merci pour tous les moments de bonheur et de complicité. Une pensée toute particulière à mima et baba nos piliers qui ont su nous garder unis.

A mon très cher Tarik, merci de m'avoir soutenue et surtout supportée toute cette année, merci d'avoir adouci les moments difficiles. Et à nos prochaines années puissent elles être toutes aussi épanouissantes et heureuses.

A mon petit frère, sur qui je peux toujours compter, pour tous ces moments de joie et de complicité déjà partagés et à venir. Je te souhaite tout le bonheur et la réussite que tu mérites. Je suis très fière de toi.

A mes parents, merci pour le bonheur et la sécurité que vous nous avez apportés malgré des temps difficiles. Pour votre confiance en moi qui m'a permis d'avancer à travers les obstacles. Merci de m'avoir accompagnée et d'avoir tant sacrifié afin que je puisse réaliser mes rêves. Je vous dédie cette thèse, que ce travail soit une preuve de ma reconnaissance et de l'amour que je vous porte.

SOMMAIRE

Table des matières

Table des matières **11**
Première partie : Revue de la littérature **14**
A : Introduction **14**
B : Les lésions festonnées : **16**
I. Généralités : **16**
II. Physiopathologie : **18**
III. Polypes hyperplasiques : **22**
1. Epidémiologie 22
2. Caractéristiques endoscopiques : 23
3. Caractéristiques histologiques : 23
IV. Lésion festonnée sessile ou adénome festonné sessile **26**
1. Epidémiologie 26
2. Détection endoscopique des SSA : 28
3. Caractéristiques endoscopiques : 29
4. Adénome festonné sessile et dysplasie : 33
5. Caractéristiques histologiques : 35
V. Adénomes festonné traditionnels **37**
1. Epidémiologie 37
2. Caractéristiques endoscopiques 37
3. Caractéristiques histologiques 38
VI. Lésions festonnées et Carcinogénèse **39**
1. Epidémiologie 39
2. Voie de la carcinogénèse des polypes festonnés 40
C : Les maladies inflammatoires de l'intestin **43**
I. Introduction : **43**
II. Caractéristiques des MICI : **44**
1. Dysplasie et MICI 44
2. Cancer colorectal et MICI : 45
3. Dépistage endoscopique 47
V. MICI et Polypes festonnés : **50**
1. Lésions festonnées sessiles 51
2. Muqueuse hyperplasique-Like ou « Serrated Epithelial Change » 53
Deuxième partie : Article original **55**
I. Introduction **56**
II. Patients and methods **58**
III. Results… **60**
IV. Discussion **67**
Figures and Images **71**
Troisième partie : Bibliographie **74**

Abréviations

APC : Adenomatous Polyposis Coli
ADK : Adénocarcinome
ALM: Adenoma-like mass
ALRL**:** Adénoma-like raised lesions
ATCD: Antecedent
BMP : Bone morphologic protéine
CCR : Cancer colo-rectal
CE : Chromo-endoscopie
CIMP : CpG-island-methylator-phenotype
CIN : Instabilité chromosomique
CSP : Cholangite sclérosante primitive
DALM: Dysplasia associated lesion or mass
DBG: Dysplasie de bas grade
DHG : Dysplasie de haut grade
DMP : Dysplasie en muqueuse plane
EMC : Endomicroscopie confocale
HD : Haute définition
HP : Polypes hyperplasiques
HPCC : Polypes hyperplasiques riches en cellules caliciformes
HPL: Hyperplastic-like mucosal
HPMV : Polypes hyperplasiques microvésiculaires
HPPM : Polypes hyperplasique pauvres en mucine
LB : Lumière blanche
MAPK : Mitogène activation protéine kinase
MC : Maladie de Crohn
MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MMR : Réparation des mésappariements
MSI : Instabilité des microsatellites
NALRL : Non-adenoma-like raised lesions
NBI: Narrow band imaging
NICE: NBI International Colorectal Endoscopic classification system
OMS : Organisation mondiale de la santé
PF : Polypes festonnés
PFI : PF inclassés
RCH : Rectocolite Hémorragique
SCENIC: **S**urveillance for **C**olorectal **E**ndoscopic **N**eoplasia Detection and Management in Inflammatory Bowel Disease Patients: **I**nternational **C**onsensus
SEC : Changement épithélial festonné
SSA : Adénomes festonnés sessiles
SSA-D : SSA avec dysplasie
SSA-CA : SSA avec carcinome
SP : Serrated polyps
TSA : Adénomes festonnés traditionnels
WASP: Workgroup Serrated Polyps and Polyposis

Abbreviations

AD: Adenomatous polyp
ADK: Adénocarcinoma
ALM: Adenoma-like mass
CCR: Colorectal cancer
CD: Colonic Crohn's disease
CIMP: Hypermethylation of CpG islands CIMP
DALM: Dysplasia associated lesion or mass
HGD : High-grade dysplasia
HP: Hyperplastic polyp
HPL: Hyperplastic-like mucosal
IBD: Inflammatory bowel disease
LGD: Low-grade dysplasia
PSC: Primary sclerosing cholangitis
SEC: Serrated epithelial change
SSA: Sessile serrated adenoma
SSA-D : Dysplasitic SSA
SP: Serrated polyps
TSA: Traditional serrated adenoma
UC: Ulcerative colitis
WHO: World Health Organization

Première partie : Revue de la littérature

A : Introduction

Le cancer colo-rectal (CCR) représente un problème de santé publique en France avec plus de 44 872 nouveaux cas par an en 2017 [1]. La stratégie de dépistage repose sur un dépistage de masse de la population générale ainsi qu'un dépistage endoscopique ciblé des personnes à risque. Il a été montré que ce dépistage avait permis de diminuer l'incidence et la mortalité du CCR en Europe par la détection et la résection endoscopique des lésions pré-néoplasiques [2]. Ces lésions se résumaient jusqu'à il y a quelques années aux adénomes (développés au dépend de la voie APC) qui évoluent de la dysplasie de bas puis haut grade jusqu'au cancer. Or, une deuxième voie de cancérogénèse est apparue avec la description de lésions de type festonné incluant les polypes hyperplasiques (HP), les adénomes festonnés sessiles (SSA, sessile serrated adenoma) et les adénomes festonnés traditionnels (TSA, traditional sessile adenoma) [3]. Même si les données actuelles restent faibles, il est clairement reconnu que ces lésions ont un potentiel malin et seraient à l'origine de 30% des cancers dits intervallaires et 15 à 20% des cancers colorectaux [4,5]. Ces lésions pré-cancéreuses sont bien distinctes des adénomes tant sur le plan génétique, histologique qu'endoscopique. En effet, leurs voies de cancérogénèse impliquent les mutations de gènes de types BRAF, KRAS et une instabilité microsatellite par hyperméthylation du promoteur (CIMP, CpG-island-methylator-phenotype)[6,7]. Sur le plan histologique, ils sont caractérisés par un aspect dentelé de la lumière des cryptes qui est lié à un défaut de prolifération et de migration cellulaire le long des cryptes aboutissant à de l'hyperplasie pouvant s'accompagner de dysplasie dans le cas des TSA et des SSA.

Il a été rapporté une forte prévalence (34.5%) [8,9] des lésions festonnées dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) associée à un potentiel de dégénérescence[8]. Leur aspect endoscopique est peu décrit avec des données variables [10–12]. Nous avons donc souhaité comparer les caractéristiques endoscopiques des lésions festonnées détectées chez les patients MICI et non-MICI et de comparer les caractéristiques épidémiologiques et cliniques des patients MICI avec et sans lésion festonnée.

B : Les lésions festonnées :

I. Généralités :

A l'origine, toutes les lésions festonnées étaient appelées polypes hyperplasiques mais il existait une controverse sur cette terminologie qui regroupaient probablement plusieurs entités différentes. En 1983, Jass a été l'un des premiers à défendre l'idée selon laquelle il pourrait y avoir un lien entre les polypes hyperplasiques et le cancer colorectal [6]. En 1990, Longacre et al ont décrit une lésion avec des cryptes dentelées ressemblant à un HP mais présentant également de la dysplasie d'où l'appellation «Sessile Serrated adenoma, SSA »[13]. Les premiers à avoir décrit des SSA étaient Torlakovic et Snover en 1996 [14]. Depuis, plusieurs équipes ont démontré que les lésions hyperplasiques appartenaient à un groupe hétérogène de lésions festonnées caractérisées histologiquement par un aspect dentelé de la lumière des cryptes responsable d'un aspect en « dents de scie » à la coupe. Ils regroupent des sous-types différents sur le plan histologiques et moléculaire avec un risque de dégénérescence (Tableau 1). Ces lésions sont classées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en 3 catégories : les polypes hyperplasiques (HP), les adénomes festonnés sessiles (SSA) avec ou sans dysplasie et les adénomes festonnés traditionnels (TSA).

Les études ont rapporté une prévalence de 20 à 40% [15] dans la population générale et ils constituent environ 36 % des polypes [16]. Il a été décrit que 44% des patients ont plus d'une lésion sur la même coloscopie, avec plus de cinq lésions chez 8% des patients [17]. Leur prévalence augmente avec l'âge[18]. En fonction du type de lésion festonnées les caractéristiques épidémiologiques, leur localisation, l'aspect histologique et les mutations varient (Tableau 1)

Tableau 1. Caractéristiques des polypes festonnés.

	Polype hyperplasique	Adénome festonné sessile	Adénome festonné traditionnel
Fréquence des polypes	28 à 42 %	9 %	1 %,
Sexe prédominant	Homme	Femme	Pas de prédominance
Macroscopie			
Taille	< 5 mm, pâle	> 5 mm	> 5 mm
Classification de Paris	IIa	Is, IIa, mal délimité, pâle	Ip, Is, rosé
Localisation	Distal, rectum	Proximal, 27 % distal	Distal
Pit pattern « Kudo »	Étoilé II	Dilaté II-O	Ramifié II-IIIs ou IIIL
Microscopie			
Cryptes	Aspect festonné de la moitié supérieure des cryptes	Aspect festonné tiers supérieur des cryptes, horizontalisation du tiers inférieur des cryptes : aspect de botte ou L	Aspect festonné sur toute la hauteur, cryptes ectopiques
Épithélium	Cylindrique	Mucus important, modifications nucléaires minimes	Architecture tubulo-villeuse, dysplasie (37 %), carcinome (11 %)
Maturation, potentiel dégénératif	Indice de prolifération normal, pas de potentiel dégénératif	Indice de prolifération augmenté avec risque dégénératif	Indice prolifération augmenté avec risque dégénératif
Moléculaire	T BRAF, KRAS, MSI (29 %)	BRAF (82 %), CIMP-H, méthylation MLH1	KRAS (30-80 %), CIMP-L, méthylation MGMT

II. Physiopathologie :

La muqueuse colique (figures 1) est composée d'une couche épithéliale unique de cellules cylindriques bordant la lumière et s'invaginant pour former les cryptes de Lieberkühn. Ce sont des glandes endocrines séparées par un chorion ou lamina propria, où se localisent les réseaux vasculaire et lymphatique. L'ensemble est sous-tendu par une fine couche de muscle lisse, la muscularis mucosae.

L'épithélium cryptique est composé d'une population cellulaire hétérogène. Les cellules prolifératives (cellules souches) vont évoluer au cours du temps migrant du fond des cryptes à la surface tout en se différenciant. Cela permet de renouveler les cellules spécialisées en surface qui contribuent à l'établissement de la bordure en brosse intestinale. On distingue ainsi :

1) Les cellules souches ou progénitrices.
2) Les cellules de Paneth qui résident à la base des cryptes. Elles ont un rôle immunologique en sécrétant des peptides antimicrobiens et également un rôle essentiel dans le fonctionnement des cellules progénitrices et le maintien de l'axe cryptique.
3) Les cellules absorbantes (entérocytes) qui assurent le transport de l'eau et des nutriments.
4) Les cellules secrétrices qui regroupent les cellules caliciformes responsables de la sécrétion du mucus et les cellules endocrines à sécrétion hormonale (Entéroglucagon, sérotonine, peptides, …).

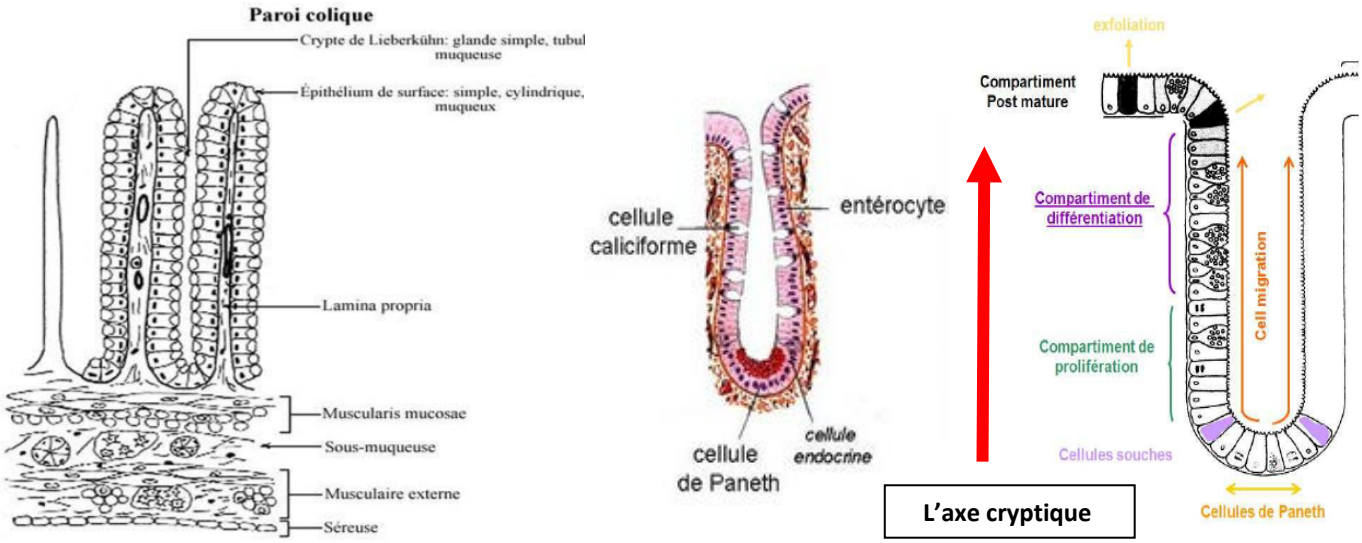


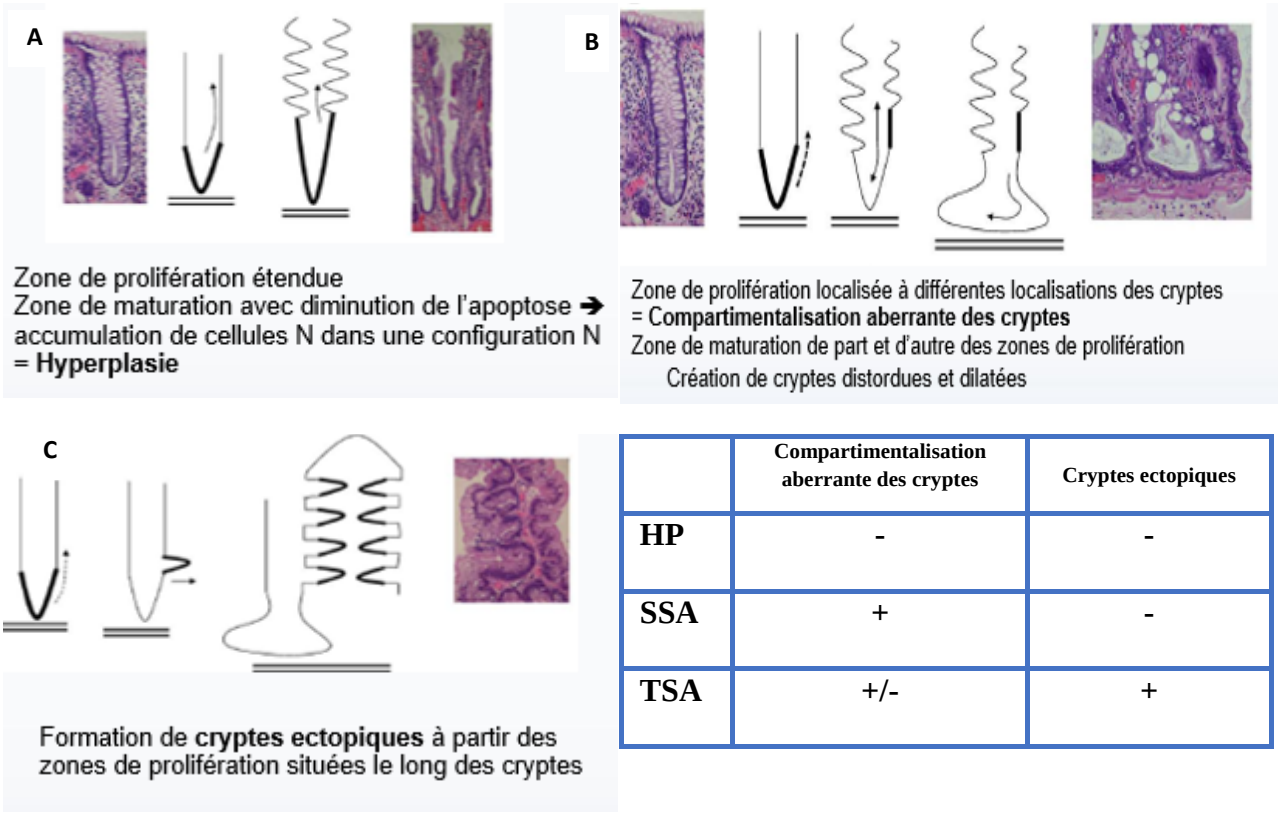
Figure 1 : Architecture de la paroie colique à gauche, au centre les différents types cellulaires des cryptes. A droite un shéma simplifié des compartiments cryptiques avec la polarisation cellulaire (Axe cryptique) [19]

Afin d'assurer les diverses fonctions intestinales, les cellules se répartissent dans des compartiments distincts sur le plan spatial le long de l'axe cryptique. On parle de compartimentalisation qui correspond à la migration polarisée des cellules épithéliales au sein de la crypte. Ainsi, on trouve la zone de prolifération où se localisent les cellules souches qui permettent le renouvellement de l'épithélium. Cette zone représente plus de 50% de la partie basale de la crypte. Une fois la phase de prolifération achevée, les cellules migrent jusqu'à la seconde zone, appelée zone de maturation ou de différenciation. Cette zone représente la partie luminale de la crypte, soit 25% de sa hauteur. Dans cette partie on retrouve des cellules matures et hautement spécialisées incapables de se diviser. Une fois arrivées à la surface, les cellules sont éliminées par apoptose puis par exfoliation [19].

On suppose que l'aspect dentelé de l'épithélium cryptique qui est caractéristique des lésions festonnées, résulte du déséquilibre de la balance entre apoptose et prolifération détruisant l'axe cryptique et la compartimentalisation [20].

Lors de ce processus, la première étape est l'hyperplasie cryptique [21] qui serait liée selon Torlakovic et al. à une extension et un élargissement de la zone de prolifération au-delà du tiers inférieur des cryptes, causée par l'inhibition de l'apoptose (Figure 2 A). La deuxième

étape serait une désorganisation de la compartimentalisation cellulaire liée à l'hyperplasie à l'origine d'une dilatation et distorsion des cryptes (Figure 2 B). Plusieurs zones de prolifération peuvent apparaître tout le long de la crypte, séparées par des zones de maturation. Lors de la troisième étape, les cellules se déplacent et prolifèrent latéralement ce qui donne des formations glandulaires ectopiques (Figure 2 C et 3). En conséquence, il apparait une architecture de type « ramifié » avec une perte d'ancrage de la crypte par rapport à la muscularis mucosae, associée à une accumulation de cellules en surface ce qui aboutit à un aspect dentelé de l'épithélium [3].



	Compartimentalisation aberrante des cryptes	Cryptes ectopiques
HP	-	-
SSA	+	-
TSA	+/-	+

Figure 2 : Schématisation de la perte de compartimentalisation cryptique et de la formation de cryptes ectopique respensable de l'aspect dentelé de l'epithélum [3]

Les mécanismes initiant et contrôlant l'organisation épithéliale et la morphogénèse des cryptes dans les polypes festonnés (PF) sont mal connus. Malgré tout, les indices apoptotiques sont plus faibles dans les lésions festonnées que dans la muqueuse colique normale et les adénomes [22] ce qui expliquerait une prolifération cellulaire initiant l'hyperplasie des cryptes.

Nous savons aussi que le développement de l'épithélium implique des voies de signalisation telles que PDGF, TGF-ß, et plus spécifiquement BMP (Bone morphologic protéine) et Wnt[23]. qui sont impliqués dans la régulation de la différenciation et de la prolifération des cellules souches intestinales. Ainsi il a été montré que l'expression ectopique d'un inhibiteur de BMP sur les cellules intestinales embryonnaires entrainait la formation anormale de cryptes perpendiculaires à l'axe cryptique (des cryptes ectopiques)[24,25]. EphB est un récepteur localisé le long de l'axe cryptique, médié par la voie de signalisation Wnt, intervenant dans les phénomènes de compartimentalisation. Ainsi la perte d'expression de EphB2 et EphB3 entraine la migration des cellules de Paneth vers le haut de la crypte [26]. Des données récentes ont montré que ces dernières maintenaient les cellules souches dans la zone de prolifération et qu'un défaut de localisation comme chez les souris EphB3-/- entrainait une migration des cellules souches dans les zones de maturation à l'origine de cryptes aberrantes[27].

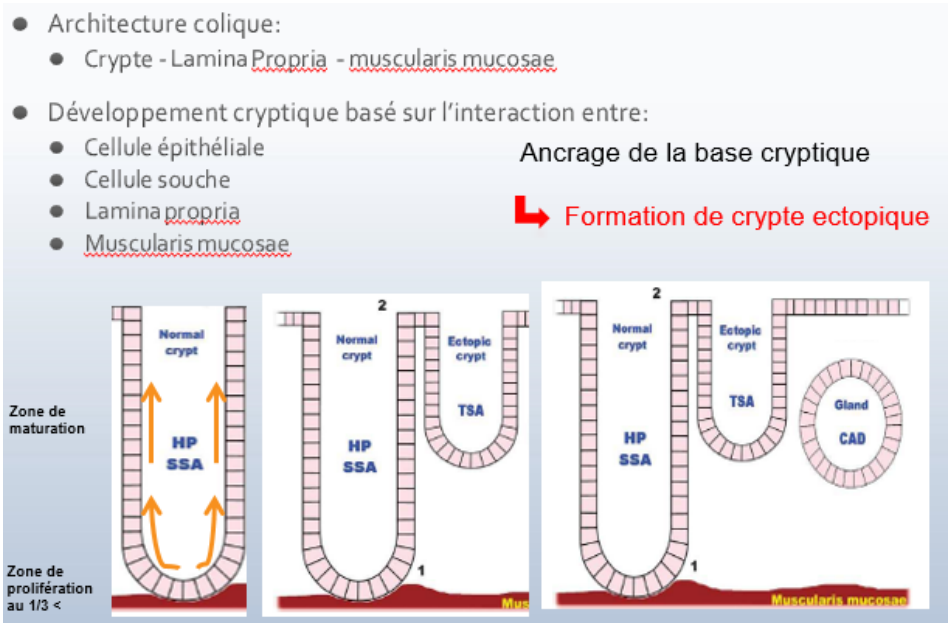


Figure 3 : Physiopathologi du developement des cryptes festonnées

III. Polypes hyperplasiques :

1. Epidémiologie

Les polypes hyperplasiques sont les lésions festonnées les plus fréquentes (75 à 85 %) et représentent 28 à 42 % des polypes détectés en endoscopie, avec une prévalence plus importante chez les hommes[28]. Ils sont situés essentiellement dans le côlon distal et le rectum (dans 70% des cas)[29].

Les HP sont subdivisés en trois sous-types en fonction des caractéristiques de l'épithélium de revêtement (Figure 4) : les polypes hyperplasiques micro-vésiculaires (HPMV) 2 fois plus fréquents que les polypes hyperplasiques riches en cellules caliciformes (HPCC) et 25 fois plus fréquents que les polypes pauvres en mucine (HPPM). Pour l'instant, cette subdivision est peu étudiée, son implication clinique est méconnue et elle n'apparaît donc pas sur les résultats anatomo-pathologiques.

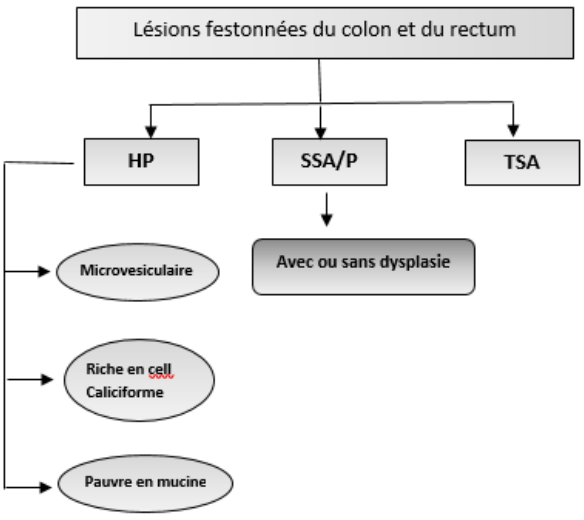


Figure 4. Classification OMS des polypes festonnés.

2. Caractéristiques endoscopiques :

L'aspect macroscopique des HP est le plus souvent de type IIa, selon la classification de Paris, avec une taille inférieure à 5 mm (figure 5 A) [30]. En chromo-endoscopie (CE) : la lumière des cryptes est de forme étoilée, ce qui correspond au type II de la classification de Kudo. Selon la classification NICE (NBI International Colorectal Endoscopic classification system)[30], ils apparaissent de même couleur ou un peu plus clairs que la muqueuse périphérique et sans vaisseaux visible (Nice 1). Ils peuvent également présenter des spots sombres ou blancs de taille uniforme (Figure 5 D et E). En endomicroscopie confocale (EMC), la lumière des cryptes apparaît élargie avec aspect étoilé à la surface alors qu'en profondeur, leur lumière est ronde et d'aspect normale [31,32].

Les HPMV prédominent dans le côlon gauche, avec tout de même 10 à 15% se développant dans le colon proximal. Les HPCC sont également plus fréquents dans le côlon gauche (environ 90%). Ils sont généralement de petite taille (< 5 mm) et d'aspect plan les rendant difficile à détecter [33]

3. Caractéristiques histologiques :

Les HP sont caractérisés par la présence de cryptes droites qui s'étendent symétriquement de la surface du polype à la muscularis mucosae sans distorsion significative (Figure 5 F). Les cryptes sont généralement plus larges à leur base et ne présentent pas de ramifications horizontales ou irrégulières (pas de cryptes ectopiques). De même, l'aspect festonné est plus prononcé à la moitié supérieure des cryptes. Les cellules neuroendocrines sont souvent nombreuses à leur partie basale contrairement aux SSA. Dans de nombreux cas, la membrane basale sous l'épithélium de surface est épaissie. Une atypie cytologique minime peut être rarement présente dans les HP contrairement au SSA [34].

Les HPMV sont caractérisés sur le plan histologique par la présence de cellules cylindriques micro-vacuolées (petites gouttelettes de mucine), des cellules caliciformes présentes et un aspect dentelé prédominant à la base de la crypte. Les HPCC présentent un réseau important

de cellules caliciformes à la surface de la crypte et l'aspect festonné est plus discret. Les HPPM montrent peu ou pas de mucine cytoplasmique. Ils présentent un aspect festonné cryptique similaire aux HPMV, mais présentent également comme atypie nucléaire de gros noyaux hyper-chromatiques ronds.

Les HP sont considérés comme présentant un faible risque de dégénérescence, mais dans ce contexte, il convient de mentionner que jusqu'à 70% des HPMV du côlon proximal contiennent des mutations BRAF et une méthylation des ilots CpG élevée. Il ne peut être exclu que ce sous-type d'HP pourrait être une lésion précurseur de SSA [33]. Les HPCC présentent des mutations du gène KRAS (50%), ce qui suggère qu'ils peuvent être des précurseurs des TSA, mais leur potentiel malin reste à démontrer. Plusieurs auteurs ont émis l'hypothèse de l'existence d'un polype ayant des caractéristiques morphologique et moléculaire intermédiaire entre HP et SSA pouvant orienter vers une filiation entre ces polypes [35,36].

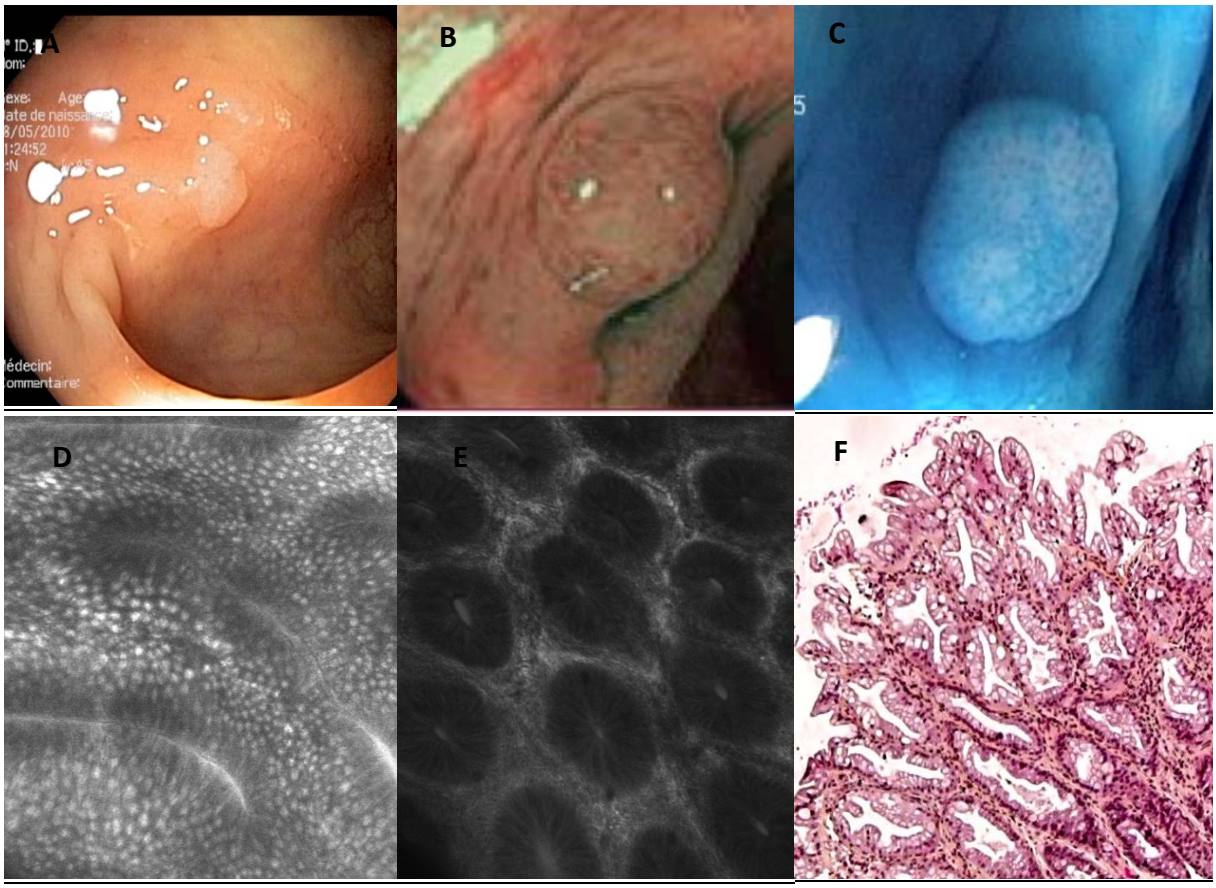


Figure 5 : Polype hyperplasique. A) aspect endoscopique, B) en virtuelle par Narrow Band Imaging, C) indigo-carmin, D et E) en endomicroscopie confocale. F) aspect anatomo-pathologique.

IV. Lésion festonnée sessile ou adénome festonné sessile

1. Epidémiologie

Parmi les lésions festonnées, les adénomes festonnés sessiles sont les lésions les plus communes après les polypes hyperplasiques. Ils représentent 15 à 20 % des polypes festonnés[28]. La dénomination à type d'adénome porte souvent à confusion, car ils peuvent présenter ou non de la dysplasie, mais elle permet de ne pas oublier leur risque dégénératif. Les facteurs cliniques associés aux SSA incluent un sexe féminin, un tabagisme de plus de 20 ans, un diabète et une obésité[37,38]. Une méta-analyse incluant 43 études a révélé que le tabagisme, l'alcool, un IMC élevé et la consommation de graisse et de viande augmentaient significativement le risque de développer une lésion festonnée. Les facteurs protecteurs étaient la prise d'AINS et d'aspirine[39].

Leur prévalence est très variable dans la littérature (entre 0,6% et 12 %)[40–43], reflétant probablement des niveaux de détection endoscopique variable et une faible corrélation entre anatomo-pathologistes. En effet, plusieurs études ont fait part d'une disparité dans le taux de détection allant de 2,5% à 13,6%. En 2015, Abdeljawad et al.[44] ont montré que la prévalence des SSA passait de 1,5% à 8,1% après relecture par un anatomopathologiste expert.

Du fait de leur aspect morphologique, ces polypes sont difficiles à détecter ce d'autant que la préparation est mauvaise[34,45]. Une préparation colique de bonne qualité est donc un élément déterminant. Une étude a rapporté un taux de détection des SSA de 4,6% versus 12% (OR, 0,37 ; IC à 95%, 0,15 à 0,87) pour une préparation de qualité intermédiaire contre une préparation de haute qualité[46]. La préparation à doses fractionnées améliore le score de Boston et la détection des adénomes conventionnels mais cela vaut aussi pour les SSA[47,48].

Une étude de 2017 a permis d'évaluer le taux de détection et les facteurs prédictifs des lésions festonnées dans un programme de dépistage du cancer colorectal, basés sur le test immunochimique fécal (FIT) sur un total de 72 021 coloscopies. La détection de SSA était

associée significativement au taux de coloscopies complètes (caecum atteint) (OR, 3,75 ; IC à 95%, 2,22 à 6,34) et au taux de détection des endoscopistes (OR 1,55 ; CI à 95% 1,03 à 2.35). Cette étude, n'a trouvé aucune association entre un test immunologique positif et la détection des PF[49]. Dans une autre étude multicentrique portant sur près de 8 000 coloscopies, il est rapporté qu'à partir de 6 minutes de temps de retrait du coloscope, la détection des PF augmentait pour chaque minute supplémentaire, avec un bénéfice maximal à 9 minutes (1,50, CI à 95% 1,21 à 1,85)[50] .

En conséquence, les SSA peuvent être difficilement détectés ou reséqués de façon incomplète ce qui contribue au développement des cancers d'intervalles à hauteur de 30% [51,52]. Ces données suggèrent l'importance d'une sensibilisation et d'une formation accrues des endoscopistes pour améliorer la détection de ces lésions[53].

2. Détection endoscopique des SSA :

La détection endoscopique des SSA peut être améliorée par l'utilisation des endoscopes haute définition (HD), la chromo-endoscopie vitale ou virtuelle et le respect des critères de qualité de la coloscopie. Les endoscopies HD offrent une meilleure qualité d'image et leur utilisation améliore la détection des adénomes et des lésions festonnées. Elle est recommandée par l'European Society of Gastrointestinal Endoscopy[54]. Dans une autre étude, la combinaison de la coloscopie HD avec la chromo-endoscopie (0,4% d'indigo carmin), augmentait le taux de détection global des PF (1,19 vs 0,49 par patient, p <0,001) par rapport à la coloscopie standard[55]. Les inconvénients de cette technique sont : un temps de procédure plus long et des coûts supplémentaires (ampoules d'indigo carmin). Hazewinkel et ses collaborateurs ont montré une tendance à la supériorité du NBI par rapport à la lumière blanche (LB) dans la détection des SSA, mais ces résultats n'étaient pas significatifs (p = 0.065) [56]. Les mêmes résultats ont été retrouvés dans un autre essai contrôlé randomisé sur 800 patients sans atteindre la significativité [57]. (Figure 6)

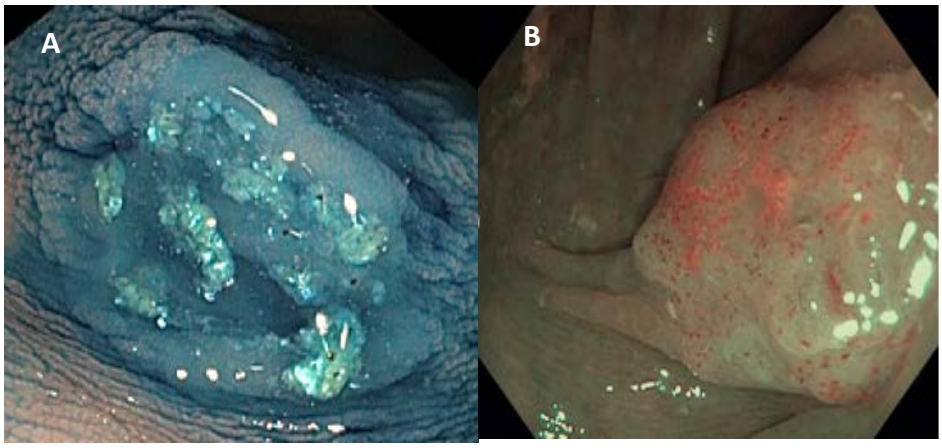


Figure 6 : Adénome festonné sessile : A) après coloration par indigo-carmin
B) aspect endoscopique avec coloration virtuelle par Narrow Band Imaging.

3. Caractéristiques endoscopiques :

Les SSA sont le plus souvent situés dans le côlon droit (70-89%) avec une taille > à 5 mm et une morphologie plane (classification de paris 0-IIa ou 0-IIb). Les limites sont irrégulières, leur aspect est flou (surface nuageuse) et environ deux tiers des SSA sont recouverts de mucus abondant ce qui agrippe des selles (Figure 6 et 7).

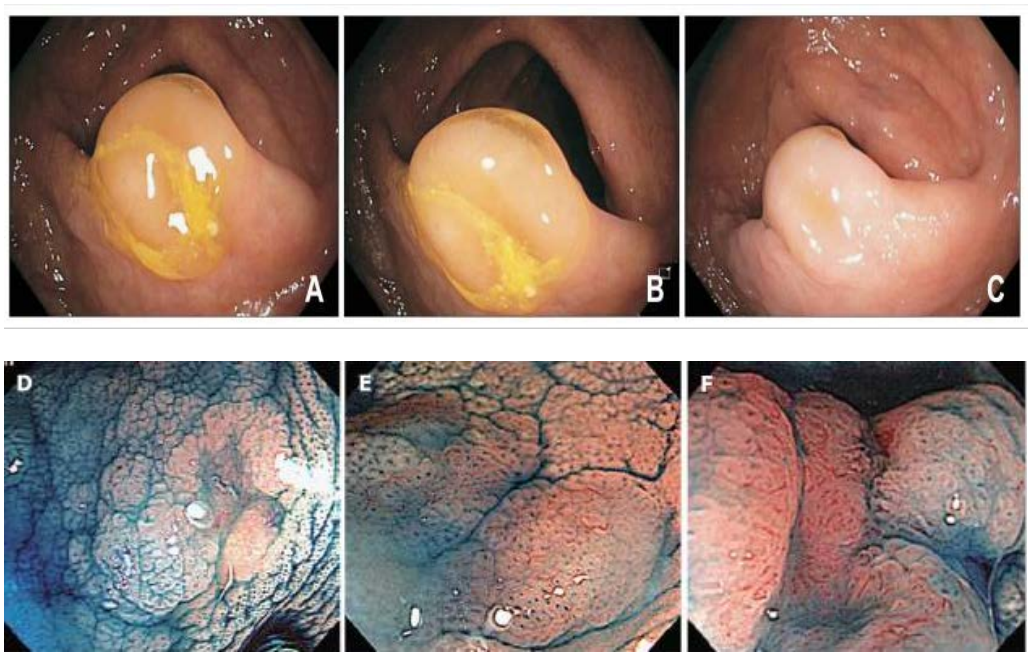
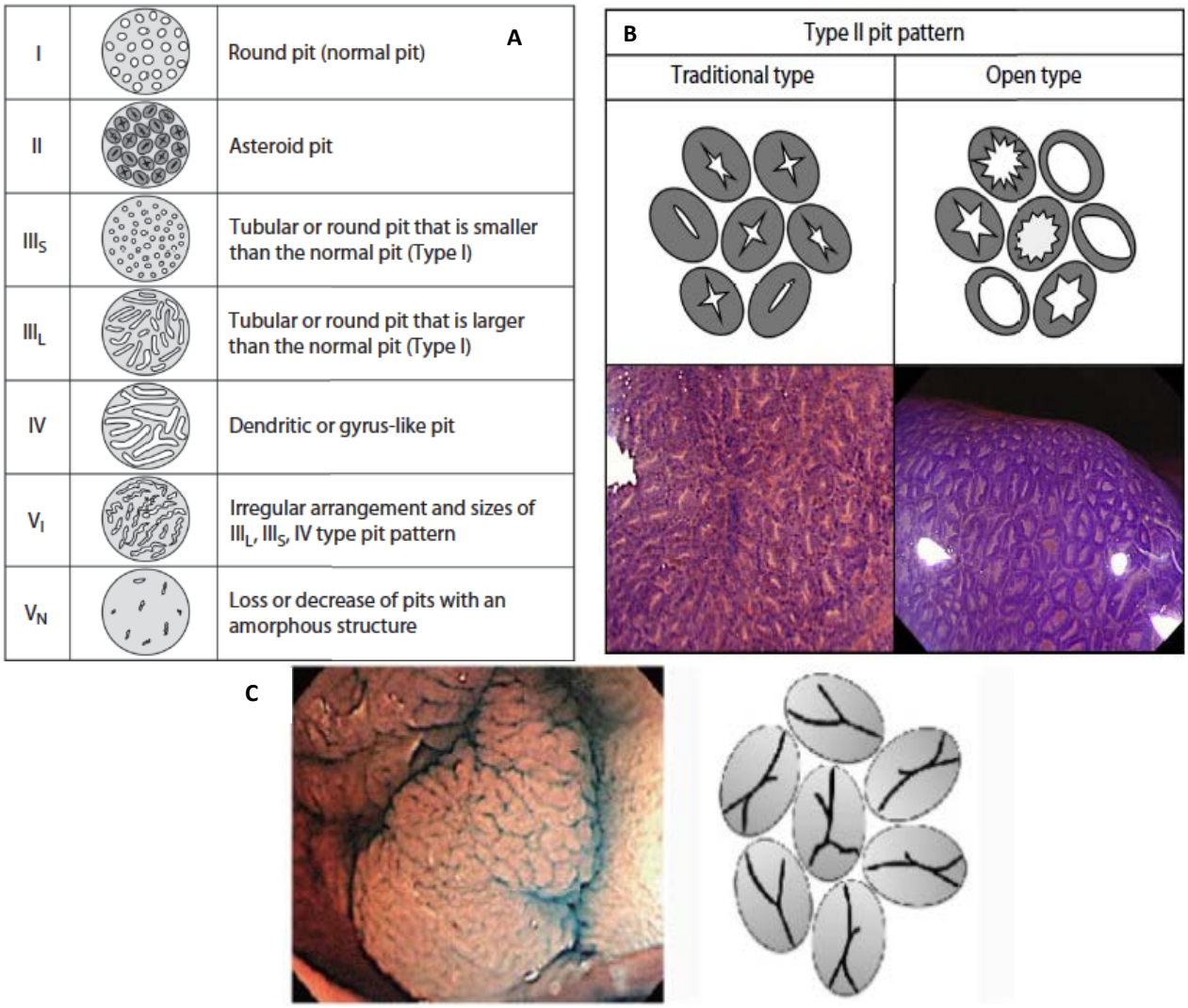


Figure 7: A et B) SSA avant et après le nettoyage du mucus. C) Aspect après nettoyage, lla lésion peut etre confondue avec un plis . D) Coloration à l'indigo carmin, type II-Long. E) Type II-Open. F) Type IV[58].

En chromo-endoscopie, les SSA ont un pit pattern de type II-O pour « Open » [59] (Figure 7 D et 8). Il correspond à l'association d'un aspect étoilé et très élargi des cryptes probablement en rapport avec un mucus abondant (Figure 8). Kimura et al.[60] ont rapporté que l'architecture de surface des lésions était effectivement largement de type II-Open, mais aussi de type II-Long (type II-L : un pit pattern de type II mais avec un aspect allongé et non dilaté des cryptes) ou type IV (Figure 7). Le type II-O était très spécifique du SSA (97%) mais peu sensible (65%).



Figue 8 : A) Représentation schématique du pit pattern des lésions colorectales. B) comparaison du type II classique et du type II-O : aspect plus élargi et plus étoilé. C) Aspect II-Long :aspect allongé[61]

En Narrow Band Imaging (NBI) , Hazewinkel et ses collaborateurs décrivent des limites floues, irrégulières, une surface nuageuse ainsi qu'un aspect translucide avec des spots foncés à l'intérieur des cryptes, caractéristiques prédictives d'adénome festonné sessile avec respectivement une sensibilité, spécificité et une exactitude de 89, 96 et 93 %, contre 75%, 79% et 77 en lumière blanche, respectivement [40].

La description des polypes HP et adénomateux a été intégrée dans la classification NICE (NBI International Colorectal Endoscopic), qui est basée sur la couleur des lésions, l'aspect des vaisseaux et le pit pattern[62]. (Figure 9)

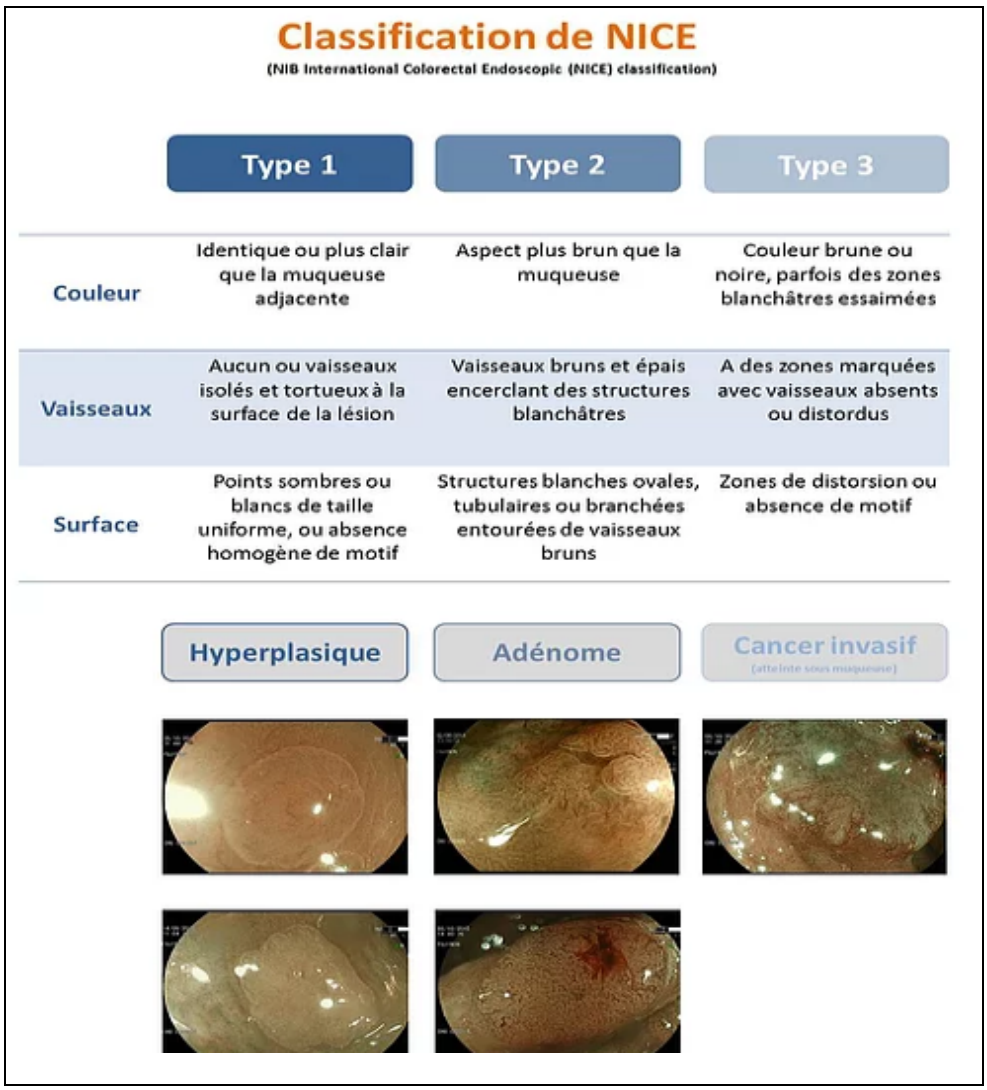


Figure 9 : NBI International Colorectal Endoscopic classification

Selon cette classification, les SSA présentent des caractéristiques à cheval entre HP et adénomes mais elle ne permet pas de discriminer HP et SSA[63]. Afin de différencier les SSA des HP et des adénomes par NBI IJspeert et al. ont développé la classification WASP (Workgroup Serrated Polyps and Polyposis) qui combine la classification de NICE aux critères endoscopiques décrits par Hazewinkel [64] (Figure 10). Dix gastro-entérologues ont classé un certain nombre de polypes en fonction de leur aspect endoscopique, avant et après un entrainement à la classification WASP (figure 10). L'exactitude du diagnostic était de 63 % (IC à 95% : 0,54 à 0,71) à l'inclusion et passait à 79% (IC à 95% : 0,72 à 0,86, p <0,001) après entraînement. Cette amélioration persiste 6 mois après l'entrainement. Ces résultats ont été confirmés dans un autre essai prospectif plus récent [65].

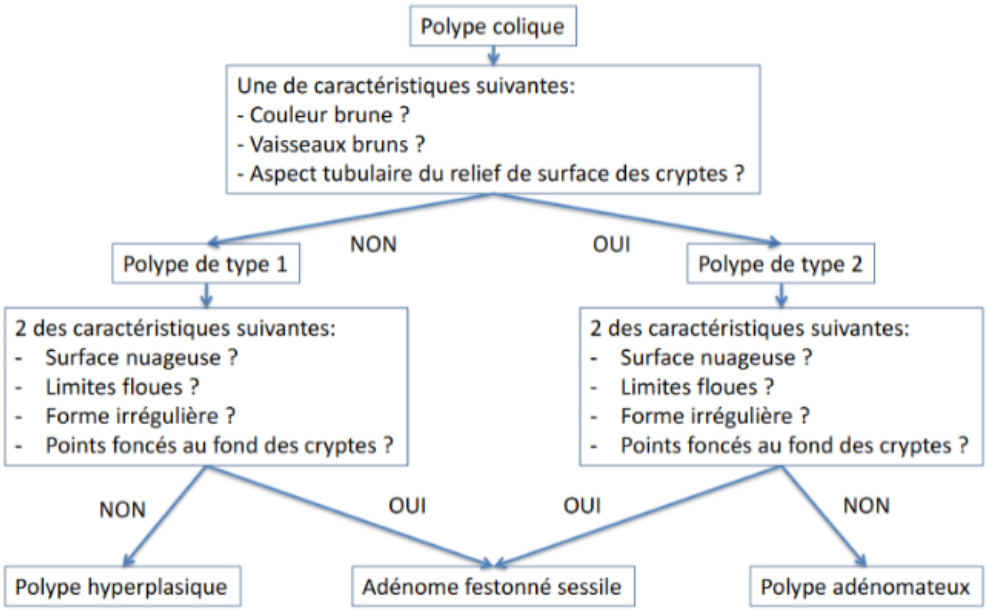


Figure 10: Classification WASP (Workgroup Serrated Polyps and Polyposis)

En EMC l'architecture des cryptes est dilatée par la présence d'une grande quantité de mucus, qui apparaît en noir. La lumière est élargie et présente une forme stellaire comme en histologie [31]. Ces résultats ont été confortés par Cholet et al. avec certain nombre de critères morphologiques propres aux SSA en EMC : un aspect cotonneux de la surface épithéliale (mucus), une surface épithéliale tachetée et des glandes difformes, de tailles inégales, aux lumières indiscernables [32]. En pratique, en endomicroscopie, il est plus facile de reconnaître un SSA qu'un HP (Figure 11).

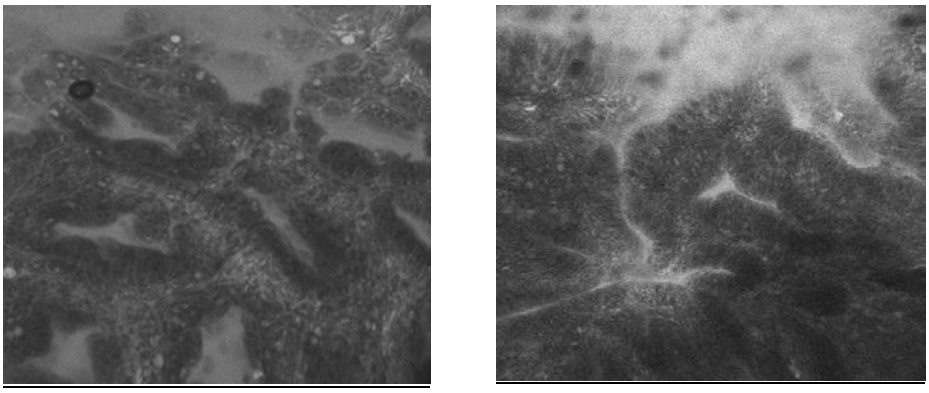


Figure 11 : Aspect des SSA en endomicroscopie confocale

4. Adénome festonné sessile et dysplasie :

Les SSA ayant une composante dysplasique (SSA-D) ou carcinomateuse (SSA-CA) sont rares avec une fréquence de 14% et 1%, respectivement [41]. En endoscopie, les SSA non dysplasique ont une apparence relativement homogène alors qu'en présence de dysplasie la surface devient irrégulière[66]. (Figure 12). De plus, il a été noté un aspect semi-pédiculé, une double élévation, une dépression centrale ou un aspect inflammatoire ont été plus fréquemment observées dans les SSA-D (17,1%, 63,4%, 9,8% et 39,0%, respectivement), que dans les SSA sans dysplasie (4,6%, 4,6%, 3,9% et 3,4%, respectivement) (Figure 13), La présence d'au moins un de ces quatre critères permettait de confirmer la présence de dysplasie avec une sensibilité de 91,7% et une spécificité de 85.3%[61].

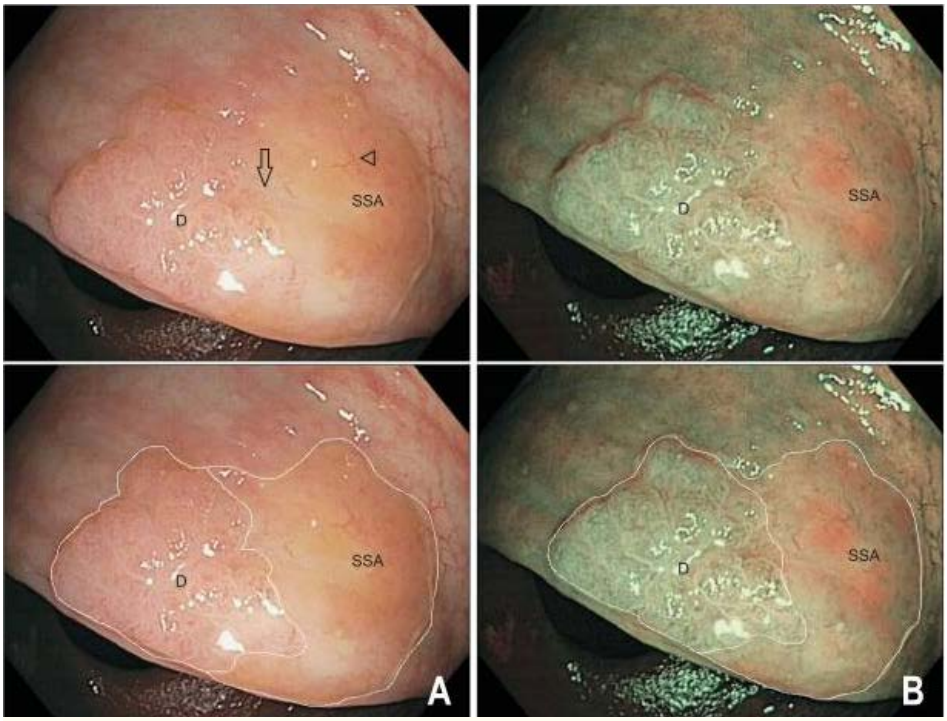


Figure 12 : SSA avec composante dysplasique (D) , en lumière blanche (A) et en NBI (B), délimitation de la zone de transition entre deux pit pattern différents[58]

Murakamie et al. a montré à partir de 462 SSA (414 SSA sans dysplasie, 41 SSA-D et 7 SSA-CA) que la progression vers la dysplasie et le cancer était corrélé à la taille des lésions [61]. Dans

une étude multicentrique prospective, il a été relevé de la dysplasie dans 32,4% des SSA réséqués par mucosectomie. En analyse multivariée les SSA-D étaient significativement associées à l'augmentation de l'âge des patients (OR, 1,69 par décennie ; IC à 95%, 0,19 à 2,40), et à la taille des lésions (OR, 1,90 pour 10 mm ; IC à 95%, 1,30 à 2,78)[67].

En chromo-endoscopie, l'ensemble des SSA sans dysplasie présentaient un type II de Kudo alors que 94% des SSA-D et SSA-CA présentaient un type II associé à un type III, IV et V_I ou V_N respectivement.

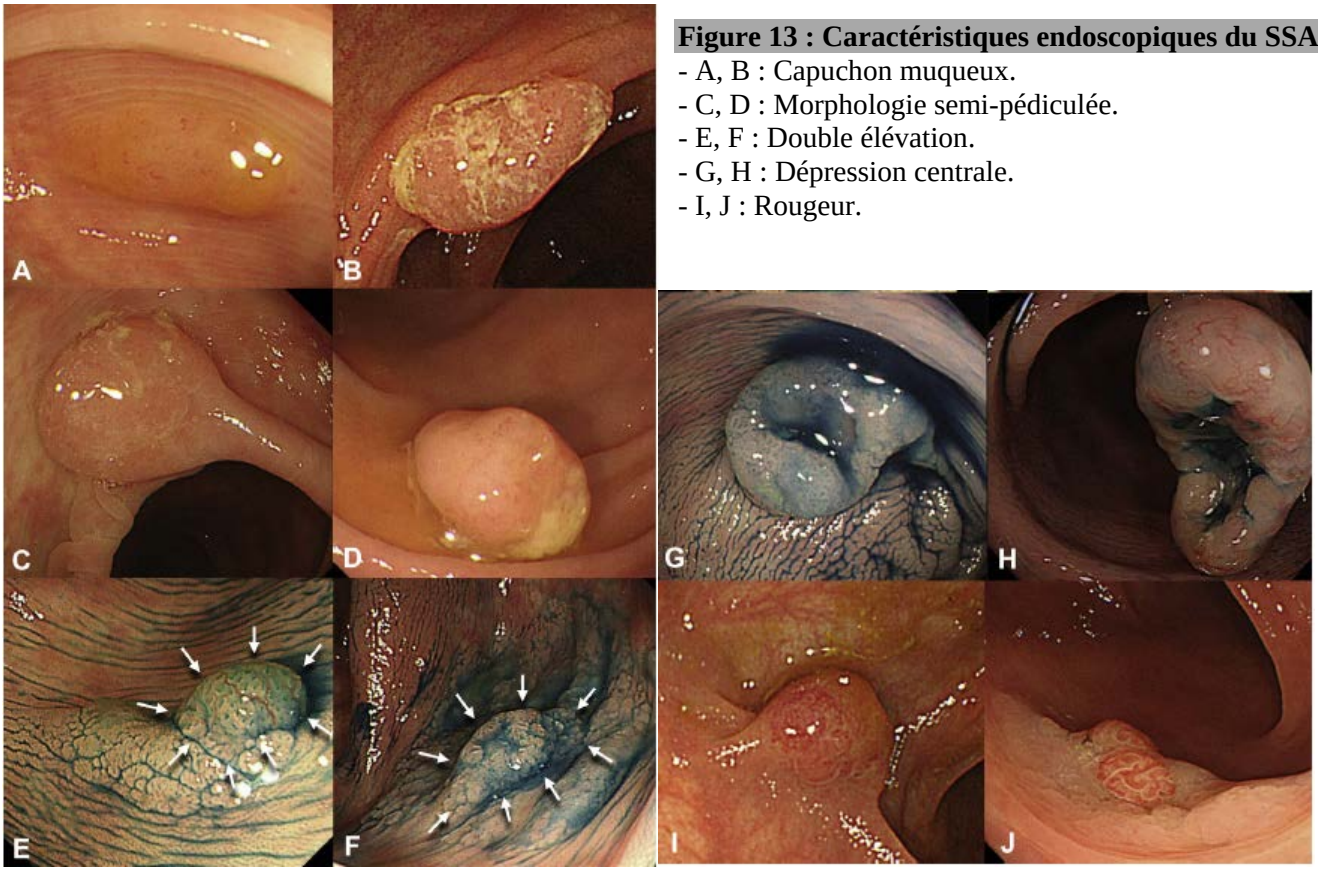


Figure 13 : Caractéristiques endoscopiques du SSA-D.
- A, B : Capuchon muqueux.
- C, D : Morphologie semi-pédiculée.
- E, F : Double élévation.
- G, H : Dépression centrale.
- I, J : Rougeur.

En NBI, la zone dysplasique est plus brune avec des vaisseaux plus larges encerclant des zones blanchâtres en accord avec un type NICE 2, alors que le profil de fond (sans dysplasie) est peu vascularisé (NICE 1)[66]. L'association de la coloscopie haute définition et du NBI permet un diagnostic endoscopique de la dysplasie avec une spécificité de 95 % (IC à 95% : 90,1% à 97,6%) et une valeur prédictive négative de 98,1% (IC à 95% : 92,6% à 99,7%)[68].

5. Caractéristiques histologiques :

Ils se distinguent histologiquement par les caractéristiques suivantes :

1) Un aspect festonné de la base des cryptes, plus atténué à la surface, 2) une horizontalisation et une dilatation des cryptes avec plus de cryptes en branchement collatéral (Ramification horizontale) donnant un aspect en « botte » ou en « L » avec un nombre plus important de cellules caliciformes matures à leur base, 3) une augmentation du ratio épithélium-stroma > 50 % et la présence de mitoses à la surface des cryptes, 4) des atypies cellulaires telles qu'un noyau élargi et une surproduction de mucine, ou des cellules caliciformes dystrophiques, ainsi qu'une absence de cellules neuroendocrines. (Figure 14)

Un consensus suggère qu'un diagnostic de SSA peut être porté si au moins 2 des 4 critères sont présents sur au moins 2 cryptes distantes l'une de l'autre. Ces critères ont été validés dans une étude ayant regroupé plusieurs anatomo-pathologistes avec une bonne concordance inter-observateurs[69].

Dans les SSA, le Ki67 (marqueur des cellules en prolifération), est positif dans des cellules pouvant se trouver n'importe où dans la crypte, de la base à la surface ce qui traduit la destruction de la compartimentalisation de la crypte[3].

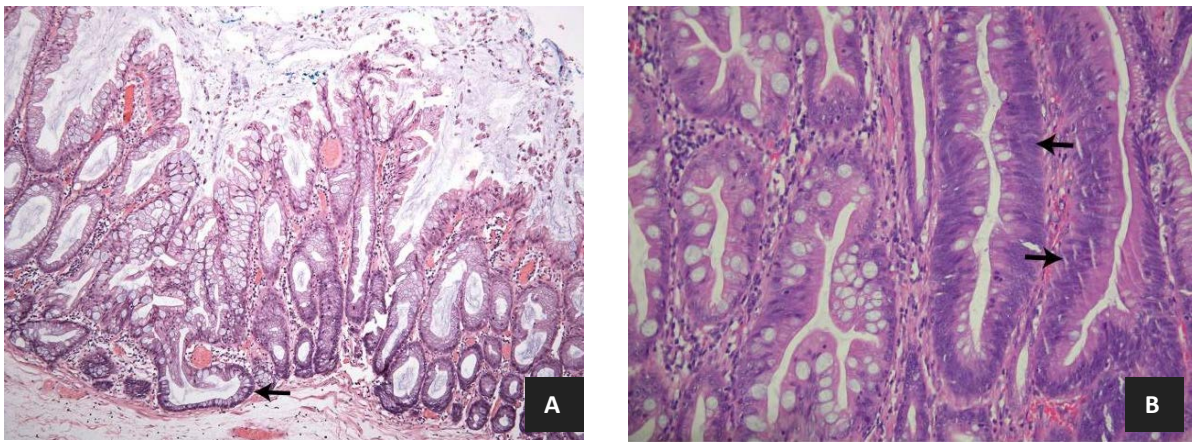


Figure 14 : Histologie SSA, les cryptes sont dilatées, certaines font une invagination horizontale le long de la musculeuse (flèche). Les cellules caliciformes sont dystrophiques et présentes sur toute la hauteur des cryptes. (B) SSA avec dysplasie cytologique (flèches). La partie du polype sans dysplasie cytologique à gauche montre des cellules avec des noyaux uniformes.[34]

Histologiquement, les SSA présentant une dysplasie ont une première zone avec une histologie SSA typique, puis une transition brutale vers une zone cytologiquement dysplasique (Figure 14). Ces zones sont caractérisées par la présence de cellules allongées, présentant des noyaux pseudostratifiés et hyperchromatiques, un cytoplasme amphophile et une augmentation des mitoses. Cet aspect est semblable à celui de la dysplasie dans les adénomes conventionnels. Toutefois, bien que peu étudiée, une autre forme de « dysplasie » a été décrite. Cette «dysplasie dentelée» présente une prolifération de cellules atypiques de forme plus cuboïde, un cytoplasme éosinophile, des noyaux ronds élargis et une augmentation des mitoses [34].

V. Adénomes festonné traditionnels

1. Epidémiologie

Ils représentent environ 2,3 à 6% des polypes festonnés, soit 0,65 et 1,9 % de l'ensemble des polypes[70] et sont plus fréquents en Asie, surtout en Corée[15,71]. Ils sont plus fréquents dans le côlon distal (60 %) et chez les personnes dont l'âge moyen est voisin de 60 ans sans différence de sexe[28]. Microscopiquement, ils présentent de la dysplasie dans 37 % des cas, et sont associés à un carcinome in situ dans 11 % des cas.

2. Caractéristiques endoscopiques

Les TSA sont souvent sessiles et leur taille moyenne varie entre 9 et 14 mm[70]. En chromo-endoscopie, ils associent un type II avec un type IIIs ou III$_l$ et une surface un peu granitée ou lobulée probablement lié à la présence de dysplasie (figure 15). Les TSA sont souvent hyperhémiés. Certains TSA présentent une double élévation fortement saillante, en forme de pomme de pin ou en forme de corail. Dans l'étude d'Ishigooka, 76,9% (30/39) des lésions avec un pit pattern de type IV$_S$ étaient des TSA avec une sensibilité de 96,7% et une spécificité de 88,9%.[59]. Dans la littérature, il y a peu de description de ces polypes en endoscopie et elles varient d'une étude à une autre ce qui reflète bien la difficulté à les identifier. Cependant, les cryptes semblent tubulaires avec une lumière dilatée et une forme stellaire, comme dans les adénomes avec une dysplasie de bas grade. (Figure 15)

Figure 15 : Aspect en chromoendoscopie d'un TSA, les flèches montrent un pit pattern de type II bordant le TSA qui lui a un type IV (étoile).

3. Caractéristiques histologiques

Les TSA présentent souvent une configuration tubulo-villeuse ou villeuse complexe et déformée (TSA filiformes) [34]. Ils présentent des cryptes festonnées perpendiculaires à l'axe villositaire, par bourgeonnement epithelial. Ces cryptes ectopiques, dont la base n'est plus au contact de la muscularis mucosae sont l'élément essentiel du diagnostic histologique, ce qui permet de les distinguer des adénomes festonnés sessiles (Figure 16). Leurs cellules sont caractérisées par un cytoplasme abondant éosinophile et un noyau allongé basal ou central. L'épithélium est généralement pseudo-stratifié, mais avec une activité proliférative faible.

Les TSA dysplasiques peuvent présenter soit une dysplasie conventionnelle de type adénomateuse (bas et haut grade) ou une dysplasie dentelée [72]. Les cryptes sont plus festonnées et déformées à leur partie luminale. Dans leur étude ayant inclu 60 TSA avec dysplasie, Tsai et al., ont décrit de la dysplasie conventionnelle adénomateuse et de la dysplasie dentelée dans 47 et 27% des cas, respectivement [73]. La transformation carcinomateuse des TSA peut passer par deux voies différentes.

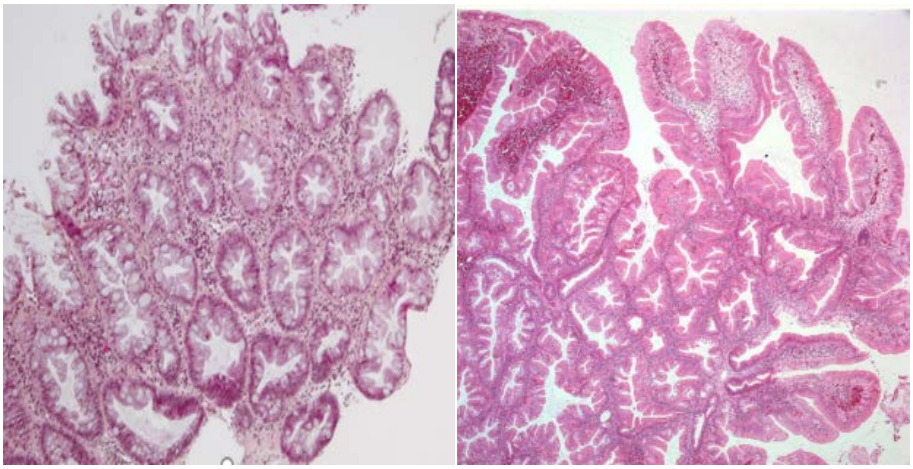


Figure 16 : TSA villiformes, des cellules hypereosinophiles et de multiples cryptes ectopiques.[72]

VI. Lésions festonnées et Carcinogénèse

1. Epidémiologie

On a longtemps considéré que les CCR sporadiques dérivaient des polypes adénomateux, via la voie APC (Adenomatous Polyposis Coli). Nous savons aujourd'hui que la voie des lésions festonnées représente 20 à 30% des CCR[74], d'où l'importance de les détecter.

Les carcinomes de type festonné ont été décrits pour la première fois par Jass et Smith à partir de pièces opératoires de colectomie[6]. Les patients présentant au moins un polype festonné proximal étaient plus susceptibles que les autres d'avoir un CCR (17,3% vs 10,0%), en particulier si la taille du PF était supra-centimétrique (OR, 3,14 ; IC à 95% [1,59 à 6.20]) (Figure 17). De plus, plusieurs études ont mis en avant le fait que la présence d'un PF à la première coloscopie conférerait un risque plus élevé de cancer d'intervalle[17,75,76]. Une méta-analyse portant sur 34 084 patients a montré que la présence de PF était associée à un risque deux fois plus élevé de néoplasie synchrone (OR 2,05 ; IC à 95%[1,38-3,04])[77]. Le risque de CCR chez les patients porteurs de SSA était particulièrement élevé chez les femmes et les patients ayant un SSA du colon droit dysplasique, ainsi que les patients ayant un TSA (OR à 4,84)[78]. Dans une autre étude les SSA-CA présentait des potentiels plus élevés d'invasion lymphatique et de métastases ganglionnaires que les CCR issus d'adénomes [79].

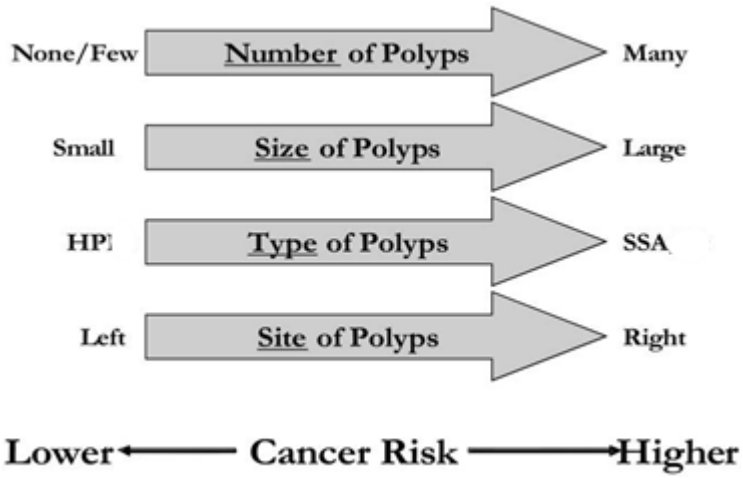


Figure 17 : Le risque de développer un CCR par la voie festonnée augmente avec le nombre, la taille, le type et à la distribution anatomique des polypes [34]

2. Voie de la carcinogénèse des polypes festonnés

Une grande partie des carcinomes colorectaux se développent à partir d'adénomes conventionnels par une voie caractérisée par l'instabilité chromosomique (CIN) associée à des mutations des gènes APC, p53 et KRAS. La mutation $BRAF^{V600E}$ est détectée dans environ 8% des CCR mais rarement présente dans les adénomes quel que soit leur grade de dysplasie. Elle entraine l'activation de la voie de signalisation MAPK (Mitogène Activation Protéine Kinase) qui favorise la prolifération et la survie des cellules [80].

L'autre voie majeure de la carcinogénèse est l'instabilité des microsatellites (MSI) liée à un déficit de réparation des mésappariements de l'ADN (MMR), détectée dans environ 15% des CCR. Cette instabilité résulte de l'inactivation épigénétique du gène MLH1, par hyperméthylation des îlots CpG (CIMP) sur ses régions promotrices, dans lesquels une cytosine (C) est suivie par un nucléotide guanine (G) lié par une liaison phospho-diester (CpG)[81,82]. Le statut CIMP d'une lésion peut être déterminé par l'évaluation d'un panel de 5 ou 6 gènes MMR (MLH1, MSH2 et MSH6 responsables de la majorité des mutations, mais aussi PMS2, PMS1 , MLH3 et EOX1), l'hyperméthylation d'au moins 3 gènes est considérée comme un haut niveau d'hyperméthylation des îlots du promoteur (CIMP-high) [83]. (Figure 18). Les mutations responsables des MSI sont le plus souvent sporadiques, mais dans certain cas la mutation BRAF via le répresseur transcriptionel MAFG peut provoquer l'hyperméthylation du gène MLH1 et à un statut CIMP-H[84] et MSI+. La voie CIMP-high (CIMP-H) concerne 30% des CCR. Près de 90% des CCR CIMP-H présentent une mutation BRAF ou KRAS[85,86]. Les caractéristiques cliniques des CCR CIMP-high comprennent un âge avancé, un sexe féminin et une localisation proximale de la tumeur[87].

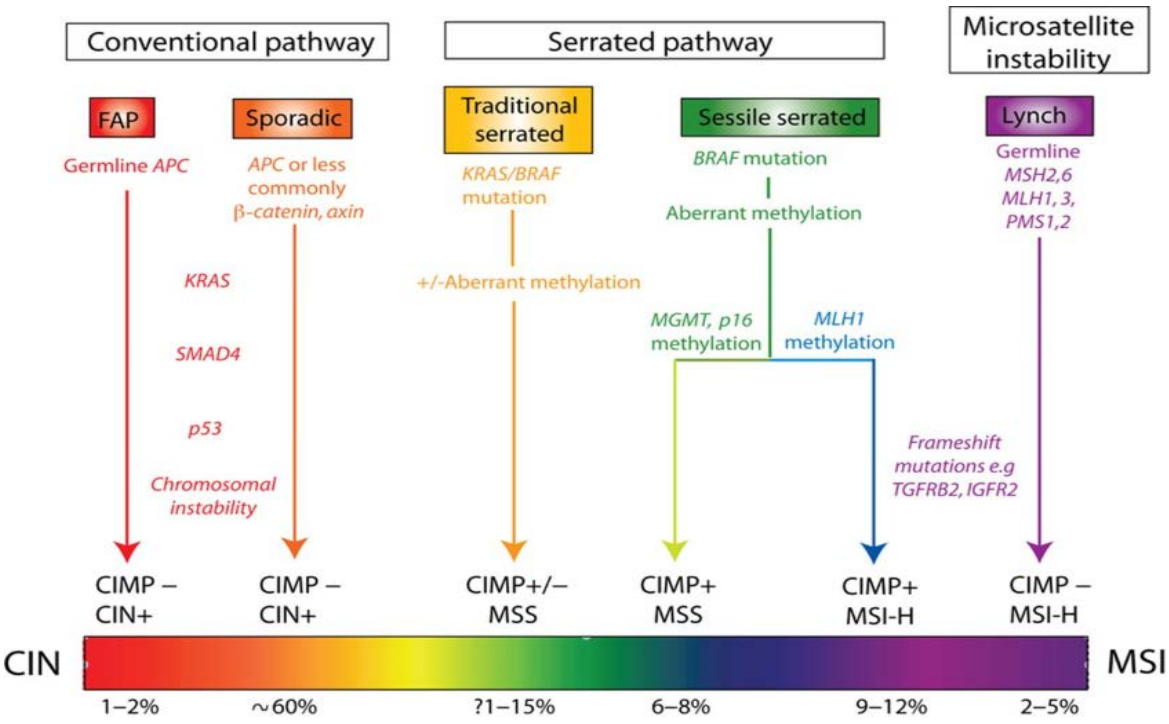


Figure 18 : Les différentes voies de la carcinogénèse colorectale

Les altérations moléculaires observées dans la voie des lésions festonnées incluent principalement les mutations de $BRAF^{V600E}$ et KRAS (codon 12 et 13) pouvant être associées aux MSI et CIMP et modifiant les gènes impliqués dans l'oncogenèse tels que p16, MGMT « MethylGuanine DNA Methyltransferase ») ou MLH1. Leur prévalence varie en fonction du type de polype festonné, ainsi se détache la voie des SSA de celle des TSA.

Dans une méta-analyse de 2014, il est rapporté que les mutations KRAS sont présentes dans 0% à 73% de tous les PF, 6% à 73% des HP, 7% à 25% des SSA et 0% à 28% des TSA. En ce qui concerne les mutations de BRAF, elles sont rapportées dans 0% à 88% des HP, 32% à 82,9% des SSA et dans 60% à 76% des TSA [88]. Spring et al ont rapporté que les mutations $BRAF^{V600E}$ étaient rares dans les adénomes (0,4%) mais fréquentes dans les SSA (78%), les TSA (66%), et les HPMV (70%). Quant aux mutations KRAS, elles étaient significativement associées aux HPCC (50%) et aux adénomes (60%) [80].

L'événement moléculaire initiale de la carcinogénèse des SSA serait la mutation de BRAF, suivie par le statut CIMP[89]. Le statut CIMP favoriserait la transition des HPMV en SSA et

l'hyperméthylation de *MLH1* permettrait le développement d'une dysplasie au sein d'une lésion de type SSA qui se transformerait en cancer [34,72]. (Figure 19). Plus rarement le statut CIMP-H résulte de l'inactivation du gène MGMT par la mutation BRAF, dans ce cas il n'y a pas d'instabilité microsatellite (Profil MSS).

Les TSA peuvent être porteurs de mutations KRAS ou BRAF et seraient affiliés à une CIMP-low et MSS par l'inactivation du gène MGMT. Il faut noter que ce profil est commun à celui des HPCC ce qui évoque une filiation entre les deux types de lésions [34,84].

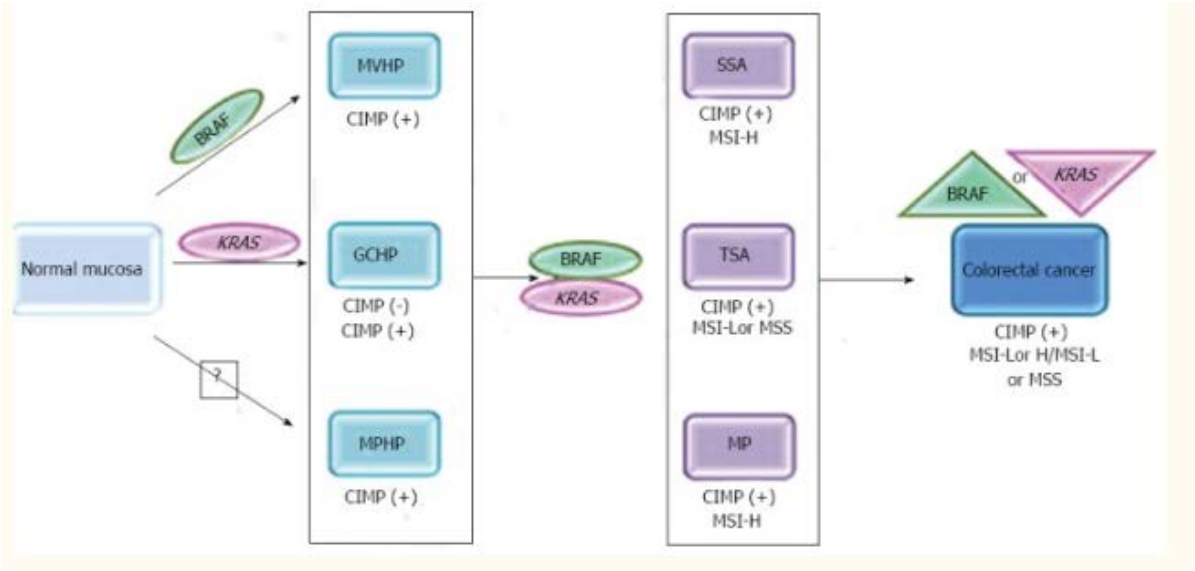


Figure 19 : Voie de la cancérogénèse des polypes festonnés

MVHP: HP microvésiculaires (HPMV) ; GCHP: PH à cellules caliciformes (HPCC), MPHP (HPPC): HP pauvre en mucine. MP: polype mixte; MSI-H: instabilité élevée des microsatellites

C : Les maladies inflammatoires de l'intestin

I. Introduction :

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin regroupent 2 entités : la maladie de Crohn (MC) et la Rectocolite Hémorragique (RCH). Il s'agit d'une inflammation entrainant la destruction de la muqueuse colique et rectale pour la RCH et pouvant atteindre l'ensemble du tractus digestif pour la MC. Ce sont des maladies multifactorielles et bien que des progrès aient été faits, en particulier dans le domaine génétique et dans la compréhension de leur physiopathologie, leur étiologie n'est pas encore clairement établie.

La prévalence des MICI est plus élevée dans le Nord (Europe et Amérique du Nord : gradient Nord/Sud), ainsi que les pays industrialisés, mais il existe actuellement une augmentation dans les pays en voie de développement [90]. L'incidence de la MC en Europe varie de 2 à 9/100 000 habitants et celle de la RCH de 4 à 16/ 100 000 habitants soit de 10 000 à 44 000 cas de MC et de 20 000 à 80 000 nouveaux cas de RCH. En France, l'incidence de la maladie de Crohn, en augmentation ces dernières années, est de 5/100 000 habitants. Celle de la RCH est comparable, mais en diminution. Il s'agit d'une maladie chronique dont le pic d'incidence se situe entre 20 et 30 ans pour la MC avec une prédominance féminine (environ 30%) et entre 30 et 40 ans pour la RCH avec un deuxième pic à 60 ans[91,92].

Le diagnostic initial des MICI repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques, radiologiques et histologiques. L'iléo-coloscopie a un rôle déterminant dans le diagnostic positif des MICI, en appréciant la topographie, l'intensité de l'inflammation en la gradant endoscopiquement et via l'analyse histologique à partir de la réalisation des biopsies. Elle permet ainsi de guider la thérapeutique mais également de dépister les lésions pré-néoplasiques.

II. Caractéristiques des MICI :

1. Dysplasie et MICI

Comme dans le cancer colorectal sporadique, la carcinogénèse colique sur MICI débute par de la dysplasie. Cette dysplasie peut se localiser au niveau de lésions circonscrites comme dans le cancer sporadique mais aussi en muqueuse plane ce qui en fait sa caractéristique. On distingue ainsi différents types de dysplasie :

- Les ALM (adenoma-like mass) ou ALRL « adénoma-like raised lésions » qui sont des adénomes ou des lésions festonnées localisés au niveau de segments atteints par l'inflammation et ayant le même aspect que les adénomes sporadiques. A ce titre, ils sont accessibles à un traitement endoscopique. Elles présentent un pit pattern III, IV ou V de la classification de Kudo bien délimitées, sessiles, pédiculées ou plans et accessibles à un traitement endoscopique [93]. (Figure 20)

- Les DALM (dysplasia associated lesion or mass) ou NALRL « non-adenoma-like raised lesions » qui sont des lésions visibles au sein de la zone inflammatoire. Elles peuvent être décrites comme des lésions sessiles ou planes surélevées, mal délimitées ou plaques « veloutées » ou pseudo-villeuse, nodulaires ou sténosantes Il est rapporté qu'en cas de DALM, un cancer est présent sur la pièce de colectomie chez 43 % des patients, quel que soit le grade de la dysplasie[94]. Il s'agit alors d'une indication de colectomie. (Figure 20)

- La dysplasie en muqueuse plane (DMP) qui correspond à de la dysplasie sans lésion individualisée, détectée sur des biopsies systématiques. Lorsqu'une DHG (dysplasie de haut grade) en muqueuse plane est retrouvée sur une pièce de colectomie, un cancer est présent dans 42 à 67 % et dans moins de 20 % des cas si c'est de la DBG (dysplasie de bas grade) [94].

- Les adénomes ou festonnés sporadiques qui surviennent en dehors des segments macroscopiquement ou histologiquement inflammatoires et peuvent être réséqués endoscopiquement.

- Les pseudo-polypes inflammatoires qui sont séquellaires d'une inflammation importante. Les lésions sont souvent sessiles ou pédiculées et ne sont pas systématiquement réséqués sauf si d'aspect inhabituel (ulcérés, poly-lobés…) car elles peuvent contenir de la dysplasie. (Figure 20)

Quel que soit son aspect macroscopique, la dysplasie évolue de la dysplasie bas grade au haut grade puis au cancer[93]

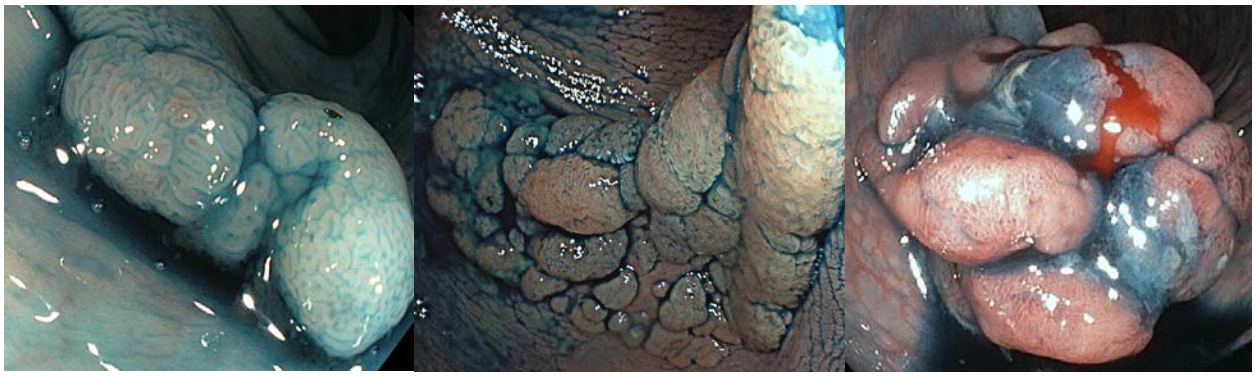


Figure 20 : à droite: ALM (Adenoma-loke mass), au centre : DALM (Dysplasia associated lesion or mass) et à gauche : Pseu-dopolype inflammatoire d'aspect polylobé et ulcéré

2. Cancer colorectal et MICI :

Si on compare les cancers sporadiques aux cancers sur MICI, on note que même si les mêmes gènes sont altérés dans les 2 types de cancers, la fréquence de ces altérations est souvent différente tout comme leur apparition précoce ou tardif dans la cancérogénèse colique. Toutes ces données suggèrent des mécanismes distincts. Par exemple, p53 est muté tardivement dans les cancers sporadiques ce qui n'est pas le cas dans les cancers sur MICI, inversement la mutation APC est un phénomène précoce sur cancer sporadique et tardif sur MICI [95] (Figure 21). L'instabilité microsatellite est impliqué dans 10 à 15% des cancers sporadiques qui sont souvent mucineux comme dans les MICI. Toutefois dans les MICI, cette instabilité n'est pas dû à une mutation des gènes de réparation de l'ADN comme dans le syndrome de Lynch. Elle serait liée à une saturation des mécanismes de réparation de l'ADN face aux lésions de l'ADN secondaires à l'inflammation [96].

Dans une étude récente, Yaeger et al. [97]ont analysé plus de 300 gènes à partir de 47 cancer sur MICI (29 RCH et 18 MC). Ils ont montré que les altérations génomiques les plus fréquentes par rapport aux cancers sporadiques impliquaient des gènes tels que p53, IDH1 et MYC et de façon moins fréquente les mutations APC. Ainsi, ils notaient une altération des gènes p53 dans 89% des cas, APC dans 21%, KRAS dans 40%, MYC dans 26%, GNAS dans 13% et IDH dans 11% des cas. L'activation de la voie KRAS était commune dans les cancers sur MICI que ce soit pour les MC que pour les RCH. La voie TGF béta et MYC était altérée dans la moitié des cas.

L'aneuploïdie, la mutation ou perte d'hétérozygotie de p53, l'instabilité microsatellite et chromosomique ont été proposées en complément de la recherche de dysplasie mais en pratique clinique toutes ces données ne sont pas applicables. Il est donc important de continuer à travailler sur le sujet en corrélant nos données endoscopiques à l'analyse génétique.

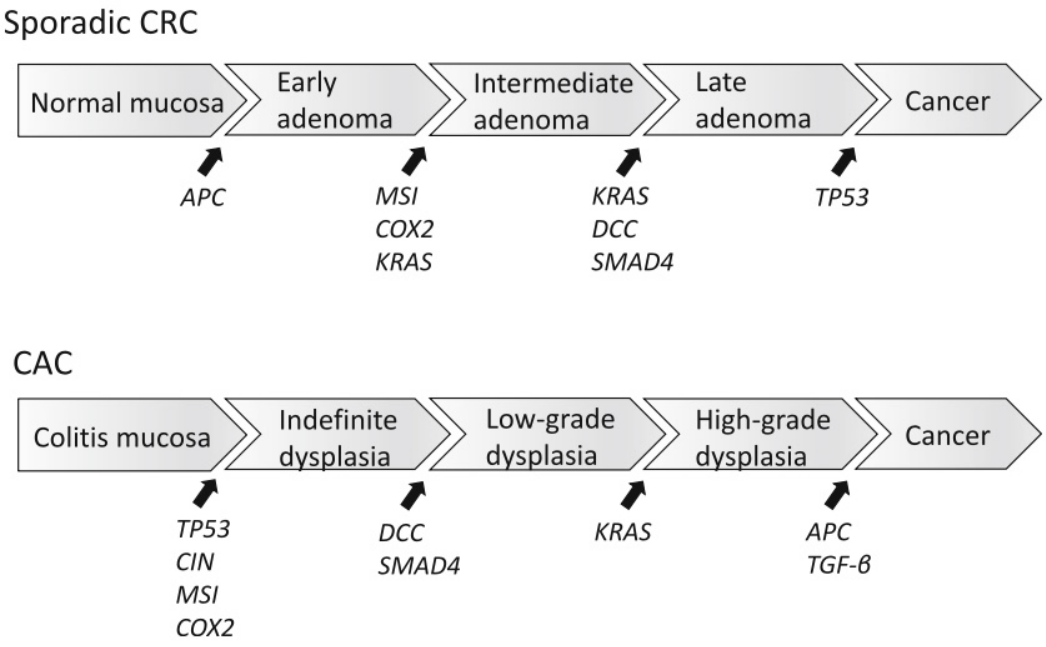


Figure 21 : les voies de la carcinogénèse dans le cancer sporadique et dans le cancer sur MICI

3. Dépistage endoscopique

Une étude rétrospective a montré que les patients atteints de RCH participant à un programme de dépistage endoscopique avaient une survie à 5 ans (77 % versus 36 %)supérieure à ceux n'y participant pas du fait d'une proportion plus importante de CCR détectés à un stade précoce (80 vs 41 %) [98]. Plusieurs facteurs de risque de CCR ont été identifiés. Ces facteurs influencent la stratégie de dépistage et de surveillance Le risque de CCR au cours des MICI est d'autant plus élevé qu'il existe une pancolite et que la durée d'évolution est élevée (à partir de 8 à 10 ans d'évolution le risque augmente de 0.5 à 1% par an. La sévérité de l'inflammation rentre aussi en compte, incitant d'une part au contrôle de la maladie et d'autre part à la chimio-prévention par 5-aminosalicylés, comme préconisé par plusieurs travaux afin de réduire le risque de CCR. La présence de pseudo-polypes (discutée car facteur confondant avec l'atteinte inflammatoire) et l'existence de sténoses sont également pris en compte. Deux à 5 % des RCH sont associées à une cholangite sclérosante primitive (CSP), ce qui augmente leur risque à 9% à 10 ans et à 50% après 25 ans d'évolution. Ce sur-risque ne disparait pas après transplantation hépatique. Enfin, la présence d'antécédents personnels et/ou familiaux de CCR augmente aussi le risque de CCR.

Sur la base des facteurs de risque connus l' ECCO[99] et la SFED[93] ont proposées une stratégie de surveillance :

Premièrement, réaliser une coloscopie initiale de dépistage, avec des biopsies séparées sur les différents segments coliques, pour tout patient atteint d'une RCH ou MC colique évoluant depuis plus de 6 à 8 ans. Il faut aussi déterminer l'atteinte inflammatoire macroscopique et microscopique de la MICI afin d'adapter la surveillance (à partir de 8 ans pour les pancolites et à partir de 15 ans pour les colites gauches).

Puis établir un calendrier de dépistage de la dysplasie colique : En déterminant le niveau de risque individuel :

- Association à une CSP
- Antécédent personnel de dysplasie colique
- Antécédent familial de CCR au 1er degré avant 50 ans
- Etendue de l'inflammation
- Persistance d'une activité inflammatoire malgré les traitements
- Présence de pseudo-polypes ou sténoses

Le rythme de surveillance est déterminé en fonction du nombre de facteurs de risque. En cas de risque élevé (3 ou 4 facteurs), il est recommandé de réaliser une coloscopie tous les 1 à 2 ans et tous les 3 à 4 ans si le risque est modéré (1 ou 2 facteurs de risque cumulés). Par contre en cas de CSP, il est recommandé de réaliser une coloscopie annuelle

Les modalités optimales pour une coloscopie de dépistage au cours des MICI sont les suivantes :

- Maladie quiescente
- Préparation colique optimale (Score de Boston > 7)
- Utilisation d'endoscope à haute définition de préférence
- Etude méticuleuse de l'ensemble de la surface muqueuse, notamment au retrait (temps d'inspection minimum de 6 minutes)
- Chromo-endoscopie pancolique à l'indigo carmin (0,25%)
- Au moins 4 biopsies sur chaque quadrant tous les 10 cm dans des pots séparés, en l'absence de chromo-endoscopie.

La place des biopsies étagées est controversée car présentent une faible rentabilité dans le dépistage de la dysplasie variant entre 1 et 3 % versus 12.4 et 15.4% en CE [100] ; soit 8,9 fois plus élevée (IC à 95%: 3,4% à 23%) lors de l'utilisation de la CE[101]. Le consensus européen ECCO recommande de réaliser une CE avec uniquement des biopsies ciblées comme procédure de choix pour des « endoscopistes suffisamment entraînés », sous-entendant qu'en cas d'absence d'anomalie aucune biopsie ne serait réalisée.

Dans une étude multicentrique sur une cohorte de 1000 patients (495 RCH, 505 MC), le GETAID a montré que 20% de la dysplasie était détectée par les biopsies systématiques chez 94 patients, ce qui équivalait à un rendement faible de 0.2% si on le rapportait au nombre total de biopsies mais de 12,8% si on se reportait au nombre total de patients présentant de la

dysplasie[102]. Cette étude conclut qu'en dépit de leur faible rendement, des biopsies étagées doivent être réalisées en association avec la CE chez les patients atteints de MICI présentant des facteurs de risque comme des antécédents personnels de dysplasie, une CSP ou un côlon tubulisé. Ainsi, il est actuellement recommandé de faire des biopsies systématiques pour évaluer l'étendue et l'activité de la maladie, en présence ou non de lésions [99].

V. MICI et Polypes festonnés :

Beaucoup d'études ont décrit les caractéristiques endoscopiques épidémiologiques et moléculaires des PF dans la population générale, cependant, peu de données existent concernant les MICI et sur le rôle de cette voie dans la carcinogénèse colique. Rubio et al[103] ont été les premiers à relever l'implication de la voie des festonnées dans la cancérogénèse chez les patients porteurs de MICI. Ils ont noté que 29% des colectomies chez les patients atteints de CCR sur MICI présentaient un aspect festonné contre 3% des cas témoins (CCR sporadique). Kilgore et al[8] définissaient une muqueuse hyperplasique-Like (ou serrated epithelial change, SEC) comme étant des lésions planes étendues avec une architecture identique à celle retrouvée dans les polypes hyperplasiques composés de cellules avec beaucoup de mucus dans le cytoplasme et un noyau basal. Ils ont ainsi mis en évidence un taux significativement plus élevé de SEC dans le groupe CCR (33% vs 10%, P = 0,03) à la fois au niveau de la muqueuse adjacente à l'adénocarcinome mais aussi à distance à partir de 60 pièces de colectomies de patients MICI (30 patients avec CCR et 30 sans CCR). Contrairement aux polypes hyperplasiques, les cryptes de la SEC perdent leur orientation vers la lumière et ne sont plus perpendiculaires à la muscularis mucosae. L'aspect dentelé et les cellules caliciformes s'étendent à la base des cryptes avec parfois un cytoplasme éosinophile. La maturation cellulaire en surface est normale et il n'y a pas d'anomalie nucléaire [8,104]. (Tableau 2)

Ainsi, il était décrit des lésions festonnées comme dans la population générale à type de SSA et une muqueuse hyperplasique-Like propre aux MICI. La place du SEC dans les MICI n'est pas connue. Plusieurs études suggèrent que la découverte de SEC chez les patients atteints de MICI pourrait être associée à un risque de CCR plus élevé [8,105,106].

Tableau 2 :Critères histologique selon Parian et al.

Caractéristique	SEC	HP	SSA	Dysplasie
Maturation en surface	+	+	+	-
Architecture des crypte	Déformation certaines cryptes n'atteignent pas la MM	Intacte cryptes sont droites atteignent MM	Déformées En forme de "L" avec des invaginations atteignant la MM	Altération légère à marquée *
Cytologie	Aspect dentelé à la base, Cytoplasme micro-vésiculaire, Pas d'anomalie nucléaire	Aspect dentelé en surface, cytoplasme désorganisé avec micro-vésicules en surface	Aspect dentelé à la base et à la surface. Noyaux mono-couches à la base cytoplasme désorganisé	Atypie légère à sévère Noyaux hyper-chromatiques élargis Perte de polarité nucléaire

SEC : serrated epithelial change ; HP, Hyperplasique polype ; SSA, sessile serrated adenoma ; Dysplasie de haut ou de bas grade, MM : muscularis mucosae

* : Altération architecturale légère : perte du parallélisme des cryptes.
** : Altération architecturale marquée: glandes très encombrées, dilatation et fusion des cryptes avec nécrose luminale

1. Adénomes festonnées sessiles

Dans la littérature, on note une prévalence des SSA variant entre 6 et 17% chez les patients MICI. Ils se situent majoritairement dans le colon droit (entre 68 et 79 %) avec une taille moyenne variant entre 6 et 10 mm. Parmi les facteurs de risque, l'ancienneté de la maladie allant de 15 à 17 ans] était rapportée [10,12]. Dans une troisième étude, Ko et ses collaborateurs ont étudié les PF chez les MICI lors de coloscopies de dépistage [12]. Les HP et les SSA-D étaient plus susceptibles d'être du côté gauche et étaient détectés plus souvent chez les hommes. En revanche, les SSA sans dysplasie se localisaient préférentiellement dans le colon droit avec une prédominance féminine. En 2014, Iacucci et al[107] se sont intéressés aux caractéristiques endoscopiques des SSA (14 lésions) chez 87 patients MICI. Ils rapportaient majoritairement un aspect IIb selon la classification de Paris dans 86% des polypes, un Kudo II-O ou II dans 86% des cas et une taille > 6 mm dans 78% des cas avec un aspect flou à limites irrégulières et recouverts de mucus. Ces caractéristiques avaient une sensibilité, une spécificité, une VPP et une VPN de 92%, 98%, 86,7% et 96 % pour prédire un diagnostic histologique de SSA,

respectivement. Il semblerait donc que l'aspect endoscopique SSA chez les MICI soit proche de celui des SSA de la population générale avec toutefois un aspect plus souvent plan (Aspect IIb selon la classification de Paris).

En ce qui concerne le lien entre SSA et dysplasie, Jackson et al. ont étudié le risque de développer de la dysplasie synchrone et métachrone des PF chez 134 patients MICI et 139 patients non MICI. Ils ont montré d'une part que le risque de dysplasie synchrone était plus important en cas de SSA qu'en cas d'HP dans la population MICI et d'autre part que le risque de dysplasie métachrone avait une tendance à être plus important dans la population MICI mais sans atteindre la significativité [11]. Il était noté aussi que plus la taille des SSA était importante, plus le risque de dysplasie métachrome augmentait avec un risque de 10% supplémentaire pour chaque millimètre (HR : 1.1, p=0.02)[11]. Ces données ont été confirmées par une autre étude rétrospective dans laquelle il était rapporté la présence d'une lésion néoplasique synchrone (adénome en dysplasie ou adénocarcinome) chez 14% des patients porteurs de SSA versus 6% en cas d'HP mais sans différence significative. Le taux de dysplasie en muqueuse plane métachrone était de 29% chez les patients porteurs de SSA contre 3% chez les patients porteurs d'HP [10]. La prévalence de la néoplasie (dysplasie de haut grade ou adénocarcinome) était plus élevée chez les patients avec un SSA-D (76%) par rapport aux patients SSA sans dysplasie (12%). Le taux de néoplasie évolutive à 10 ans du diagnostic initial de TSA, SSA-D et de SSA était de 17%, 8 % et 0%, respectivement [12].

2. Muqueuse hyperplasique-Like ou « Serrated Epithelial Change »

Cette entité n'est pas encore reconnue dans la pratique quotidienne, cependant on note une littérature de plus en plus importante sur le sujet [8,104,105]. Le SEC est généralement retrouvé sur les biopsies systématiques car non reconnu en endoscopie ou comme dernièrement à type de lésion plane ou nodulaire.(Figure 22)[104,106].

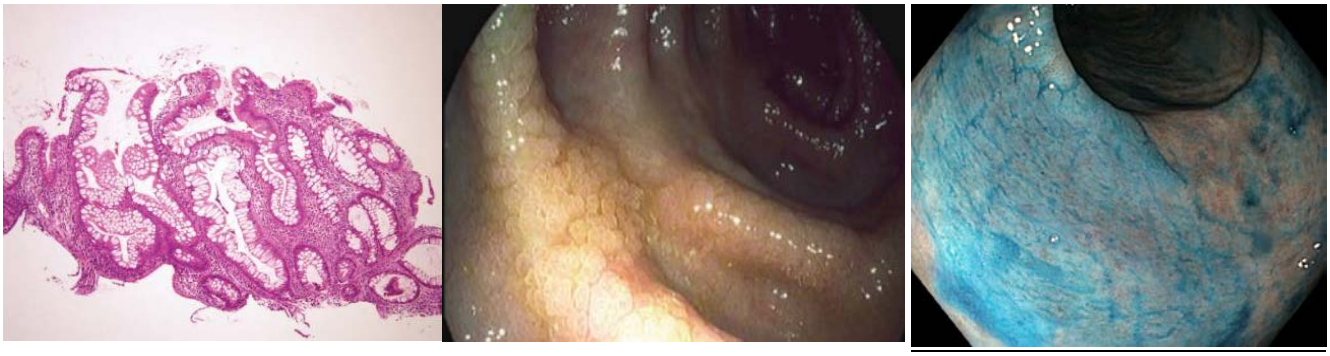


Figure 22 : à droite une coupe histologique d'un SEC, épithélium festonné , à gauche son aspect en endoscopie haute définition[105]

Récemment, plusieurs études ont mis en évidence que l'aspect hyperplasique-like était plus fréquemment associé à de la dysplasie de manière synchrone ou métachrone qui se confirmait aussi pour le cancer[105,108]. Atwaibi et al.[106] ont rapporté un risque de dysplasie avec un OR à 3,26 (p = 0.013) mais qui perdait toute significativité après ajustement de l'âge et du sexe (Odds ratio à 2,53 (p = 0,081)). Johnson et al[108]. ont noté une incidence de 1/1000 avec un risque à 1 et à 3 ans de développer de la dysplasie de 6% et 17% dans le groupe SEC versus de 0% et 2% dans le groupe contrôle (p = 0,11), respectivement. Cette étude manquait probablement de puissance pour atteindre la significativité. Enfin Parian et al ont montré que la localisation de la dysplasie correspondait à la localisation de la muqueuse hyperplasique-like dans 60% des cas ce qui était en faveur d'une filiation entre ces 2 entités. De plus le délai d'apparition de la dysplasie était significativement plus court chez les patients atteints de SEC (22,2 mois vs 116,3 mois; p <0,001)[104]. Par ailleurs, les patients porteurs de SEC semblaient présenter une maladie plus ancienne et plus étendue[104,108].

Parian et al. rapportent que seulement 22% des SEC étaient visibles en endoscopie avec un aspect totalement plan ou nodulaire sans lésion définie. Toutes ces données mettent en lumière une entité histologique impliquée dans la carcinogénèse colique sur MICI qu'il nous faut maintenant définir endoscopiquement pour optimiser le dépistage endoscopique et mieux comprendre les mécanismes de carcinogénèse colique.

Deuxième partie : Article original

Serrated polyps in patients with inflammatory bowel disease (IBD) and in non-IBD patients: endoscopic characteristics and follow-up

I. Introduction

Serrated polyps (SP) are recognized neoplastic polyps which develop along a molecular pathway different from the sporadic colorectal cancer. It has been reported that they are responsible of the development of up to 30% of sporadic CRC[5,89,109]. Serrated polyps (SP) are classified by the World Health Organization (WHO) as hyperplastic polyp (HP), sessile serrated adenoma (SSA), either with or without dysplasia, and traditional serrated adenoma (TSA)[34]. The carcinogenesis pathway is characterized by the hypermethylation of CpG islands (CIMP), mutations in the BRAF oncogene and epigenetic silencing of DNA mismatch repair genes [34,89]. HP are not thought to impart an increased risk of colorectal cancer whereas SSA/P and TSA are recognized to have a malignant potential[105]. But according to Thorlacius et al., 70% of microvesicular HP could be a precursor to SSA because they are located in the proximal colon as SSA and presented BRAF mutations and elevated CpG island methylation [15]. Their endoscopic appearance is now well-known by the majority of endoscopists even if their flat, irregular shape make them difficult to detect. Sometimes the morphological similarity with HPs can be confusing and SSA can be left in situ when they are misinterpreted by endoscopist as clinically irrelevant[59,60].

Patients with inflammatory bowel disease (IBD) have a well-recognized increased risk of developing colorectal cancer (CCR) via an inflammation-dysplasia-carcinoma sequence[110,111]. This risk is associated with the duration[112], anatomic extent and activity of disease, age, and coexisting primary sclerosing cholangitis[98,113,114]. The goal of surveillance is to detect dysplasia, which is presently the best and most reproducible marker of malignancy risk in IBD [115]. Dysplasia arising in IBD is described as visible dysplasia (dysplasia-associated lesion or mass) or invisible dysplasia (flat dysplasia)[100]

Serrated epithelial change (SEC) or hyperplastic-like mucosal (HPL) has been described in IBD as a histological finding whereby epithelial serrations are characteristically seen in the upper half of the crypt, as is typical of benign hyperplastic polyps[106]. Furthermore, several studies have reported that HPL is associated with a higher risk of dysplasia and cancer[104,108] and that only 20% of these lesions are detected by endoscopy[104].

Significant progress has been made regarding the SP in the general population[34,41,116], but little is known in IBD population. In order to define, their clinico-pathologic and endoscopic characteristics in IBD patients, as well as possible, we have compared their endoscopic appearance to that in non-IBD patients and their clinical and outcome features among IBD population.

II. Patients and methods

Patients:

From a listing of patients with inflammatory bowel disease (IBD), we have retrospectively looked at endoscopic and pathologic reports of screening colonoscopy between 2007 and 2018, in 2 hospitals (Lyon Sud hospital, Pierre Benite and Tours Hospital, Tours, France). In IBD group, patients with ulcerative colitis (UC) and colonic Crohn's disease (CD) have been included. At the same time, colonoscopy with carmin indigo (0.2%) has been performed in non-IBD patients to compare the endoscopic characteristics of detected lesions, particularly the serrated lesions. All the epidemiologic and medical information (age, sex, duration and topography colitis, indication of the colonoscopy) has been recorded.

We followed-up on the patients and we looked at the following screening colonoscopies in order to evaluate the evolution of the serrated lesions in IBD patients.

Endoscopic procedure:

Patients received standard bowel preparation (low-fibre diet and oral intake of 4 L of polyethylene glycol). Under sedation, the colonoscopies were performed with an application of carmin indigo (0.2%) at the surface of the mucosa.

The endoscopist had to describe the detected lesion (localization, size, Paris classification) and in IBD-patients, systematic biopsies were performed all around the colon.

Histologic analysis

Endoscopic lesions and biopsy samples were 10% formalin-fixed and paraffin-embedded. Biopsies were analyzed by the pathologist of each center for the presence of neoplasia. The clinical, endoscopic data were available for the pathologist. The serrated lesions were graded according to the World Health Organization (WHO) into 3 categories: HP, SSA with or without dysplasia and TSA[34,89]. Neoplasia was graded according to the revised Vienna classification as low-grade dysplasia (LGD), high-grade dysplasia (HGD) and cancer; those graded as 'indefinite for dysplasia' were not considered neoplastic[117].

Statistical analysis

Clinicopathological and outcome features were compared between polyp groups and patient groups. Categorical variables were expressed as counts and percentages and continuous variables were expressed as means ± standard deviation (SD). Categorical variables were compared with Fisher's exact test or χ^2 test as appropriate. Continuous variables were compared with t tests or the Wilcoxon rank-sum test for nonnormally distributed data. A two-sided P value of less than 0.05 was considered to indicate statistical significance. All the analyses were performed using R version 2.14.1(Vienna, Austria) and BiostatTGV.

III. Results

1.1 Demographic and clinical characteristics of the patients:

A total of 239 patients, 79 non-IBD patients (37 men, 46%) and 160 IBD patients (98 UC (61.3%) and 62 CD (38.7%); 81 men (50%)) were included in 2 centers. (Figure 1)

The IBD patients were significantly younger than non-IBD patients (48.2 ± 13.8 vs 56.5 ± 14.1 years ($p < 0.01$), respectively). The mean duration of IBD was 21 ± 9.1 years (range 8-53 year). All CD patients presented a topography where the inflammation involved at least one third of the colon. Most of UC patients presented a pancolitis (78%). Eight patients had a primary sclerosing cholangitis (5%). In non-IBD group, the indication of colonoscopy was a personal or familial history of adenoma or colorectal cancer (54 patients, 68% (personal history of serrated polyps in 30 patients, 39%), abdominal pain (7 patients, 9%), rectal bleeding, positive fecal blood or anemia (11 patients, 14%) and constipation or diarrhea (7 patients, 9%).

The demographic characteristics of the patients are summarized in Table 1.

Table 1: Demographic characteristics of patients

	IBD	Non IBD	p value
Patient:	160	79	
Age (y), mean +/-SD	48.2 ± 13.8	56.5 ± 14.1	<0.01
Male, n (%)	81 (50)	37 (46)	NS
UC, n (%)	98 (61.3)	-	
CD, n (%)	62 (38.7)	-	
IBD duration (Y)	21 ± 9.1		
Follow-up, mo (range)	64.6 (1-133)	44.6 (3-99)	<0.01

1.2 Endoscopic features of lesions in IBD versus in non-IBD patients:

A total of 691 polyps were identified with 380 and 311 lesions in IBD and non-IBD groups, respectively. Sixteen (20%) non-IBD and 64 (40%) IBD patients did not have any lesion. The mean number of polyps per patient was 1.8 ± 1 and 2.1 ± 1.7 in IBD and non-IBD patients, respectively.

A total of 479 (69%) Serrated Polyp (SP) were detected with 175/311 (56%) SP in 53 non-IBD patients (53/79, 67%) and 304/380 (80%) SP in 80 IBD patients (80/160, 50% with 30 CD (49%) and 50 UC (51 %), NS), with a mean number of SP per patient of 2.2 ± 2.8 vs 2.8 ± 1.2 (NS). There were 77 (44%) *vs* 64 (21%) SSA and 98 (56%) *vs* 240 (79%) HP polyps in non-IBD and IBD patients, respectively. Among all the polyps (SP and dysplastic lesions), there were significantly more HP in IBD patients than in non-IBD patients (240/380, 63.1% vs 98/311, 31.5%, p<0.001 but more SSA in non-IBD patients (64/380, 16.4% *vs* 77/311, 24%, p=0.04). No patient presented TSA. The details of SP characteristics are summarized on Table 2. We observed larger SP in IBD patients with more 0-IIb than in non-IBD patients.

Table 2. Endoscopic features of serrated lesions

	PF		P value
	IBD (n=80)	Non-IBD (n=53)	
Polyps, n	304	175	<0.01
Mean size ± SD (mm)	6.9 ± 7	4.7 ± 3.8	<0.01
Localization			
Right sided, n (%)	111 (36)	65 (37)	NS
Left sided, n (%)	111 (36)	56 (32)	NS
Rectum, n (%)	82 (26)	52 (29)	NS
No data	-	2 (2)	-
Paris			
0-Is, n (%)	53 (17.4)	55 (31)	0.04
0-IIa, n (%)	186 (61.1)	112 (64)	NS
0-IIb, n (%)	51 (16.7)	1 (0.5)	<0.01
No data	14 (4.6)	8 (4.5)	-

Sessile serrated adenoma (SSA)

Twenty-seven IBD patients (16.8%) and 33 non-IBD patients (40%) presented a total of 64 and 77 SSA lesions, respectively. The mean number of SSA per patients was 1.5 ± 1.3 (1-8) *vs* 1.7 ± 1.3 (1-7) for IBD *vs* non-IBD patients. Even if the 0-IIa type of Paris classification remained the most representative in both groups, the type 0-IIb of Paris classification was significantly most frequent in IBD patients (22% vs 1%, p<0.01) (Figure 2). SSA were larger (9.9 ± 10,1 vs 6.3 ± 4.8 mm, p=0.02) in IBD than in non-IBD patients. In both groups, the SSA localized mostly in the right colon (56.3% *vs* 67% in IBD *vs* non IBD, respectively). (Table 3)

Dysplastic SSA (SSA-D) were present in 24 (37.5 %) and 28 (36 %) of SSA polyps in IBD and non-IBD, respectively (NS). In both groups (IBD and non-IBD patients), SSA-D were larger than SSA without dysplasia (11.9 ± 6.5 vs 7.6 ± 6.2 mm, p=0,004 in IBD patients and (7.6 ± 8.7 *vs* 5.5 ± 3.5 mm in non-IBD patients, p =0.04).

In IBD group, we compared the clinical characteristics of IBD patients with and without SSA and we found that there was no difference in age (51.2 ± 12.8 *vs* 51.8 ± 14.1 years, p = 0.1), and duration of disease (22.2 ±19 *vs* 24.1 ± 20.2, p= 0.4). We found more women in SSA group than in non-SSA group (16/27 (59%) *vs* 60/134 (44%), p= 0.002). The UC patients had a higher prevalence of SSA 23% (23/98) than CD patients 8% (5/62) (p= 0.03). In patients with SSA, we observed significantly more associated dysplasia (21/27 (78%) vs 18/135 (13.3%) IBD patients with dysplasia (flat or neoplastic lesions), p<0.001). No PSC patients presented any SSA lesions.

Table 3: Endoscopic characteristics of SSA in IBD and non-IBD population			
	SSA IBD (n=27)	SSA non-IBD (n=33)	p value
Lesion (n, %)	64 (11)	77 (25)	NS
Mean size ± SD (mm)	9.9 ± 10.1	6.3 ± 4.8	0.02
localization			
Right sided, n (%)	36 (56.3)	52 (67)	NS
Left sided, n (%)	12 (18.8)	12 (15)	NS
Rectum, n (%)	16 (25)	13 (17)	NS
Paris classification			
0-Is, n (%)	9 (14.1)	26 (34)	<0.01
0-IIa, n (%)	37 (57,8)	48 (62)	NS
0-IIb, n (%)	14 (21,9)	1 (1)	<0.01
No data	4 (6)	2 (2)	-

Hyperplastic lesions (HP):

Seventy-three IBD patients (45 %) and 47 non-IBD patients (59.5 %) presented a total of 240/380 (63 %) and 98/304 (31%) HP lesions (p< 0.01), respectively. The mean number of HP per patients was 2.4 ± 2 (1-8) *vs* 1.6 ± 0.7 (1-4) for IBD vs non-IBD. In IBD patients, HP lesions were larger than in non IBD patients (6.1 ± 6.6 mm *vs* 3.5 ± 2 mm, p< 0.01). We observed that HP were more often located in the right colon in IBD patients than those in the non-IBD patients (75/240 (31%) vs 13/98 (13%) HP polyps, p= 0.006) (Figure 3). According to Paris classification, type 0-IIb was a typical characteristic of HP in IBD patients (37/240, 15% *vs* 0/98 in IBD vs non-IBD patients, respectively, p< 0.001). (Table 4). The non-IBD patients with HP were older than IBD patients with HP (59.3 ± 23 *vs* 49.3 ± 12 years old, p < 0.01).

Table 4. Endoscopic characteristics of hyperplastic polyps in IBD vs. non-IBD patients			
	HP IBD (n= 73)	HP non IBD (n= 47)	p value
Polyps, n	240 (63.1)	98 (31.5)	<0.01
Mean number ± SD	2.4 ± 2	1.6 ± 0.4	<0.01
Mean size ± SD (mm)	6.1 ± 6.6	3.5 ± 2	<0.01
Localization			
Right sided, n (%)	75 (31)	13 (13.3)	0.003
Left sided, n (%)	99 (41)	44 (44.9)	NS
Rectum, n (%)	65 (27)	39 (39.8)	0.02
No data	1 (1%)	4 (2%)	
Paris			
0-Is, n (%)	39 (16)	30 (30)	<0.01
0-IIa, n (%)	150 (62)	64 (65)	NS
0-IIb, n (%)	37 (15)	0	<0.01
No data	14 (5)	4 (4)	

These results highlighted a particular HP polyp in IBD patients with specific endoscopic characteristics (larger than in non-IBD, located in the right colon and 0-IIb appearance). By selecting at least one of these criteria (0-IIb shape according to Paris classification and/or localized in the right colon and/or a size larger than 8 mm), we selected 152 (152/240, 63.4 %) HP lesions in 51 (31.8 %) IBD patients. As these endoscopic entities presented the same histologic features as hyperplastic criteria, we called these lesions HP-like (HPL) (Figure 4).

By excluding HPL, we obtained 88/240 (36.6 %) HP lesions in 52 IBD patients (30/52 IBD patients presented both lesions, HPL and HP), which we compared to 98 HP lesions in 47 non-IBD patients. We found that the size was not different but there were significantly more HP in the right colon in non-IBD patients (Table 5) (Figure 3). We compared the clinical characteristics of IBD patients with HPL (n= 51) to those of IBD patients with only HP (n = 22) and we found more women (29/51 (56.8%) vs 11/52 (50%), p = 0.01) and a longer duration of the disease in HPL patients (26.6 ± 9.9 years *vs* 19.5 ± 8.3, p= 0.02) (Table 5). UC patients presented HPL as well as CD patients (24/98, 24% vs 13/62, 20%, p= 0.7). Two PSC patients presented HPL lesions associated with ALM in one case.

Table 5. Comparison of HPL vs. HP IBD and HP non-IBD characteristics					
	HPL IBD (n=51)	HP IBD (n = 22)	HP non-IBD (n = 47)	P* value	P** value
Polyps, n	152	88	98		
Age (y), mean ± SD	50 ± 12	45.6 ± 14	59.3 ± 23	0.2	< 0.01
UC, n (%)	33 (64.7)	11 (50)	-		-
CD, n (%)	18 (35.3)	11 (50)	-		-
Sexe n, men (%)	22 (43.1)	14 (63.6)	25 (53.1)	0.01	NS
IBD duration (Y)	25.3 ± 9.9	19.5 ± 8.3	-	0.02	-
Flat dysplasia, n	6 (11.7)	2 (9)	-	NS	-
Mean size ± SD (mm)	7.1 ± 7.7	3.7 ± 1.3	3.5 ± 2	< 0.01	NS
Localization					
Right sided, n (%)	75 (49.3)	0 (-)	13 (13.3)	<0.01	<0.01
Left sided, n (%)	53 (34.9)	47 (53.4)	44 (44.9)	0.01	NS
Rectum, n (%)	24 (15.8)	40 (45.5)	39 (39.8)	<0.01	NS
No data	-	1 (1)	4 (2%)	-	-
Paris					
Is, n (%)	20 (13.2)	24 (27.7)	30 (30)	0.001	NS
IIa, n (%)	97 (63.8)	59 (67.5)	64 (65)	NS	NS
IIb, n (%)	29 (19.1)	0	0	<0.01	NS
No data	6 (3)	5 (5)	4 (4)	-	-

p*: statistical comparison between HPL vs HP in IBD patients; p: statistical comparison between HP in IBD patients vs HP in non-IBD patients**

By comparing the IBD patients with only HPL with IBD patients with SSA, we found no difference regarding sex, age and duration of the disease (25.3 ± 9.9 *vs* 21.7 ± 7.9 years, p= 0.12). Endoscopically, there was no difference in size or localization and we found the same proportion of 0-IIb shape in both groups (14 SSA (21.9%) *vs* 29 HPL (19.1%), p= 0.8) (figure 2). Both of the patients with HPL and SSA presented a risk of dysplasia (21/27 (78%) and 22/51 (43%), respectively, p=0.17).

Dysplastic lesions:

A total of 136 (43%) sporadic adenoma (SA) polyps in 40 (50%) non-IBD patients and 76 (20%) dysplastic lesions in 37 (23%) IBD patients were detected. In non-IBD patients, there were 123/136 (90.4%) adenoma in low grade dysplasia (LGD), 8/136 (5.9%) adenoma in high grade dysplasia (HGD) and 5/136 (3.7%) adenocarcinoma.

Neoplasia was detected in 37 (37/160, 23%) IBD patients, including patients with serrated polyps. Among these patients, we found 9/76 sporadic adenoma (11.8%) in 4 (10.8%) patients with 9 lesions (all in LGD), 60/76 (80%) ALMs in 26 (70.3%) patients with 60 lesions (53 in LGD and 7 in HGD) and 7/76 (9.2%) DALM in 7 (18.9%) patients with 7 lesions (3 in LGD, 2 in HGD and 2 ADK). We found associated flat dysplasia in 13/37 (35.1%) patients. In all these patients, flat dysplasia was associated with at least 1 neoplastic lesion (4/13 (30.8%) patients) or at least 1 SSA and/or HPL (9/13 (69.2%)).

2 Follow-up

One hundred and two IBD patients (63.7%) had at least one follow-up colonoscopy (range 1-6). Fifty-eight (36%) IBD had no control colonoscopy. The mean number of colonoscopy per patient was 2.25 ±1 [1-7] during a mean follow-up of 64.6 ± 31 (1-133) months.

Among 27 IBD patients with SSA, 7 (9/27, 26 %) patients were lost and 5 patients (18.6 %) had no lesion after 24 ± 11.6 months. Eight (29.6%) patients presented the same lesion at the same localization or in another site after 61 ± 26.6 months. Three (11 %) and 4 (14.8 %) patients presented adenoma and flat dysplasia at the same site in 2 (66%) and 3 patients (75%) after 32 ± 15.7 months and 28 ± 18 months, respectively.

Among the 51 patients with HPL, 26 patients presented only HPL. We observed 5 (19.2 %) and 4 (15.3 %) patients presented SSA and adenoma in the same site after a mean follow-up of 35 ± 26 months and 39 ± 24.7 months, respectively. Five (19.2 %) patients presented the same lesion either in the same or other site after 37.8 ± 9.8 months. Any lesion was found in 4 (15.3 %) patients and 8 (31 %) patients were lost.

IV. Discussion

In general population, serrated polyps consist of 3 distinct categories as hyperplastic polyps (HP), traditional serrated adenoma (TSA) and sessile serrated adenoma (SSA). These lesions are well known and the endoscopists learnt how to detect them. Recently, it has been described in IBD patients, serrated epithelial changes (SEC) as a histological finding in which epithelial serrations are characteristically seen in the upper half of the crypt, as is typical of benign hyperplastic polyps[108]. These lesions have been described by the pathologists but we do not have an endoscopic description in the literature.

We performed this study to determine the clinico-endoscopic features and outcome of IBD patients with serrated polyps. By comparing hyperplastic lesions in IBD patients to non-IBD patients, we were able to report for the first time an endoscopic description of hyperplastic-like lesions as flat lesions located preferentially in the right colon and larger than the hyperplastic lesions in general population.

The new generation of high-definition (HD) endoscopes provide minute details of colonic mucosa that can identify subtle flat and non-neoplastic lesions. HD endoscopy offers resolution superior to standard endoscopy and so improves the detection and characterization of intraepithelial neoplasia in IBD patients. However, in literature, SEC is typically found mainly on systematic biopsies. Parian et al. report that only 22% of SEC are visible endoscopically as flat or nodular lesion mucosa without a discrete polyp [105]. There is no more details on the endoscopic features.

Given the absence of images and detailed pathological or endoscopic criteria of SEC, it is difficult to compare data in the literature to ours. However, by comparing the HP endoscopic features between IBD and non-IBD patients, we have shown that some HP are particular of IBD patients and look like SSA. As reported by Shen et al.[10], we also observe that HP lesions are the most frequent lesions, particularly HPL lesions.

By using high definition and chromoendoscopy, Iacucci et al. have reported a prevalence of SSA between 6 to 17 % in IBD patients, which is nearly identical to our study (16.9%), and higher than in Ko's study (1.2%) [12,107]. We also report a high prevalence in non-IBD patients which is probably due to the chromoendoscopy and the fact that some of the patients have a personal history of serrated polyps. Some authors report that serrated lesions account for up to 13-19% of all sporadic polyps which correspond to our results (16.4% and 24% in IBD and non-IBD patients, respectively). Iaccuci et al. report that the endoscopic characteristics are the same as those described in sporadic SSA more often located in the proximal colon, large, flat shape and a Kudo's classification II-O and our study confirms those findings [108]. Furthermore, as reported before [104], we have shown that dysplastic SSA are larger than non-dysplastic SSA in both groups. We observe but cannot explain that high proportion of women presented SSA but just in IBD patients whereas in the literature this data is well known in sporadic population [37].

Emerging evidence has shown that serrated adenomas are also associated with longstanding IBD colitis, which may contribute to the development of colorectal cancer [18,107]. The duration of the disease is a risk factor of SSA[10,12]. In our study, the duration of the disease was significantly longer in IBD patients with HPL but not for SSA. It could be due to a low number of SSA lesions. Furthermore, we observe significantly more dysplasia in IBD patients with HPL or SSA as well as neoplastic lesions or flat dysplasia. Even if some authors [8,103] have already reported more SEC in patients who have been operated for CRC, there is conflicting data on the increased risk of CRC in patients with serrated lesions. Shen et al. and Parian et al. have reported metachronous dysplasia in 28% and 30% of the patients with SEC, respectively [10,104]. Interestingly, we observe near the same results as 34 % and 26% of the IBD patients with HPL and SSA, respectively, present a metachronous dysplasia and particularly flat dysplasia.

We have shown that the patients with HPL lesions present similar clinical and endoscopic characteristics of SSA in IBD patients that is the reason why we speculate that HPL could be considered as precursor of SSA lesion. That is conflicting with the longer duration of disease for HPL, except if we consider that HPL were not detected because the endoscopist had missed them.

We notice that we have the same proportion of CD and UC patients in HP group and we see a non-significant higher proportion of HPL in UC patients that becomes significant in SSA group. It seems like the serrated pathway may concern more UC than CD as reported by Johnson et al who describe SEC predominantly in UC (84%) [108]. They also describe more PSC in SEC patients that we cannot confirm because of the low number of patients with PSC.

We acknowledge several important limitations in our study. Firstly, it is a retrospective study with lack of data. Secondly, we did not randomize the patients according to their age whereas it is well known that the incidence of serrated lesions increases with the age of the patients. Thirdly, there was only a single pathological analysis. It has been reported that the correlation between pathologist and dysplasia in IBD patients is low, whereas since 2010 the pathologic criteria of serrated lesions are well known based on the published consensus WHO [10,89]. However, nine of the thirteen (69%) patients with flat dysplasia have been operated and the latter was described on the surgical piece. Finally, it would be more accurate to develop histological criteria in association with the endoscopic characteristics such as localization and shape (0-IIb) because size is more subjective and less reproductible.

We found few available published studies relating to this topic. These lack information and standardized terminology which induce a great variability in study design and in the definitions used for the diagnosis of sessile serrated or hyperplastic polyps that makes the comparison and validation of data challenging.

However, to better understand the role of serrated pathway in colorectal carcinogenesis in IBD patients, we need some genetic criteria such as methylation of CpG islands (CIMP), mutations in the BRAF, KRAS oncogene and epigenetic silencing of DNA mismatch repair genes which characterize serrated carcinogenesis pathway [34,98].

To our knowledge, this is the first comprehensive study to evaluate the clinico-endoscopical features of serrated lesions and outcome of IBD patients compared to non-IBD patients. In the future, we need more studies of serrated lesions in IBD patients as a pathologic review according to the endoscopic analysis, in order to avoid potential misclassification.

Figures and Images

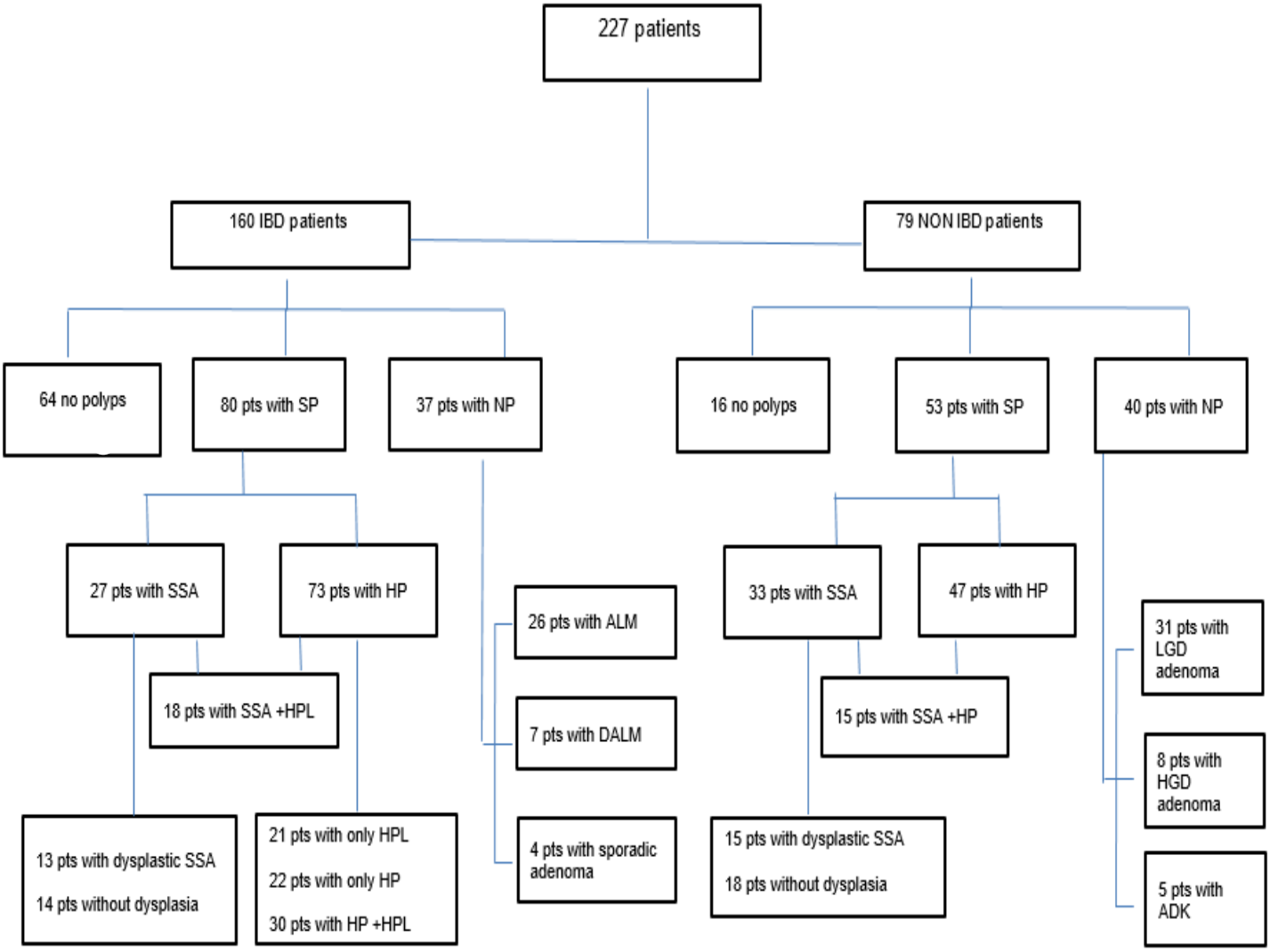


Figure 1. Flow chart. Pts: patients, NP: neoplastic polyp, LGD: low grade dysplasia, HGD: high grade dysplasia, ADK: adenocarcinoma, SSA: sessile serrated adenoma, HP: hyperplastic polyp, HPL: hyperplastic-Like polyp, ALM: adenoma-like mass, DALM: dysplasia associated lesion or mass AD: adenomatous polyp.

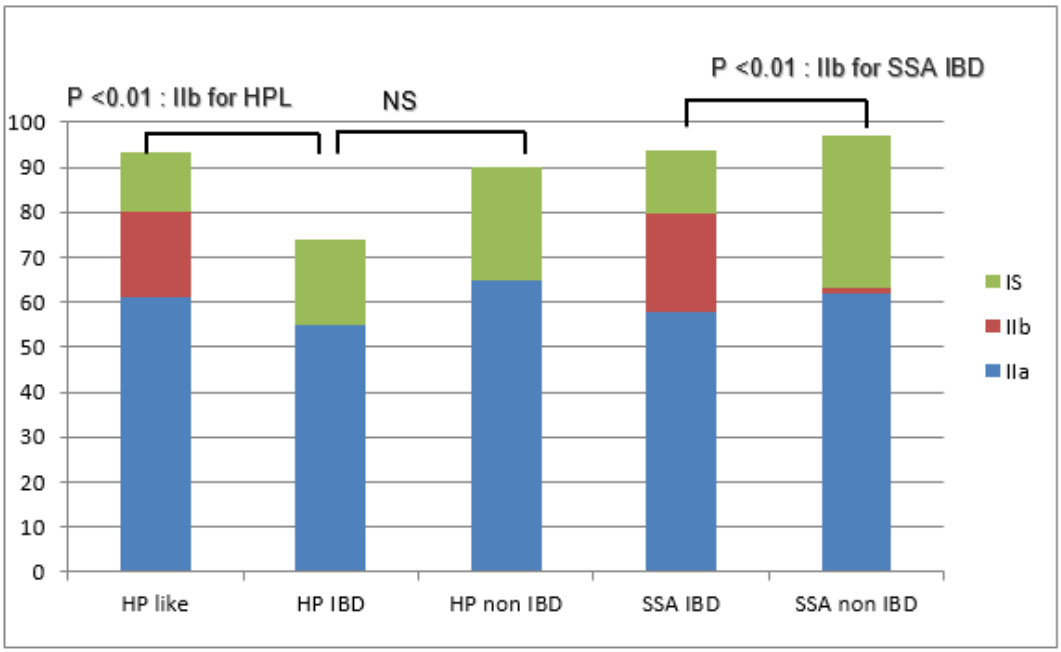


Figure 2: SP polyps distribution according to the Paris classification

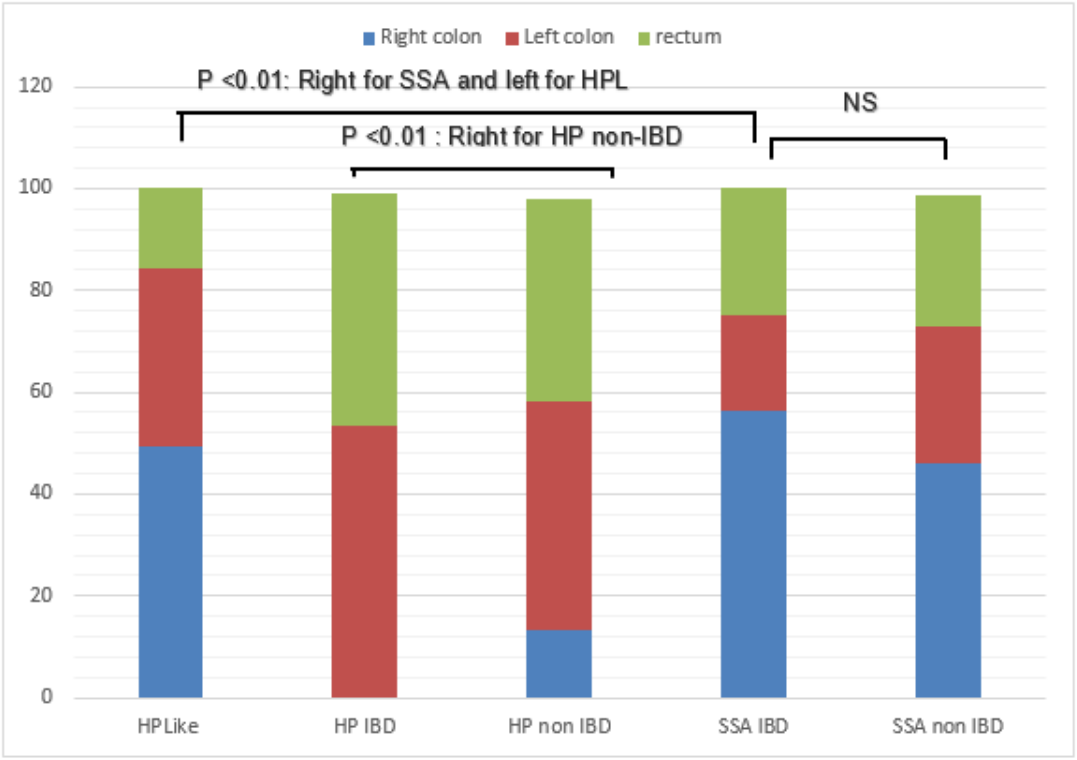


Figure 3: Serrated polyps localization in the colon

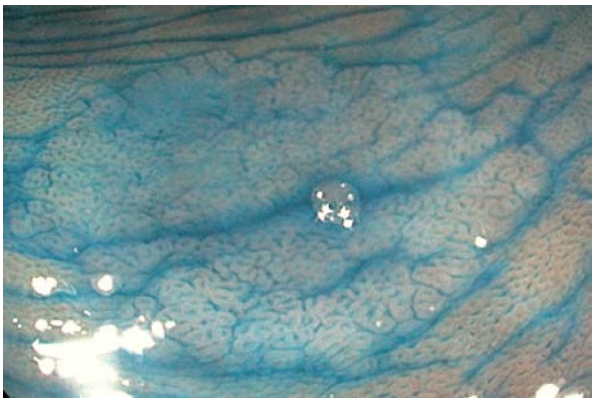


Figure 4: Hyperplastic-Like lesion

Troisième partie : Bibliographie

1. Le cancer colorectal - Les cancers les plus fréquents [Internet]. [cited 2018 Sep 1];Available from: http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers/Les-cancers-les-plus-frequents/Cancer-colorectal

2. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M, Group TI. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;**48**:812–5 [PMID: 11358901 DOI: 10.1136/gut.48.6.812]

3. Torlakovic EE, Gomez JD, Driman DK, Parfitt JR, Wang C, Benerjee T, Snover DC. Sessile serrated adenoma (SSA) vs. traditional serrated adenoma (TSA). *Am J Surg Pathol* 2008;**32**:21–9 [PMID: 18162766 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318157f002]

4. Jass JR. Classification of colorectal cancer based on correlation of clinical, morphological and molecular features. *Histopathology* 2007;**50**:113–30 [DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02549.x]

5. Leggett B, Whitehall V. Role of the serrated pathway in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2010;**138**:2088–100 [PMID: 20420948 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.066]

6. Jass JR. Relation between metaplastic polyp and carcinoma of the colorectum. *Lancet Lond Engl* 1983;**1**:28–30 [PMID: 6129371]

7. Chan TL, Zhao W, Leung SY, Yuen ST, Cancer Genome Project. BRAF and KRAS mutations in colorectal hyperplastic polyps and serrated adenomas. *Cancer Res* 2003;**63**:4878–81 [PMID: 12941809]

8. Kilgore SP, Sigel JE, Goldblum JR. Hyperplastic-Like Mucosal Change in Crohn's Disease: An Unusual Form of Dysplasia? *Mod Pathol* 2000;**13**:797–801 [DOI: 10.1038/modpathol.3880138]

9. Rubio CA, Befrits R, Jaramillo E, Nesi G, Amorosi A. Villous and serrated adenomatous growth bordering carcinomas in inflammatory bowel disease. *Anticancer Res* 2000;**20**:4761–4 [PMID: 11205214]

10. Shen J, Gibson JA, Schulte S, Khurana H, Farraye FA, Levine J, Burakoff R, Cerda S, Qazi T, Hamilton M, Srivastava A, Odze RD. Clinical, pathologic, and outcome study of hyperplastic and sessile serrated polyps in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* 2015;**46**:1548–56 [DOI: 10.1016/j.humpath.2015.06.019]

11. Jackson WE, Achkar J-P, Macaron C, Lee L, Liu X, Pai RK, Lopez R, Burke CA, Allende DS. The Significance of Sessile Serrated Polyps in Inflammatory Bowel Disease: *Inflamm Bowel Dis* 2016;**22**:2213–20 [DOI: 10.1097/MIB.0000000000000895]

12. Ko HM, Harpaz N, McBride RB, Cui M, Ye F, Zhang D, Ullman TA, Polydorides AD. Serrated colorectal polyps in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2015;**28**:1584–93 [DOI: 10.1038/modpathol.2015.111]

13. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;**14**:524–37 [PMID: 2186644]

14. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;**110**:748–55 [PMID: 8608884]

15. Thorlacius H, Takeuchi Y, Kanesaka T, Ljungberg O, Uedo N, Toth E. Serrated polyps – a concealed but prevalent precursor of colorectal cancer. *Scand J Gastroenterol* 2017;**52**:654–61 [PMID: 28277895 DOI: 10.1080/00365521.2017.1298154]

16. Singh H, Bay D, Ip S, Bernstein CN, Nugent Z, Gheorghe R, Wightman R. Pathological reassessment of hyperplastic colon polyps in a city-wide pathology practice: implications for polyp surveillance recommendations. *Gastrointest Endosc* 2012;**76**:1003–8 [PMID: 23078924 DOI: 10.1016/j.gie.2012.07.026]

17. Álvarez C, Andreu M, Castells A, Quintero E, Bujanda L, Cubiella J, Salas D, Lanas Á, Carballo F, Morillas JD, Hernández C, Jover R, Sarasqueta C, Enriquéz-Navascués JM, Hernández V, Estévez P, Macenlle R, Sala T, Balaguer F, Pellisé M, Moreira L, Gil I, Peris A, González-Rubio F, Ferrández A, Poves C, Ponce M, Grau J, Serradesanferm A, Ono A, Cruzado J, Pérez-Riquelme F, Alonso-Abreu I, Carrillo-Palau M, Santander C, Díaz Tasende J, Herreros A, Cacho G, Barranco LE, Bessa X, ColonPrev study investigators. Relationship of colonoscopy-detected serrated polyps with synchronous advanced neoplasia in average-risk individuals. *Gastrointest Endosc* 2013;**78**:333-341.e1 [PMID: 23623039 DOI: 10.1016/j.gie.2013.03.003]

18. Clark JC, Collan Y, Eide TJ, Estève J, Ewen S, Gibbs NM, Jensen OM, Koskela E, MacLennan R, Simpson JG. Prevalence of polyps in an autopsy series from areas with varying incidence of large-bowel cancer. *Int J Cancer* 1985;**36**:179–86 [PMID: 4018911]

19. Simony J. BOULEVERSEMENTS ARCHITECTURAUX INDUITS DANS LA MUQUEUSE COLIQUE NORMALE ET TUMORALE PAR LA TRANSFORMATION MALIGNE ET LA PROGRESSION TUMORALE:APPROCHE MORPHOLOGIQUE. :206

20. Mäkinen MJ. Colorectal serrated adenocarcinoma. *Histopathology* 2007;**50**:131–50 [PMID: 17204027 DOI: 10.1111/j.1365-2559.2006.02548.x]

21. Noffsinger AE. Serrated polyps and colorectal cancer: new pathway to malignancy. *Annu Rev Pathol* 2009;**4**:343–64 [PMID: 19400693 DOI: 10.1146/annurev.pathol.4.110807.092317]

22. Tateyama H, Li W, Takahashi E, Miura Y, Sugiura H, Eimoto T. Apoptosis index and apoptosis-related antigen expression in serrated adenoma of the colorectum: the saw-toothed structure may be related to inhibition of apoptosis. *Am J Surg Pathol* 2002;**26**:249–56 [PMID: 11812948]

23. Noah TK, Donahue B, Shroyer NF. Intestinal development and differentiation. *Exp Cell Res* 2011;**317**:2702–10 [PMID: 21978911 DOI: 10.1016/j.yexcr.2011.09.006]

24. Madison BB, Braunstein K, Kuizon E, Portman K, Qiao XT, Gumucio DL. Epithelial hedgehog signals pattern the intestinal crypt-villus axis. *Dev Camb Engl* 2005;**132**:279–89 [PMID: 15590741 DOI: 10.1242/dev.01576]

25. Haramis A-PG, Begthel H, van den Born M, van Es J, Jonkheer S, Offerhaus GJA, Clevers H. De novo crypt formation and juvenile polyposis on BMP inhibition in mouse intestine. *Science* 2004;**303**:1684–6 [PMID: 15017003 DOI: 10.1126/science.1093587]

26. Batlle E, Henderson JT, Beghtel H, van den Born MMW, Sancho E, Huls G, Meeldijk J, Robertson J, van de Wetering M, Pawson T, Clevers H. Beta-catenin and TCF mediate cell positioning in the intestinal epithelium by controlling the expression of EphB/ephrinB. *Cell* 2002;**111**:251–63 [PMID: 12408869]

27. Gassler N. Paneth cells in intestinal physiology and pathophysiology. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2017;**8**:150–60 [PMID: 29184701 DOI: 10.4291/wjgp.v8.i4.150]

28. Limketkai BN, Lam-Himlin D, Arnold MA, Arnold CA. The cutting edge of serrated polyps: a practical guide to approaching and managing serrated colon polyps. *Gastrointest Endosc* 2013;**77**:360–75 [PMID: 23410696 DOI: 10.1016/j.gie.2012.11.013]

29. Johannsen LG, Momsen O, Jacobsen NO. Polyps of the large intestine in Aarhus, Denmark. An autopsy study. *Scand J Gastroenterol* 1989;**24**:799–806 [PMID: 2799283]

30. Torlakovic E, Skovlund E, Snover DC, Torlakovic G, Nesland JM. Morphologic reappraisal of serrated colorectal polyps. *Am J Surg Pathol* 2003;**27**:65–81 [PMID: 12502929]

31. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F, Lecomte T, Flourié B. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol* 2015;**21**:2896–904 [PMID: 25780286 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2896]

32. Cholet Franck, Leblanc Sarah, Le Meur Julien, Doucet Laurent, Terris Benoît, Jezequel Julien, Chaussade Stanislas, Prat Frédéric, Robaszkiewicz Michel. Adénome festonné et polype hyperplasique du côlon : critères de différenciation en endomicroscopie confocale de fluorescence.

33. Yang S, Farraye FA, Mack C, Posnik O, O'Brien MJ. BRAF and KRAS Mutations in hyperplastic polyps and serrated adenomas of the colorectum: relationship to histology and CpG island methylation status. *Am J Surg Pathol* 2004;**28**:1452–9 [PMID: 15489648]

34. Rex DK, Ahnen DJ, Baron JA, Batts KP, Burke CA, Burt RW, Goldblum JR, Guillem JG, Kahi CJ, Kalady MF, O'Brien MJ, Odze RD, Ogino S, Parry S, Snover DC, Torlakovic EE, Wise PE, Young J, Church J. Serrated Lesions of the Colorectum: Review and Recommendations From an Expert Panel. *Am J Gastroenterol* 2012;**107**:1315–30 [PMID: 22710576 DOI: 10.1038/ajg.2012.161]

35. Chung SM, Chen Y-T, Panczykowski A, Schamberg N, Klimstra DS, Yantiss RK. Serrated polyps with 'intermediate features' of sessile serrated polyp and microvesicular hyperplastic polyp: a practical approach to the classification of nondysplastic serrated polyps. *Am J Surg Pathol* 2008;**32**:407–12 [PMID: 18300810 DOI: 10.1097/PAS.0b013e318158dde2]

36. Renaud F, Mariette C, Vincent A, Wacrenier A, Maunoury V, Leclerc J, Coppin L, Crépin M, Van Seuningen I, Leteurtre E, Buisine M-P. The serrated neoplasia pathway of colorectal tumors: Identification of MUC5AC hypomethylation as an early marker of polyps with malignant potential. *Int J Cancer* 2016;**138**:1472–81 [PMID: 26476272 DOI: 10.1002/ijc.29891]

37. Wallace K, Grau MV, Ahnen D, Snover DC, Robertson DJ, Mahnke D, Gui J, Barry EL, Summers RW, McKeown-Eyssen G, Haile RW, Baron JA. The association of lifestyle and dietary factors with the risk for serrated polyps of the colorectum. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol* 2009;**18**:2310–7 [PMID: 19661090 DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-09-0211]

38. Anderson JC, Rangasamy P, Rustagi T, Myers M, Sanders M, Vaziri H, Wu G, Birk JW, Protiva P. Risk factors for sessile serrated adenomas. *J Clin Gastroenterol* 2011;**45**:694–9 [PMID: 21325950 DOI: 10.1097/MCG.0b013e318207f3cf]

39. Bailie L, Loughrey MB, Coleman HG. Lifestyle Risk Factors for Serrated Colorectal Polyps: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology* 2017;**152**:92–104 [PMID: 27639804 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.09.003]

40. Hazewinkel Y, López-Cerón M, East JE, Rastogi A, Pellisé M, Nakajima T, van Eeden S, Tytgat KMAJ, Fockens P, Dekker E. Endoscopic features of sessile serrated adenomas: validation by international experts using high-resolution white-light endoscopy and narrow-band imaging. *Gastrointest Endosc* 2013;**77**:916–24 [PMID: 23433877 DOI: 10.1016/j.gie.2012.12.018]

41. Lash RH, Genta RM, Schuler CM. Sessile serrated adenomas: prevalence of dysplasia and carcinoma in 2139 patients. *J Clin Pathol* 2010;**63**:681–6 [PMID: 20547691 DOI: 10.1136/jcp.2010.075507]

42. Kumbhari V, Behary J, Hui JM. Prevalence of adenomas and sessile serrated adenomas in Chinese compared with Caucasians. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;**28**:608–12 [PMID: 23278321 DOI: 10.1111/jgh.12100]

43. Moussata D, Boschetti G, Chauvenet M, Stroeymeyt K, Nancey S, Berger F, Lecomte T, Flourié B. Endoscopic and histologic characteristics of serrated lesions. *World J Gastroenterol WJG* 2015;**21**:2896–904 [PMID: 25780286 DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2896]

44. Abdeljawad K, Vemulapalli KC, Kahi CJ, Cummings OW, Snover DC, Rex DK. Sessile serrated polyp prevalence determined by a colonoscopist with a high lesion detection rate and an experienced pathologist. *Gastrointest Endosc* 2015;**81**:517–24 [PMID: 24998465 DOI: 10.1016/j.gie.2014.04.064]

45. Bouwens MWE, van Herwaarden YJ, Winkens B, Rondagh EJA, de Ridder R, Riedl RG, Driessen A, Dekker E, Masclee AAM, Sanduleanu S. Endoscopic characterization of sessile serrated adenomas/polyps with and without dysplasia. *Endoscopy* 2014;**46**:225–35 [PMID: 24573732 DOI: 10.1055/s-0034-1364936]

46. Clark BT, Laine L. HIGH-QUALITY BOWEL PREPARATION IS REQUIRED FOR DETECTION OF SESSILE SERRATED POLYPS. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2016;**14**:1155–62 [PMID: 27060426 DOI: 10.1016/j.cgh.2016.03.044]

47. Gurudu SR, Ramirez FC, Harrison ME, Leighton JA, Crowell MD. Increased adenoma detection rate with system-wide implementation of a split-dose preparation for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2012;**76**:603-608.e1 [PMID: 22732876 DOI: 10.1016/j.gie.2012.04.456]

48. Horton N, Garber A, Hasson H, Lopez R, Burke CA. Impact of Single- vs. Split-Dose Low-Volume Bowel Preparations on Bowel Movement Kinetics, Patient Inconvenience, and Polyp Detection: A Prospective Trial. *Am J Gastroenterol* 2016;**111**:1330–7 [PMID: 27377521 DOI: 10.1038/ajg.2016.273]

49. Zorzi M, Senore C, Da Re F, Barca A, Bonelli LA, Cannizzaro R, de Pretis G, Di Furia L, Di Giulio E, Mantellini P, Naldoni C, Sassatelli R, Rex DK, Zappa M, Hassan C, Equipe Working Group. Detection rate and predictive factors of sessile serrated polyps in an organised colorectal cancer screening programme with immunochemical faecal occult blood test: the EQuIPE study (Evaluating Quality Indicators of the Performance of Endoscopy). *Gut* 2017;**66**:1233–40 [PMID: 26896459 DOI: 10.1136/gutjnl-2015-310587]

50. Butterly L, Robinson CM, Anderson J, Weiss JE, Goodrich M, Onega TL, Amos CI, Beach ML. Serrated and Adenomatous Polyp Detection Increases with Longer Withdrawal Time: Results from the New Hampshire Colonoscopy Registry. *Am J Gastroenterol* 2014;**109**:417–26 [PMID: 24394752 DOI: 10.1038/ajg.2013.442]

51. Kaminski MF, Regula J, Kraszewska E, Polkowski M, Wojciechowska U, Didkowska J, Zwierko M, Rupinski M, Nowacki MP, Butruk E. Quality indicators for colonoscopy and the risk of interval cancer. *N Engl J Med* 2010;**362**:1795–803 [PMID: 20463339 DOI: 10.1056/NEJMoa0907667]

52. Pohl H, Srivastava A, Bensen SP, Anderson P, Rothstein RI, Gordon SR, Levy LC, Toor A, Mackenzie TA, Rosch T, Robertson DJ. Incomplete polyp resection during colonoscopy-results of the complete adenoma resection (CARE) study. *Gastroenterology* 2013;**144**:74-80.e1 [PMID: 23022496 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.09.043]

53. IJspeert JEG, de Wit K, van der Vlugt M, Bastiaansen BAJ, Fockens P, Dekker E. Prevalence, distribution and risk of sessile serrated adenomas/polyps at a center with a high adenoma detection rate and experienced pathologists. *Endoscopy* 2016;**48**:740–6 [PMID: 27110696 DOI: 10.1055/s-0042-105436]

54. Kamiński MF, Hassan C, Bisschops R, Pohl J, Pellisé M, Dekker E, Ignjatovic-Wilson A, Hoffman A, Longcroft-Wheaton G, Heresbach D, Dumonceau J-M, East JE. Advanced imaging for detection and differentiation of colorectal neoplasia: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2014;**46**:435–49 [PMID: 24639382 DOI: 10.1055/s-0034-1365348]

55. Pohl J, Schneider A, Vogell H, Mayer G, Kaiser G, Ell C. Pancolonic chromoendoscopy with indigo carmine versus standard colonoscopy for detection of neoplastic lesions: a randomised two-centre trial. *Gut* 2011;**60**:485–90 [PMID: 21159889 DOI: 10.1136/gut.2010.229534]

56. Hazewinkel Y, Tytgat KMAJ, van Leerdam ME, Koornstra J-J, Bastiaansen BA, van Eeden S, Fockens P, Dekker E. Narrow-band imaging for the detection of polyps in patients with serrated polyposis syndrome: a multicenter, randomized, back-to-back trial. *Gastrointest Endosc* 2015;**81**:531–8 [PMID: 25088921 DOI: 10.1016/j.gie.2014.06.043]

57. Rex DK, Clodfelter R, Rahmani F, Fatima H, James-Stevenson TN, Tang JC, Kim HN, McHenry L, Kahi CJ, Rogers NA, Helper DJ, Sagi SV, Kessler WR, Wo JM, Fischer M, Kwo PY. Narrow-band imaging versus white light for the detection of proximal colon serrated lesions: a randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2016;**83**:166–71 [PMID: 25952085 DOI: 10.1016/j.gie.2015.03.1915]

58. Ma MX, Bourke MJ. Sessile Serrated Adenomas: How to Detect, Characterize and Resect. *Gut Liver* 2017;**11**:747–60 [PMID: 28494577 DOI: 10.5009/gnl16523]

59. Ishigooka S, Nomoto M, Obinata N, Oishi Y, Sato Y, Nakatsu S, Suzuki M, Ikeda Y, Maehata T, Kimura T, Watanabe Y, Nakajima T, Yamano H, Yasuda H, Itoh F. Evaluation of magnifying colonoscopy in the diagnosis of serrated polyps. *World J Gastroenterol* 2012;**18**:4308–16 [PMID: 22969193 DOI: 10.3748/wjg.v18.i32.4308]

60. Kimura T, Yamamoto E, Yamano H-O, Suzuki H, Kamimae S, Nojima M, Sawada T, Ashida M, Yoshikawa K, Takagi R, Kato R, Harada T, Suzuki R, Maruyama R, Kai M, Imai K, Shinomura Y, Sugai T, Toyota M. *Am J Gastroenterol* 2012;**107**:460–9 [PMID: 22233696 DOI: 10.1038/ajg.2011.457]

61. Murakami T, Sakamoto N, Ritsuno H, Shibuya T, Osada T, Mitomi H, Yao T, Watanabe S. Distinct endoscopic characteristics of sessile serrated adenoma/polyp with and without dysplasia/carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2017;**85**:590–600 [DOI: 10.1016/j.gie.2016.09.018]

62. Hewett DG, Kaltenbach T, Sano Y, Tanaka S, Saunders BP, Ponchon T, Soetikno R, Rex DK. Validation of a simple classification system for endoscopic diagnosis of small colorectal polyps using narrow-band imaging. *Gastroenterology* 2012;**143**:599-607.e1 [PMID: 22609383 DOI: 10.1053/j.gastro.2012.05.006]

63. Kumar S, Fioritto A, Mitani A, Desai M, Gunaratnam N, Ladabaum U. Optical biopsy of sessile serrated adenomas: do these lesions resemble hyperplastic polyps under narrow-band imaging? *Gastrointest Endosc* 2013;**78**:902–9 [PMID: 23849819 DOI: 10.1016/j.gie.2013.06.004]

64. IJspeert JEG, Bastiaansen BAJ, Leerdam ME van, Meijer GA, Eeden S van, Sanduleanu S, Schoon EJ, Bisseling TM, Spaander MC, Lelyveld N van, Bargeman M, Wang J, Dekker E, polypS &amp DW serrAted, Polyposis (WASP). Development and validation of the WASP classification system for optical diagnosis of adenomas, hyperplastic polyps and sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;**65**:963–70 [PMID: 25753029 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308411]

65. Vleugels JLA, Dijkgraaf MGW, Hazewinkel Y, Wanders LK, Fockens P, Dekker E, DISCOUNT study group. Effects of Training and Feedback on Accuracy of Predicting Rectosigmoid Neoplastic Lesions and Selection of Surveillance Intervals by Endoscopists Performing Optical Diagnosis of Diminutive Polyps. *Gastroenterology* 2018;**154**:1682-1693.e1 [PMID: 29425923 DOI: 10.1053/j.gastro.2018.01.063]

66. Nanda KS, Tutticci N, Burgess N, Sonson R, McLeod D, Bourke MJ. Caught in the act: endoscopic characterization of sessile serrated adenomas with dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2014;**79**:864–70 [PMID: 24565066 DOI: 10.1016/j.gie.2014.01.013]

67. Burgess NG, Pellise M, Nanda KS, Hourigan LF, Zanati SA, Brown GJ, Singh R, Williams SJ, Raftopoulos SC, Ormonde D, Moss A, Byth K, P'Ng H, McLeod D, Bourke MJ. Clinical and endoscopic predictors of cytological dysplasia or cancer in a prospective multicentre study of large sessile serrated adenomas/polyps. *Gut* 2016;**65**:437–46 [PMID: 25731869 DOI: 10.1136/gutjnl-2014-308603]

68. Tate DJ, Jayanna M, Awadie H, Desomer L, Lee R, Heitman SJ, Sidhu M, Goodrick K, Burgess NG, Mahajan H, McLeod D, Bourke MJ. A standardized imaging protocol for the endoscopic prediction of dysplasia within sessile serrated polyps (with video). *Gastrointest Endosc* 2018;**87**:222-231.e2 [PMID: 28713060 DOI: 10.1016/j.gie.2017.06.031]

69. Ensari A, Bilezikçi B, Carneiro F, Doğusoy GB, Driessen A, Dursun A, Flejou J-F, Geboes K, de Hertogh G, Jouret-Mourin A, Langner C, Nagtegaal ID, Offerhaus J, Orlowska J, Ristimäki A, Sanz-Ortega J, Savaş B, Sotiropoulou M, Villanacci V, Kurşun N, Bosman F. Serrated polyps of the colon: how reproducible is their classification? *Virchows Arch* 2012;**461**:495–504 [DOI: 10.1007/s00428-012-1319-7]

70. Bettington ML, Chetty R. Traditional serrated adenoma: an update. *Hum Pathol* 2015;**46**:933–8 [PMID: 26001333 DOI: 10.1016/j.humpath.2015.04.002]

71. Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang S-H, Kim S-E, Lee GY, Lee J-W, Jung S-A, Chung HY, Jeong S, Kim JB. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol Baltim Md* 2010;**24**:1441–52 [PMID: 20444885 DOI: 10.1210/me.2009-0498]

72. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA, Kirk LM, Litlin S, Lieberman DA, Waye JD, Church J, Marshall JB, Riddell RH, U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Quality in the technical performance of colonoscopy and the continuous quality improvement process for colonoscopy: recommendations of the U.S. Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. *Am J Gastroenterol* 2002;**97**:1296–308 [PMID: 12094842 DOI: 10.1111/j.1572-0241.2002.05812.x]

73. Tsai J-H, Liau J-Y, Lin Y-L, Lin L-I, Cheng Y-C, Cheng M-L, Jeng Y-M. Traditional serrated adenoma has two pathways of neoplastic progression that are distinct from the sessile serrated pathway of colorectal carcinogenesis. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc* 2014;**27**:1375–85 [PMID: 24603588 DOI: 10.1038/modpathol.2014.35]

74. Rubin DT, Rothe JA, Hetzel JT, Cohen RD, Hanauer SB. Are dysplasia and colorectal cancer endoscopically visible in patients with ulcerative colitis? *Gastrointest Endosc* 2007;**65**:998–1004 [PMID: 17451704 DOI: 10.1016/j.gie.2006.09.025]

75. Schreiner MA, Weiss DG, Lieberman DA. Proximal and large hyperplastic and nondysplastic serrated polyps detected by colonoscopy are associated with neoplasia. *Gastroenterology* 2010;**139**:1497–502 [PMID: 20633561 DOI: 10.1053/j.gastro.2010.06.074]

76. Hazewinkel Y, de Wijkerslooth TR, Stoop EM, Bossuyt PM, Biermann K, van de Vijver MJ, Fockens P, van Leerdam ME, Kuipers EJ, Dekker E. Prevalence of serrated polyps and association with synchronous advanced neoplasia in screening colonoscopy. *Endoscopy* 2014;**46**:219–24 [PMID: 24254386 DOI: 10.1055/s-0033-1358800]

77. Gao Q, Tsoi KKF, Hirai HW, Wong MCS, Chan FKL, Wu JCY, Lau JYW, Sung JJY, Ng SC. Serrated polyps and the risk of synchronous colorectal advanced neoplasia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2015;**110**:501–9; quiz 510 [PMID: 25756237 DOI: 10.1038/ajg.2015.49]

78. Erichsen R, Baron JA, Hamilton-Dutoit SJ, Snover DC, Torlakovic EE, Pedersen L, Frøslev T, Vyberg M, Hamilton SR, Sørensen HT. Increased Risk of Colorectal Cancer Development Among Patients With Serrated Polyps. *Gastroenterology* 2016;**150**:895-902.e5 [PMID: 26677986 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.11.046]

79. Murakami T, Mitomi H, Yao T, Saito T, Shibuya T, Sakamoto N, Osada T, Watanabe S. Distinct histopathological characteristics in colorectal submucosal invasive carcinoma arising in sessile serrated adenoma/polyp and conventional tubular adenoma. *Virchows Arch Int J Pathol* 2018;**472**:383–93 [PMID: 28929387 DOI: 10.1007/s00428-017-2234-8]

80. Spring KJ, Zhao ZZ, Karamatic R, Walsh MD, Whitehall VLJ, Pike T, Simms LA, Young J, James M, Montgomery GW, Appleyard M, Hewett D, Togashi K, Jass JR, Leggett BA. High prevalence of sessile serrated adenomas with BRAF mutations: a prospective study of patients undergoing colonoscopy. *Gastroenterology* 2006;**131**:1400–7 [PMID: 17101316 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.08.038]

81. Ionov Y, Peinado MA, Malkhosyan S, Shibata D, Perucho M. Ubiquitous somatic mutations in simple repeated sequences reveal a new mechanism for colonic carcinogenesis. *Nature* 1993;**363**:558–61 [PMID: 8505985 DOI: 10.1038/363558a0]

82. Goel A, Nagasaka T, Arnold CN, Inoue T, Hamilton C, Niedzwiecki D, Compton C, Mayer RJ, Goldberg R, Bertagnolli MM, Boland CR. The CpG island methylator phenotype and chromosomal instability are inversely correlated in sporadic colorectal cancer. *Gastroenterology* 2007;**132**:127–38 [PMID: 17087942 DOI: 10.1053/j.gastro.2006.09.018]

83. Arain MA, Sawhney M, Sheikh S, Anway R, Thyagarajan B, Bond JH, Shaukat A. CIMP status of interval colon cancers: another piece to the puzzle. *Am J Gastroenterol* 2010;**105**:1189–95 [PMID: 20010923 DOI: 10.1038/ajg.2009.699]

84. Rashtak S, Rego R, Sweetser SR, Sinicrope FA. Sessile Serrated Polyps and Colon Cancer Prevention. *Cancer Prev Res (Phila Pa)* 2017;**10**:270–8 [PMID: 28325827 DOI: 10.1158/1940-6207.CAPR-16-0264]

85. Young J, Barker MA, Simms LA, Walsh MD, Biden KG, Buchanan D, Buttenshaw R, Whitehall VLJ, Arnold S, Jackson L, Kambara T, Spring KJ, Jenkins MA, Walker GJ, Hopper JL, Leggett BA, Jass JR. Evidence for BRAF mutation and variable levels of microsatellite instability in a syndrome of familial colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2005;**3**:254–63 [PMID: 15765445]

86. Kambara T, Simms LA, Whitehall VLJ, Spring KJ, Wynter CVA, Walsh MD, Barker MA, Arnold S, McGivern A, Matsubara N, Tanaka N, Higuchi T, Young J, Jass JR, Leggett BA. BRAF mutation is associated with DNA methylation in serrated polyps and cancers of the colorectum. *Gut* 2004;**53**:1137–44 [PMID: 15247181 DOI: 10.1136/gut.2003.037671]

87. Samowitz WS, Albertsen H, Herrick J, Levin TR, Sweeney C, Murtaugh MA, Wolff RK, Slattery ML. Evaluation of a large, population-based sample supports a CpG island methylator phenotype in colon cancer. *Gastroenterology* 2005;**129**:837–45 [PMID: 16143123 DOI: 10.1053/j.gastro.2005.06.020]

88. Yamane L, Scapulatempo-Neto C, Reis RM, Guimarães DP. Serrated pathway in colorectal carcinogenesis. *World J Gastroenterol WJG* 2014;**20**:2634–40 [PMID: 24627599 DOI: 10.3748/wjg.v20.i10.2634]

89. Snover DC. Update on the serrated pathway to colorectal carcinoma. *Hum Pathol* 2011;**42**:1–10 [PMID: 20869746 DOI: 10.1016/j.humpath.2010.06.002]

90. Loftus EV. Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology* 2004;**126**:1504–17 [PMID: 15168363]

91. Cosnes J, Gower-Rousseau C, Seksik P, Cortot A. Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 2011;**140**:1785–94 [PMID: 21530745 DOI: 10.1053/j.gastro.2011.01.055]

92. Nerich V, Monnet E, Etienne A, Louafi S, Ramée C, Rican S, Weill A, Vallier N, Vanbockstael V, Auleley G-R, Allemand H, Carbonnel F. Geographical variations of inflammatory bowel disease in France: a study based on national health insurance data. *Inflamm Bowel Dis* 2006;**12**:218–26 [PMID: 16534424 DOI: 10.1097/01.MIB.0000206540.38834.8c]

93. Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endosc* 2013;**43**:207–13 [DOI: 10.1007/s10190-013-0328-y]

94. Bernstein CN. ALMs versus DALMs in ulcerative colitis: polypectomy or colectomy? *Gastroenterology* 1999;**117**:1488–92 [PMID: 10579991]

95. Robles AI, Traverso G, Zhang M, Roberts NJ, Khan MA, Joseph C, Lauwers GY, Selaru FM, Popoli M, Pittman ME, Ke X, Hruban RH, Meltzer SJ, Kinzler KW, Vogelstein B, Harris CC, Papadopoulos N. Whole-Exome Sequencing Analyses of Inflammatory Bowel Disease-Associated Colorectal Cancers. *Gastroenterology* 2016;**150**:931–43 [PMID: 26764183 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.12.036]

96. Flejou J-F. Lésions précancéreuses et MICI Aspects anatomopathologiques. *Datarevues0399832000285-Sup140* [Internet] 2008 [cited 2018 Sep 14];Available from: http://www.em-consulte.com/en/article/99979

97. Yaeger R, Shah MA, Miller VA, Kelsen JR, Wang K, Heins ZJ, Ross JS, He Y, Sanford E, Yantiss RK, Balasubramanian S, Stephens PJ, Schultz N, Oren M, Tang L, Kelsen D. Genomic Alterations Observed in Colitis-Associated Cancers Are Distinct From Those Found in Sporadic Colorectal Cancers and Vary by Type of Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2016;**151**:278-287.e6 [PMID: 27063727 DOI: 10.1053/j.gastro.2016.04.001]

98. Lashner BA, Silverstein MD, Hanauer SB. Hazard rates for dysplasia and cancer in ulcerative colitis. Results from a surveillance program. *Dig Dis Sci* 1989;**34**:1536–41 [PMID: 2791805]

99. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, Danese S, Gionchetti P, Moser G, Beaugerie L, Gomollón F, Häuser W, Herrlinger K, Oldenburg B, Panes J, Portela F, Rogler G, Stein J, Tilg H, Travis S, Lindsay JO. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis Part 3: Special situations. *J Crohns Colitis* 2013;**7**:1–33 [DOI: 10.1016/j.crohns.2012.09.005]

100. Laine L, Kaltenbach T, Barkun A, McQuaid KR, Subramanian V, Soetikno R, SCENIC Guideline Development Panel. SCENIC international consensus statement on surveillance and management of dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2015;**148**:639-651.e28 [PMID: 25702852 DOI: 10.1053/j.gastro.2015.01.031]

101. Soetikno R, Subramanian V, Kaltenbach T, Rouse RV, Sanduleanu S, Suzuki N, Tanaka S, McQuaid K. The Detection of Nonpolypoid (Flat and Depressed) Colorectal Neoplasms in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2013;**144**:1349-1352.e6 [DOI: 10.1053/j.gastro.2013.04.008]

102. Moussata D, Allez M, Cazals-Hatem D, Treton X, Laharie D, Reimund J-M, Bertheau P, Bourreille A, Lavergne-Slove A, Brixi H, Branche J, Gornet J-M, Stefanescu C, Moreau J, Marteau P, Pelletier A-L, Carbonnel F, Seksik P, Simon M, Fléjou J-F, Colombel J-F, Charlois A-L, Roblin X, Nancey S, Bouhnik Y, Berger F, Flourié B, the GETAID. Are random biopsies still useful for the detection of neoplasia in patients with IBD undergoing surveillance colonoscopy with chromoendoscopy? *Gut* 2018;**67**:616–24 [PMID: 28115492 DOI: 10.1136/gutjnl-2016-311892]

103. Rubio CA, Jaramillo E. Flat serrated adenomas of the colorectal mucosa. *Jpn J Cancer Res Gann* 1996;**87**:305–9 [PMID: 8613434]

104. Parian A, Koh J, Limketkai BN, Eluri S, Rubin DT, Brant SR, Ha CY, Bayless TM, Giardiello F, Hart J, Montgomery E, Lazarev MG. Association between serrated epithelial changes and colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2016;**84**:87-95.e1 [PMID: 26709112 DOI: 10.1016/j.gie.2015.12.010]

105. Parian AM, Lazarev MG. Serrated Colorectal Lesions in Patients With Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterol Hepatol* 2018;**14**:19–25 [PMID: 29491757]

106. Atwaibi M, Batts KP, Weinberg DI, McCabe RP. Flat serrated change: does it predict the development of colonic mucosal dysplasia in inflammatory bowel disease? Gastroenterology. 2012; 1:S–665.

107. Iacucci M, Hassan C, Gasia MF, Urbanski S, Gui X, Eksteen B, Eustace G, Kaplan GG, Panaccione R. Serrated adenoma prevalence in inflammatory bowel disease surveillance colonoscopy, and characteristics revealed by chromoendoscopy and virtual chromoendoscopy. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2014;**28**:589–94 [PMID: 25575106]

108. Johnson DH, Khanna S, Smyrk TC, Loftus EV, Anderson KS, Mahoney DW, Ahlquist DA, Kisiel JB. Detection rate and outcome of colonic serrated epithelial changes in patients with ulcerative colitis or Crohn's colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;**39**:1408–17 [PMID: 24779703 DOI: 10.1111/apt.12774]

109. Makkar R, Pai RK, Burke CA. Sessile serrated polyps: cancer risk and appropriate surveillance. *Cleve Clin J Med* 2012;**79**:865–71 [PMID: 23208991 DOI: 10.3949/ccjm.79a.12034]

110. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc* 2012;**10**:639–45 [PMID: 22289873 DOI: 10.1016/j.cgh.2012.01.010]

111. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, Appelman HD, Fenoglio CM, Haggitt RC, Ahren C, Correa P, Hamilton SR, Morson BC. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;**14**:931–68 [PMID: 6629368]

112. Gupta RB, Harpaz N, Itzkowitz S, Hossain S, Matula S, Kornbluth A, Bodian C, Ullman T. Histologic inflammation is a risk factor for progression to colorectal neoplasia in ulcerative colitis: a cohort study. *Gastroenterology* 2007;**133**:1099–105; quiz 1340–1 [PMID: 17919486 DOI: 10.1053/j.gastro.2007.08.001]

113. Azer SA. Overview of molecular pathways in inflammatory bowel disease associated with colorectal cancer development. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2013;**25**:271–81 [PMID: 23169309 DOI: 10.1097/MEG.0b013e32835b5803]

114. Matkowskyj KA, Chen ZE, Rao MS, Yang G-Y. Dysplastic lesions in inflammatory bowel disease: molecular pathogenesis to morphology. *Arch Pathol Lab Med* 2013;**137**:338–50 [PMID: 23451745 DOI: 10.5858/arpa.2012-0086-RA]

115. Farraye FA, Odze RD, Eaden J, Itzkowitz SH. AGA technical review on the diagnosis and management of colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2010;**138**:746–74, 774.e1-4; quiz e12-13 [PMID: 20141809 DOI: 10.1053/j.gastro.2009.12.035]

116. Buda A, De Bona M, Dotti I, Piselli P, Zabeo E, Barbazza R, Bellumat A, Valiante F, Nardon E, Probert CS, Pignatelli M, Stanta G, Sturniolo GC, De Boni M. Prevalence of different subtypes of serrated polyps and risk of synchronous advanced colorectal neoplasia in average-risk population undergoing first-time colonoscopy. *Clin Transl Gastroenterol* 2012;**3**:e6 [PMID: 23238028 DOI: 10.1038/ctg.2011.5]

117. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;**51**:130–1 [PMID: 12077106]

Lahlou widad

81 pages – 7 tableaux – 24 figures

RESUME : Caractéristiques endoscopiques et suivi des lésions festonnées chez des patients porteurs de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comparées aux patients non atteints de MICI

Introduction

Les polypes festonnés (PF) incluent les polypes hyperplasiques (HP), les adénomes festonnés sessiles (SSA) et les adénomes festonnés traditionnels (TSA). Les caractéristiques endoscopiques de ces lésions sont maintenant bien connues dans la population générale mais pas chez les patients ayant une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI).

Patients et Méthodes

Le but de cette étude rétrospective, bi-centrique était de comparer les caractéristiques endoscopiques des PF chez des patients MICI et non-MICI. Une chromoendoscopie (CE) à l'indigo carmin (0,2%) était réalisée sous anesthésie générale chez 239 patients. Toutes les lésions festonnées étaient décrites selon la classification de Paris, la taille (mm), la localisation et l'histologie. Nous avons ensuite suivi les patients afin d'étudier l'évolution des lésions festonnées dans les deux groupes.

Résultats

Au total, 160 patients MICI (81 hommes, 48,2 ± 13,8 ans, moy ± DS) ,98 (61,2%) avec une rectocolite hémorragique et 62 (38,8%) une maladie de Crohn) et 79 patients non-MICI (36 hommes, 56 ± 14 ans) ont été inclus. Un total de 479 PF a été détecté par CE : 175 chez 69% (33/79) des patients non-MICI et 304 chez 50% (80/160) des patients MICI, avec un nombre moyen de PF par patient de 2,2 ± 2,8 vs 2,8 ± 1,2 (NS). Aucun TSA n'a été détecté. Les HP étaient plus fréquemment trouvés dans le groupe MICI (63% des polyps vs 31,5%, p< 0,01) avec un aspect 0-IIb selon la classification de Paris plus fréquent ainsi qu'une taille supérieure (6,1 ± 6.6 vs 3,5 ± 2 mm, p< 0,01) et une localisation plus fréquente dans le colon droit (30% vs 13,3%, p< 0,01). Dans le groupe MICI, l'aspect macroscopique des SSA était différent avec plus souvent un aspect de type 0-IIb selon la classification de Paris, une taille significativement supérieure (9,9 ± 10,1 vs 6,36 ± 4,8 mm, p=0,02). Dans les 2 groupes, les SSA étaient plus souvent localisés dans la partie proximale du colon (56% des SSA MICI et 67 % non-MICI).

Conclusion

Dans le groupe des patients MICI, la taille et l'aspect macroscopique des PF se distinguent de ceux rencontrés chez des patients non-MICI avec une taille plus importante et un aspect plan. Les SSA sont associés significativement à la présence de dysplasie en muqueuse plane ce qui suggère l'implication de la voie des festonnés dans la carcinogénèse colique sur MICI. Cette filiation pourrait être approfondie par une analyse génétique des lésions détectées afin de mettre en évidence un profil propre aux PF sur MICI (recherche de mutations KRAS, BRAF, instabilité microsatellite…).

Mots Clés : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, lésions festonnées, cancer colorectal, Adénome festonné sessile.

Président : Pr Bernard Flourie, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine -Lyon

Membres :

Professeur Guillaume Boughen, Maladies de l'Appareil Digestif-Université de Rennes 1
Professeur Serge Guyettant, Anatomie et cytologie pathologiques- Tours
Professeur Driffa MOUSSATA, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine -Tours
Docteur Laurence PICON, Hépato-gastroentérologie -Tours
Docteur Alexandre AUBOURG, Hépato-gastroentérologie –Tours

Directeur de thèse : Professeur Driffa MOUSSATA, Hépato-gastroentérologie, Faculté de Médecine - Tours

Date de soutenance : 08 octobre 2018