



**RECOMMANDATIONS POUR LA PRATIQUE CLINIQUE**

**Endoscopie digestive basse :  
indications en dehors du dépistage en population**

**Argumentaire**

Avril 2004

**Service des recommandations professionnelles**

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction par tous procédés, réservés pour tous pays.

Toute reproduction ou représentation intégrale ou partielle, par quelque procédé que ce soit du présent ouvrage, faite sans l'autorisation de l'Anaes est illicite et constitue une contrefaçon. Conformément aux dispositions du Code de la propriété intellectuelle, seules sont autorisées, d'une part, les reproductions strictement réservées à l'usage privé du copiste et non destinées à une utilisation collective et, d'autre part, les courtes citations justifiées par le caractère scientifique ou d'information de l'œuvre dans laquelle elles sont incorporées.

Ce document a été finalisé en avril 2004. Il peut être commandé (frais de port compris) auprès de :

**Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)**

Service communication

2, avenue du Stade de France 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex – Tél. : 01 55 93 70 00 – Fax : 01 55 93 74 00

© 2003. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes)

ISBN :

Prix :

€

## SOMMAIRE

<b>PARTICIPANTS .....</b>	<b>5</b>
<b>MÉTHODE DE TRAVAIL.....</b>	<b>8</b>
<b>PRÉAMBULE.....</b>	<b>12</b>
<b>ARGUMENTAIRE .....</b>	<b>17</b>
<b>I. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE À VISÉE DIAGNOSTIQUE .....</b>	<b>17</b>
<b>I.1. Modalités de l'endoscopie digestive basse à visée diagnostique.....</b>	<b>17</b>
<b>I.1.1. Fréquence des faux négatifs de la coloscopie.....</b>	<b>17</b>
<b>I.1.2. Le recours aux colorations au cours de la coloscopie (chromo-endoscopie).....</b>	<b>21</b>
<b>I.1.3. Rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie à visée diagnostique chez les sujets traités par anticoagulants, agents antiplaquettaires ou présentant un trouble de l'hémostase.....</b>	<b>25</b>
<b>I.2. Intérêt et indications de l'endoscopie digestive basse dans les situations cliniques suivantes à la recherche d'une pathologie néoplasique.....</b>	<b>25</b>
<b>I.2.1. En présence de signes digestifs isolés (douleurs abdominales, diarrhée, constipation) .....</b>	<b>25</b>
<b>I.2.2. En présence de rectorragie chronique ou aiguë abondante .....</b>	<b>35</b>
<b>I.2.3. En cas d'endocardite .....</b>	<b>42</b>
<b>I.2.4. Avant ou après transplantation d'organe.....</b>	<b>45</b>
<b>I.2.5. En cas de diverticulose .....</b>	<b>50</b>
<b>I.3. Place des examens morphologiques non endoscopiques par rapport à l'endoscopie digestive basse dans les situations cliniques considérées à la recherche d'une néoplasie rectocolique .....</b>	<b>52</b>
<b>I.3.1. Synthèse des recommandations existantes .....</b>	<b>52</b>
<b>I.3.2. Revues systématiques de la littérature.....</b>	<b>52</b>
<b>I.3.3. Discussion .....</b>	<b>53</b>
<b>I.4. En cas d'aspect macroscopique normal ou lors de l'exploration endoscopique du côlon, dans quelles circonstances est-il utile de réaliser des biopsies coliques et/ou iléales ? .....</b>	<b>59</b>
<b>I.4.1. Synthèse des recommandations existantes .....</b>	<b>59</b>
<b>I.4.2. Biopsies coliques et/ou iléales chez les sujets non immunodéprimés avec diarrhée.....</b>	<b>59</b>
<b>I.4.3. Biopsies coliques ou iléales chez les sujets immunodéprimés .....</b>	<b>62</b>
<b>I.4.4. Biopsies coliques ou iléales à la recherche de maladies inflammatoires chroniques intestinales.....</b>	<b>63</b>
<b>I.4.5. Biopsies coliques chez les sujets suspects de colites microscopiques .....</b>	<b>66</b>
<b>II. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE POUR LA SURVEILLANCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE) .....</b>	<b>67</b>
<b>II.1. Recommandations existantes.....</b>	<b>67</b>
<b>II.2. Risque de néoplasies rectocoliques chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales.....</b>	<b>69</b>
<b>II.2.1. Facteurs de risque de CCR au cours de la RCH.....</b>	<b>69</b>
<b>II.2.2. Facteurs de risque de CCR au cours de la maladie de Crohn .....</b>	<b>70</b>
<b>II.3. Résultats des études de surveillance endoscopique des sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales .....</b>	<b>70</b>
<b>II.4. Site et nombre des biopsies .....</b>	<b>71</b>

<b>II.5. Conduite(s) à tenir en cas de dysplasie chez les sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales.....</b>	<b>71</b>
<b>II.5.1. Synthèse des recommandations existantes .....</b>	<b>71</b>
<b>II.5.2. Discussion.....</b>	<b>72</b>
<b>III. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE POUR LA SURVEILLANCE DES PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ ET TRÈS ÉLEVÉ DE CANCER COLORECTAL .....</b>	<b>73</b>
<b>III.1. Surveillance des sujets asymptomatiques à risque très élevé de cancer colorectal.....</b>	<b>74</b>
<b>III.1.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF) : forme typique .....</b>	<b>74</b>
<b>III.1.2. Le syndrome HNPCC.....</b>	<b>78</b>
<b>III.1.3. La polypose juvénile et le syndrome de Peutz-Jeghers.....</b>	<b>79</b>
<b>III.2. Surveillance des sujets asymptomatiques à risque élevé de cancer colorectal (en dehors de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique).....</b>	<b>80</b>
<b>III.2.1. Antécédent familial de cancer rectocolique.....</b>	<b>83</b>
<b>III.2.2. Antécédent familial d'adénome colique.....</b>	<b>89</b>
<b>III.2.3. Antécédent personnel de cancer colorectal.....</b>	<b>89</b>
<b>III.2.4. Cas des patients atteints d'acromégalie .....</b>	<b>95</b>
<b>III.3. Surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux .....</b>	<b>97</b>
<b>III.3.1. Cas des adénomes bénins .....</b>	<b>98</b>
<b>III.3.2. Cas des adénomes plans et des adénomes festonnés .....</b>	<b>105</b>
<b>III.3.3. Cas des polypes hyperplasiques.....</b>	<b>107</b>
<b>III.3.4. Cas des adénomes transformés.....</b>	<b>111</b>
<b>IV. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES .....</b>	<b>114</b>
<b>ANNEXE.....</b>	<b>116</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>119</b>

## **PARTICIPANTS**

---

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) à la demande de la Société nationale française de gastro-entérologie. La méthode de travail a été celle décrite dans le guide « Recommandations pour la pratique clinique – Base méthodologique pour leur réalisation en France – 1999 » publié par l'Anaes. Les sociétés savantes dont les noms suivent ont été sollicitées pour participer à ce travail :

- la Société française d'endoscopie digestive
- la Société de colo-proctologie
- la Société de chirurgie digestive
- le Collège national des généralistes enseignants
- la Société de formation thérapeutique du généraliste
- la Société française de gériatrie et de gérontologie
- la Société française de médecine générale
- la Société française de pathologie
- la Société de radiologie et d'imagerie médicale
- la Société nationale française de gastro-entérologie
- la Société nationale française de médecine interne

L'ensemble du travail a été coordonné par le D<sup>r</sup> Sandrine DANET et le D<sup>r</sup> Christine REVEL-DELHOM, chefs de projet, sous la direction du D<sup>r</sup> Patrice DOSQUET, responsable du service des recommandations professionnelles. Le P<sup>r</sup> Denis HERESBACH a rédigé l'argumentaire scientifique faisant la synthèse des données publiées sur le thème.

La recherche documentaire a été effectuée par M<sup>me</sup> Emmanuelle BLONDET, documentaliste, sous la direction de M<sup>me</sup> Rabia BAZI. L'assistante documentaire était M<sup>me</sup> Renée CARDOSO.

Le secrétariat a été assuré par M<sup>lle</sup> Élodie SALLEZ.

L'Anaes tient à remercier les membres du groupe de travail, du groupe de lecture et de son Conseil scientifique qui ont participé à ce travail dont les noms suivent.

## GROUPE DE TRAVAIL

---

P<sup>f</sup> Jean Boyer – hépato-gastro-entérologue, Angers – Président du groupe  
P<sup>f</sup> Denis Heresbach, gastro-entérologue, Rennes – Chargé de projet  
D<sup>f</sup> Sandrine Danet, chef de projet Anaes, Saint-Denis La Plaine  
D<sup>f</sup> Christine Revel-Delhom, chef de projet Anaes, Saint-Denis La Plaine

P<sup>f</sup> Boyan Christoforov, médecine interne, Paris  
D<sup>f</sup> Pierre-Adrien Dalbès, hépato-gastro-entérologue, Béziers  
D<sup>f</sup> Bernard Denis, gastro-entérologue, Colmar  
P<sup>f</sup> Marie-Danièle Diebold, anatomo-pathologiste, Reims  
D<sup>f</sup> Joël Dubernet, médecin généraliste, Saint-Pey-de-Castets  
D<sup>f</sup> Jean-Christophe Letard, hépato-gastro-entérologue, Poitiers

D<sup>f</sup> Samuel Merran, radiologue, Paris  
D<sup>f</sup> Jean Ollivry, hépato-gastro-entérologue, Challans  
D<sup>f</sup> Patrick Pessaux, chirurgien digestif, Angers  
D<sup>f</sup> Nathalie Salles, gériatre, Pessac  
D<sup>f</sup> Gilbert Souweine, médecin généraliste, Vénissieux  
D<sup>f</sup> Kourouche Vahedi, hépato-gastro-entérologue, Paris

## GROUPE DE LECTURE

---

P<sup>f</sup> Marc Barthet, hépato-gastro-entérologue, Marseille  
D<sup>f</sup> Christian Boustiere, gastro-entérologue, Aubagne  
D<sup>f</sup> Nathalie Charasz, gériatre, Paris  
P<sup>f</sup> Jean-Claude Chaput, gastro-entérologue, Clamart, membre du Conseil scientifique de l'Anaes  
D<sup>f</sup> Denis Cloarec, gastro-entérologue, Nantes  
P<sup>f</sup> Jean-Louis Dupas, hépato-gastro-entérologue, Amiens  
P<sup>f</sup> Jean Escourrou, gastro-entérologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Pierre Girier, médecin généraliste, Oullins  
D<sup>f</sup> Michel Glikmanas, interniste, gastro-entérologue, Meaux  
D<sup>f</sup> Philippe Godeberge, hépato-gastro-entérologue, Paris  
P<sup>f</sup> Marcel Golberg, épidémiologiste, Saint-Maurice  
P<sup>f</sup> Jean-Charles Grimaud, gastro-entérologue, Marseille  
D<sup>f</sup> Philippe Houcke, hépato-gastro-entérologue, Lille  
D<sup>f</sup> Valérie Hyrailles-Blanc, hépato-gastro-entérologue, Béziers  
D<sup>f</sup> Jean-Pierre Jacquet, médecin généraliste, Saint-Jean-d'Arvey

D<sup>f</sup> Jean-Marie Jankowski, gastro-entérologue, Tours  
D<sup>f</sup> Odile Languille-Mimoune, anatomo-pathologiste, Paris  
D<sup>f</sup> Jean Lapuelle, gastro-entérologue, Toulouse  
D<sup>f</sup> Jean-Luc Larpent, gastro-entérologue, Clermont-Ferrand  
P<sup>f</sup> Marie-France Le Goaziou, médecin généraliste, Lyon  
D<sup>f</sup> Michel Leveque, médecin généraliste, Thann  
D<sup>f</sup> Fabrice Luneau, gastro-entérologue, Châteauroux  
D<sup>f</sup> Jean-Yves Mabrut, chirurgien digestif, Lyon  
D<sup>f</sup> Jean-Pierre Machayekhi, anatomo-pathologiste, Valence  
D<sup>f</sup> Claire Mainguene, anatomopathologiste, Monaco  
D<sup>f</sup> Bernard Marchetti, hépato-gastro-entérologue, Marseille  
D<sup>f</sup> Olivier Nouel, hépato-gastro-entérologue, Saint-Brieuc  
P<sup>f</sup> Yves Panis, chirurgien digestif, Paris  
D<sup>f</sup> Alexandre Pariente, gastro-entérologue, Pau  
D<sup>f</sup> Arnaud Patenotte, hépato-gastro-entérologue, Semur-en-Auxois  
P<sup>f</sup> Françoise Piard, anatomopathologiste, Dijon  
D<sup>f</sup> Rémi Picot, anatomopathologiste, Reims  
D<sup>f</sup> François Pigot, gastro-entérologue, Talence

D<sup>f</sup> Nicolas Pirro, chirurgien digestif, Marseille  
D<sup>f</sup> Marc Pocard, chirurgien oncologique, Villejuif  
D<sup>f</sup> Nicolas Regenet, chirurgien viscéral, Nantes  
D<sup>f</sup> Catherine Ridereau-Zins, radiologue, Angers  
D<sup>f</sup> Bertrand Riff, médecin généraliste, Lille  
P<sup>f</sup> Gérard Schmutz, radiologue, Caen  
D<sup>f</sup> Bruno Senez, médecin généraliste, Eyzin-Pinet  
D<sup>f</sup> Valérie Serra-Maudet, chirurgien viscéral, Le  
Mans  
P<sup>f</sup> Laurent Teillet, gériatre, Paris  
D<sup>f</sup> Jean-Jacques Tuech, chirurgien digestif,  
Mulhouse  
D<sup>f</sup> Jean-Marie Vetel, gériatre, Le Mans  
D<sup>f</sup> Pierre Zimmermann, gastro-entérologue, Paris

---

## MÉTHODE DE TRAVAIL

---

### I. MÉTHODE GÉNÉRALE

Ces recommandations professionnelles ont été élaborées selon la méthode des recommandations pour la pratique clinique, publiée par l'Anaes. Les sociétés savantes concernées par le thème, réunies au sein du comité d'organisation, ont été consultées pour délimiter le thème de travail, connaître les travaux réalisés antérieurement sur le sujet et proposer des professionnels susceptibles de participer aux groupes de travail et de lecture. Les recommandations ont été rédigées par le groupe de travail, au terme d'une analyse de la littérature scientifique et d'une synthèse de l'avis des professionnels consultés.

L'Anaes a constitué un groupe de travail en réunissant des professionnels multidisciplinaires, ayant un mode d'exercice public ou privé, et d'origine géographique variée. Ce groupe de travail comprenait un président, qui en a coordonné les travaux, et un chargé de projet, qui a identifié, sélectionné, analysé et synthétisé la littérature scientifique utilisée pour rédiger l'argumentaire et les recommandations, discutées et élaborées avec le groupe de travail.

Un groupe de lecture, composé selon les mêmes critères que le groupe de travail, a été consulté par courrier et a donné un avis sur le fond et la forme des recommandations, en particulier sur leur lisibilité et leur applicabilité. Les commentaires du groupe de lecture ont été analysés par le groupe de travail et pris en compte chaque fois que possible dans la rédaction des recommandations.

Les recommandations ont été discutées par le Conseil scientifique, section évaluation, de l'Anaes, et finalisées par le groupe de travail.

Un chef de projet de l'Anaes a coordonné l'ensemble du travail et en a assuré l'encadrement méthodologique.

Une recherche documentaire approfondie a été effectuée par interrogation systématique des banques de données bibliographiques médicales et scientifiques depuis 1996. En fonction du thème traité, elle a été complétée par l'interrogation d'autres bases de données spécifiques et/ou économiques si besoin. Une étape commune à toutes les études consiste à rechercher systématiquement les recommandations pour la pratique clinique, conférences de consensus, articles de décision médicale, revues systématiques, méta-analyses et autres travaux d'évaluation déjà publiés au plan national et international. Tous les sites Internet utiles (agences gouvernementales, sociétés savantes, etc.) ont été explorés. Les documents non accessibles par les circuits conventionnels de diffusion de l'information (littérature grise) ont été recherchés par tous les moyens disponibles. Par ailleurs, les textes législatifs et réglementaires pouvant avoir un rapport avec le thème ont été consultés. Les recherches initiales ont été mises à jour jusqu'au terme du projet. L'examen des références citées dans les articles analysés a permis de sélectionner des articles non identifiés lors de l'interrogation des différentes sources d'information. Enfin, les membres des groupes de travail et de lecture ont

transmis des articles de leur propre fonds bibliographique. Les langues retenues sont le français et l'anglais.

Le paragraphe « Recherche documentaire » présente le détail des sources consultées ainsi que la stratégie de recherche.

Chaque article sélectionné a été analysé selon les principes de lecture critique de la littérature. Sur la base de cette analyse de la littérature, le groupe de travail a proposé, chaque fois que possible, des recommandations. Selon le niveau de preuve des études sur lesquelles elles sont fondées, les recommandations ont un grade variable, coté de A à C selon l'échelle proposée par l'Anaes (voir tableau). En l'absence d'études, les recommandations sont fondées sur un accord professionnel.

**Tableau.** Grade des recommandations.

<b>Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)</b>	<b>Grade des recommandations</b>
<p><b>Niveau 1</b> Essais comparatifs randomisés de forte puissance Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés Analyse de décision basée sur des études bien menées</p>	<p style="text-align: center;">A Preuve scientifique établie</p>
<p><b>Niveau 2</b> Essais comparatifs randomisés de faible puissance Études comparatives non randomisées bien menées Études de cohorte</p>	<p style="text-align: center;">B Présomption scientifique</p>
<p><b>Niveau 3</b> Études cas-témoins</p>	<p style="text-align: center;">C Faible niveau de preuve</p>
<p><b>Niveau 4</b> Études comparatives comportant des biais importants Études rétrospectives Séries de cas</p>	

Des propositions d'études et d'actions futures ont été formulées par le groupe de travail.

## II. RECHERCHE DOCUMENTAIRE

### SOURCES D'INFORMATIONS

#### Bases de données bibliographiques automatisées :

- Medline (*National library of medicine*, États-Unis)
- Embase (Elsevier, Pays-Bas)
- Pascal (CNRS-INIST, France).

#### Autres sources :

- *Cochrane Library* (Grande-Bretagne)
- *National guideline clearinghouse* (États-Unis)
- HTA Database (*International network of agencies for health technology assessment - INAHTA*)
- Sociétés savantes compétentes dans le domaine étudié
- BDSP (Banque de données en santé publique, Rennes)
- CODECS (base du Collège des économistes de santé, France)
- NHS EED (base du *National Health Service*, Grande-Bretagne)
- Internet : moteurs de recherche.

La recherche a porté sur les types d'études ou sujets définis avec le chef de projet.

### STRATÉGIE DE RECHERCHE

La stratégie d'interrogation de Medline, Embase et Pascal précise les termes de recherche utilisés pour chaque sujet ou type d'étude et la période de recherche.

Les termes de recherche sont soit des termes issus d'un thésaurus (descripteurs du MESH pour Medline), soit des termes du titre ou du résumé (mots libres).

Ils sont combinés en autant d'étapes que nécessaire à l'aide des opérateurs « ET » « OU » « SAUF ».

Une présentation synthétique sous forme de tableau reprend les étapes successives et souligne les résultats en termes de :

- nombre total de références obtenues ;
- nombre d'articles analysés ;
- nombre d'articles cités dans la bibliographie finale.

**Tableau 1.** Stratégie de recherche documentaire.

Type d'étude/sujet	Termes utilisés	Période de recherche	Nombre de références
<b>Recommandations sur la surveillance par endoscopie basse</b>		1997-2003	
Étape 1	<i>Endoscopy</i> OU <i>Endoscopy digestive system</i> OU <i>Endoscopy gastrointestinal</i> OU <i>Proctoscopy</i> OU <i>Sigmoidoscopy</i> OU <i>Colonoscopy</i>		
	ET		
	<i>Colorectal adenoma</i> (dans le titre) OU <i>Colorectal neoplasms</i> OU <i>Colorectal neoplasms, hereditary nonpolyposis</i> OU <i>Colonic neoplasms</i> OU <i>Colonic polyps</i> OU <i>Sigmoid neoplasms</i> OU <i>Rectal neoplasms</i> OU <i>Adenomatous polyposis coli</i> OU <i>Adenomatous polyps</i> OU <i>Colitis, ulcerative</i> OU <i>Crohn disease</i> OU <i>Colitis</i> OU <i>Proctocolitis</i> OU <i>Inflammatory bowel diseases</i>		
Étape 2	<i>Guideline*</i> OU <i>Practice guideline</i> OU <i>Health planning guideline</i> OU <i>Recommendation</i> [titre] OU <i>Consensus development conference</i> OU <i>Consensus development conference, NIH</i> OU <i>Consensus conference</i> [titre] OU <i>Consensus statement</i> [titre]		
<b>Indications de l'endoscopie basse</b>		1997-2003	
Étape 3	<i>Colonic diseases</i> OU <i>Colonic diseases, functional</i> OU <i>Constipation</i> OU <i>Diarrhea</i> OU <i>Abdominal pain</i> OU <i>Colic</i> OU <i>Transplantation</i> OU <i>Endocarditis</i> OU <i>Gastrointestinal hemorrhage</i>		
	ET		
	<i>Endoscopy</i> OU <i>Endoscopy, digestive system</i> OU <i>Endoscopy, gastrointestinal</i> OU <i>Proctoscopy</i> OU <i>Sigmoidoscopy</i> OU <i>Colonoscopy</i>		
Étape 4	<i>Diagnosis</i>		

## **PRÉAMBULE**

---

### **1. Origine de la demande**

La demande d'actualisation de la RPC de 1996 sur le thème de l'endoscopie digestive basse (1) émane de la Société nationale française de gastro-entérologie. Elle est liée à la publication de données scientifiques nouvelles susceptibles de modifier les recommandations précédentes.

### **2. Thème des recommandations**

Le thème concerne les indications de l'endoscopie digestive basse en dehors du dépistage en population. La restriction du thème est liée à l'existence de recommandations existantes : « Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon » publiées en 1998, qui traitent du dépistage en population (2).

L'objectif de ces recommandations est de préciser la place de l'endoscopie digestive basse pour le diagnostic de lésions néoplasiques chez des sujets à risque élevé et très élevé de cancer colorectal (CCR) et dans des situations cliniques particulières pour les sujets à risque moyen de CCR. Les niveaux de risque de CCR sont définis dans le paragraphe 4 de ce préambule.

Sont exclues du champ de ces recommandations :

- les indications de l'endoscopie digestive basse dans le dépistage du CCR en population et dans les stratégies diagnostiques suivantes : anémie ferriprive, adénome du tractus digestif haut, cholangite sclérosante primitive et polypose gastrique de type kystique fundique ;
- les conditions environnementales et les modalités anesthésiques de la coloscopie ;
- les stratégies thérapeutiques.

### **3. Cibles des recommandations : cibles professionnelles et populations cibles**

Ces recommandations s'adressent aux médecins généralistes, gériatres, gastro-entérologues, coloproctologues, radiologues, cancérologues, anatomopathologistes, médecins internistes et chirurgiens digestifs.

Les populations ciblées par ces recommandations sont les populations à risque élevé et très élevé de CCR ainsi que les populations à risque moyen dans certaines circonstances cliniques particulières.

### **4. Définitions retenues par le groupe de travail**

Les définitions retenues par le groupe de travail pour les populations à risque de cancer colorectal (CCR) sont les suivantes :

- le niveau de risque moyen est défini comme le risque moyen de la population dans son ensemble ;
- le niveau de risque élevé est défini comme le risque des patients ayant des antécédents personnels d'adénome ou de cancer colorectal ou celui des sujets

ayant un parent au 1<sup>er</sup> degré de moins de 60 ans ou plusieurs parents au 1<sup>er</sup> degré, atteints d'un cancer colorectal ou d'un adénome avancé [l'adénome avancé est défini par une taille  $\geq 1$  cm, ou la présence d'un contingent villositaire ( $> 25$  % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ* (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne présentée en annexe)].

Les sujets atteints de maladie inflammatoire chronique de l'intestin, rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et maladie de Crohn, sont aussi des sujets à risque élevé en cas de pancolite d'évolution prolongée.

Les sujets atteints d'acromégalie sont également à risque élevé de CCR ;

- le niveau de risque très élevé est caractérisé par le risque des sujets appartenant à une famille atteinte de cancers à transmission héréditaire : la polyposse adénomateuse familiale (PAF), les cancers héréditaires sans polyposse [*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer* (HNPCC), nouvelle dénomination du syndrome de Lynch] et autres polyposes avec risque de CCR (polyposse juvénile et syndrome de Peutz-Jeghers).

Un glossaire des principaux termes anatomopathologiques utilisés dans l'argumentaire ainsi que la classification de Vienne des néoplasies intra-épithéliales et des cancers superficiels sont présentés en annexe.

## 5. Liste des questions auxquelles répondent ces recommandations

Les questions auxquelles répondent ces recommandations sont les suivantes :

1) Intérêt et indication(s) de l'endoscopie digestive basse (coloscopie totale ou rectosigmoïdoscopie *versus* exploration non endoscopique, échographie, tomodensitométrie, IRM) à la recherche d'une pathologie néoplasique dans les situations cliniques suivantes :

- en présence de symptômes digestifs isolés : douleur abdominale, diarrhée, constipation ;
- en présence de rectorragies chroniques ou aiguës abondantes ;
- en cas d'endocardite ;
- en cas de maladie diverticulaire ;
- avant ou après transplantation d'organe.

2) Dans quelle(s) circonstance(s) est-il utile de réaliser des biopsies coliques et/ou iléales ?

3) Indications et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique).

4) Indications et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des sujets asymptomatiques :

- à risque très élevé de cancer colorectal ;
- à risque élevé de cancer colorectal (en dehors de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique).

5) Indications et modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance endoscopique après exérèse d'un ou plusieurs adénomes colorectaux :

- adénome non transformé (adénome bénin) ;
- adénome transformé (cancers non invasif et invasif).

Par « modalités » de l'endoscopie digestive basse, le groupe de travail entend le choix de l'examen (coloscopie totale ou rectosigmoïdoscopie), l'utilisation de colorant et la périodicité de l'examen.

## **6. Précisions sur la méthode d'élaboration des recommandations**

La stratégie adoptée pour actualiser les questions 1, 2 et 3 repose sur une méthodologie classique d'interrogation des bases de données et de sélection des essais ou articles originaux décrite dans le guide méthodologique de l'analyse de la littérature et de la gradation des recommandations (Anaes janvier 2000) (3). Pour les questions 4 et 5, l'argumentaire qui est proposé repose dans un premier temps sur une analyse critique des différents « *guidelines* » ou recommandations identifiés sur le thème et publiés depuis 1996. La synthèse des recommandations existantes a été secondairement complétée par une recherche bibliographique ciblée.

Le *tableau 1* décrit les méthodes utilisées pour l'élaboration des recommandations internationales publiées sur le thème des indications de l'endoscopie digestive basse depuis 1996.

**Tableau 1.** Méthodologie des recommandations internationales publiées sur le thème des indications de l'endoscopie digestive basse, depuis 1996.

Origine, année (référence)	Titre	Recherche systématique de la littérature (nbre articles cités)	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluri-disciplinaire	Relecture externe
ACG, 2000 (4)	<i>Polyp guideline : diagnosis, treatment and surveillance for patients with colorectal polyps</i>	Non précisé (n = 108)	Non	Oui	Oui
ACG, 2000 (5)	<i>CCR prevention 2000 : screening recommendations of the ACG</i>	Non précisé (n = 142)	Non	Non précisé	Oui
Hoff et al., 1996 (6)	<i>The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy : 10-year intervals</i>	Non précisé (n = ND)	Non	Non précisé	Non précisé
AGA, 2003 (7)	<i>Colorectal cancer screening and surveillance : clinical guidelines and rationale – update based on new evidence</i>	Non précisé (n = 102)	Non	Oui	Oui
ACS, 2001 (8)	<i>American cancer society guidelines on screening and surveillance for the early detection of adenomatous polyps and cancer – update 2001</i>	Non précisé (n = 181)	Non	Non précisé	Oui
SSAT, 1999 (9)	<i>Management of colonic polyps and adenomas</i>	Non précisé (n = 2)*	Non	Non précisé	Non précisé
AGA, 1997 (10)	<i>Colorectal cancer screening : clinical guidelines and rationale</i>	Oui (n = 220)	Non	Oui	Oui

CCR : *Colorectal cancer* ou cancer colorectal ; ND : non déterminé ; \* : les recommandations initiales datent de 1996. Elles sont régulièrement mises à jour tous les ans ou tous les 2 ans. Le nombre d'articles cités correspond au nombre d'articles référencés sur 1 an ; ACG : *American College of Gastroenterology* ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACS : *American Cancer Society* ; SSAT : *Society for Surgery of the Alimentary Tract*.

**Tableau 1 (suite).** Méthodologie des recommandations internationales publiées sur le thème des indications de l'endoscopie digestive basse, depuis 1996.

Origine, année (référence)	Titre	Recherche systématique de la littérature (nbre articles cités)	Niveau de preuve	Groupe d'experts pluri- disciplinaire	Relecture externe
EPAGE, 1999 (11)	<i>European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy : conclusion and www site</i>	Non précisé (n = 63)	Consensus d'experts formalisé <sup>(1)</sup>	Oui	Non
EPAGE, 1999 (12)	<i>Appropriateness of colonoscopy : lower abdominal pain or constipation</i>	Non précisé (n = 17)	Consensus d'experts formalisé <sup>(1)</sup>	Oui	Non
EPAGE, 1999 (13)	<i>Appropriateness of colonoscopy : diarrhea</i>	Non précisé (n = 40)	Consensus d'experts formalisé <sup>(1)</sup>	Oui	Non
EPAGE, 1999 (14)	<i>Appropriateness of colonoscopy : inflammatory bowel disease</i>	Non précisé (n = 47)	Consensus d'experts formalisé <sup>(1)</sup>	Oui	Non
EPAGE, 1999 (15)	<i>Appropriateness of colonoscopy : surveillance after polypectomy</i>	Non précisé (n = 83)	Consensus d'experts formalisé <sup>(1)</sup>	Oui	Non
BSG et ACGBI, 2002 (16)	<i>Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups</i>	Oui (n = 284)	Oui	Oui	Oui
SNFGE et FNCLCC, 1998 (2)	Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon	Oui (n = ND)	Non	Oui	Non applicable (conférence de consensus)
Andem, 1996 (1)	Endoscopies digestives basses	Oui (n = 60)	Oui	Oui	Oui

CCR : *Colorectal Cancer* ou cancer colorectal ; ND : non déterminé ; <sup>(1)</sup> : consensus d'experts formalisé selon la méthode RAND-UCLA ; EPAGE : *European panel on the appropriateness of gastrointestinal endoscopy* ; BSG : *British Society of Gastroenterology* ; ACGBI : *Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie ; FNCLCC : Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer.

## ARGUMENTAIRE

---

### I. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE À VISÉE DIAGNOSTIQUE

#### I.1. Modalités de l'endoscopie digestive basse à visée diagnostique

Les conditions environnementales et les modalités anesthésiques de la coloscopie sont exclues du cadre de ces recommandations.

##### I.1.1. Fréquence des faux négatifs de la coloscopie

Les faux négatifs correspondent aux lésions non vues (en particulier les adénomes) au cours de l'examen endoscopique. Le taux de faux négatifs n'est pas facile à déterminer du fait de l'absence d'examen de référence.

##### — *Fréquence des adénomes non vus selon les études*

Plusieurs études ont estimé la fréquence d'adénomes non vus (cf. *tableau 2*) en particulier 3 études où une seconde coloscopie était réalisée par un autre opérateur le même jour que l'examen initial. Le taux de lésions non visualisées lors du premier examen concernait 22 % des patients et 11 % à 24 % des adénomes en coloscopie totale ou respectivement 3 % et 20 % en rectosigmoïdoscopie.

Dans une étude rétrospective 5 % des patients opérés de CCR avaient été explorés par coloscopie totale dans les 3 années précédentes. Dans la moitié des cas il s'agissait de potentiels faux négatifs car la coloscopie avait progressé au-delà du siège du carcinome (17).

**Tableau 2.** Fréquence des polypes adénomateux (PA) non diagnostiqués au cours de 2 coloscopies successives (colosc. 1 et 2).

Auteurs, année (référence)	Nbre patients inclus	% patients PA (+) colosc.1	Segment exploré	Délai colosc. 2 / colosc. 1	% patients PA (+) en colosc. 2 non vus colosc. 1	% PA non vus	Facteur variations § (% de PA non vus)		
<b>Kronborg et al.</b> , 1981 (18)	80	100	Côlon (75 %)	3 mois	16	10	p (+) (9)		p (-) (33)
<b>Hoff et Vatn</b> , 1985 (19)	112	100	Rectosigmoïde	63 jours*	4	24	n < 5 (25)		n ≥ 5 (5)
<b>Hixson et al.</b> , 1990 (20)	90	77	Côlon	< 12 heures	22	11	d ≤ 5 (16) n = 1 (17)	5 < d < 9 (12) n = 2 (29)	d ≥ 10 (0) n ≥ 3 (42)
<b>Rex et al.</b> , 1994 (21)	259	0	Rectosigmoïde	41 mois*	6	?	a < 60 (3)		a > 60 (10)
<b>Neugut et al.</b> , 1995 (22)	99 a ≥ 65	0	Côlon	36 mois	24	16	a ≤ 55 (21)	55 < a < 64 (18)	(36)
<b>Rex et al.</b> , 1997 (17)	183	57	Côlon	< 1 jour	22	24	D ≤ 5 (27) n < 1 (16)	5 < d < 9 (13) n = 1 (30)	d ≥ 10 (6) n ≥ 2 (47)
<b>Schoenfeld et al.</b> , 1999 (23)	126 <sup>†</sup> 123 <sup>††</sup>	16 11	Rectosigmoïde Rectosigmoïde	< 1 jour < 1 jour	3 2	20 21	d ≤ 5 (21)	6 < d < 9 (29)	d ≥ 10 (14)
<b>Bensen et al.</b> , 1999 (24)	76	67	Côlon	47 jours*	17	12	d ≤ 5 (15)	6 < d < 9 (13)	d ≥ 10 (7)
<b>Schoen et al.</b> , 2003 (25)	9 317**	0	Rectosigmoïde	36 mois	3,1 <sup>†††</sup>	---	h 1,7 (1,3-2,2) <sup>ξ</sup> atcd 2,0 (1,1-3,7) <sup>ξ</sup>		
<b>Araujo et al.</b> , 2003 (26)	112	112 <sup>#</sup>	Côlon	< 1 jour	---	47 <sup>φ</sup> 22 <sup>φφ</sup>	d ≤ 5 (55) ad (+) 40		d ≥ 5 (16) ad (-) 58

\* : moyenne ; § : % de PA en fonction du facteur de variation (p : pédiculé, n : nombre, d : diamètre en mm, a : âge en années, h : homme, tab : tabagisme actif, atcd : antécédent familial de cancer colique au 1<sup>er</sup> degré, col : exploration colique dans les 3 dernières années, ad(+) pour les adénomes, ad(-) pour les lésions non néoplasiques à la colosc. 1) ; † : rectosigmoïdoscopie réalisée par un gastro-entérologue (†) ou une infirmière (††) ; \*\* : 81 % de réponses et suivi de 11 583 patients sans lésions distales (< 50 cm de la marge anale) après une rectosigmoïdoscopie de dépistage ; ††† : 0,8 % d'adénome avancé ou de carcinome ; # : la coloscopie 1 est standard et la coloscopie 2 est réalisée avec une optique grossissante (x35) ; φ : polype ; φ φ : adénome avec dysplasie de haut grade ; ξ : risque relatif (IC 95 %).

— *Facteurs associés au nombre de faux négatifs*

Le taux de faux négatifs serait moins élevé en cas de coloscopie initiale strictement normale : dans une étude sur 4 056 coloscopies totales avec intubation iléale et strictement normales, 5 cancers coliques (0,5 %) ont été diagnostiqués chez 1 098 sujets suivis 5 ans par les « registres des cancers ou des décès » et 3 (0,6 %) parmi les 496 patients explorés par une seconde coloscopie après un suivi en moyenne de 3,8 ans (de 3 jours à 9 ans) (27).

La taille < 5 mm et un nombre d'adénomes > 1 sont des facteurs associés à un taux de faux négatifs élevé (cf. *tableau 2*).

Le temps consacré à l'examen du côlon lors du retrait du coloscope serait aussi un facteur associé au taux de faux négatifs. Dans les recommandations américaines sur la qualité de la coloscopie, un temps de 6 à 10 minutes consacré à l'examen lors du retrait du coloscope est proposé (28).

D'après les résultats d'une étude de dépistage par rectosigmoïdoscopie chez les sujets à risque moyen de CCR le taux de détection des adénomes variait entre 9 % et 15 % selon les centres d'examen (n = 14). Parmi les différents facteurs analysés, seul le temps consacré au retrait de l'appareil était corrélé au taux de détection des adénomes (29).

En coloscopie totale, l'analyse de la qualité de l'examen par 4 experts a montré que le taux de faux négatifs était plus élevé pour les examens au retrait du coloscope les plus courts (moyenne = 6 min 41 sec ; extrêmes = 3 min 48 sec - 9 min 43 sec) et le plus faible pour les temps les plus élevés (moyenne = 8 min 55 sec ; extrêmes = 5 min 8 sec - 11 min 1 sec) (30).

La preuve du caractère complet de la coloscopie n'a été étudiée que dans une série prospective. L'objectif de cette étude était de comparer la pertinence de photographies multiples à celle d'un enregistrement vidéo analysé par 5 endoscopistes pour la reconnaissance des sites anatomiques. Alors que l'enregistrement vidéo obtenait un score moyen de 4,78 sur 5, le score des photographies variait de 0,10 à 0,23 en fonction du site (bas fond, valvule, iléon, orifice appendiculaire) (31). Du fait de sa lourdeur, l'enregistrement vidéo systématique des intubations cœcales en pratique quotidienne n'est pas recommandé aux États-Unis (32), ni ailleurs.

### **Recommandations sur la durée de l'examen endoscopique, à la recherche d'une néoplasie colique**

- **L'exploration rectocolique lors du retrait de l'endoscope est le temps fondamental de l'examen. Le taux de faux négatifs (lésions « manquées ») est inversement corrélé à la durée du retrait du coloscope (grade B). Il est recommandé de consacrer une attention particulière à l'exploration de la muqueuse colique lors du retrait du coloscope (grade C).**

**Tableau 3.** Fréquence des adénomes plans dans les études endoscopiques prospectives occidentales.

Auteurs, année (référence)	Coloration* endoscopie inclusion	Polype	Adénome Plan N (%)	Explorés N	Patients Adénome N	Adénome plan N	% de patients adénome plan/adénome
Lanspa <i>et al.</i> , 1992 (33)	Non Standard Prosp. 1 an	136	66 (49)	118	55	18	33
Jaramillo <i>et al.</i> , 1995 (34)	IC 0,5 % HR Prosp. 92-93	261	109 (41)	232	96	55	57
Hart <i>et al.</i> , 1998 (35)	Non RSS Prosp. dépistage	27	4 (11)	3 000	---	4	---
Rembacken <i>et al.</i> , 2000 (36)	IC 0,2 % OG Prosp. 95-99	321	119 (37)	1 000	225	---	---
Kiesslich <i>et al.</i> , 2001 (37)	IC 0,4 % HR ou OG Prosp.	105	14 (13)	100	52**	---	---
Saitoh <i>et al.</i> , 2001 (38)	IC - 0,1 % ---	137	53 (44)	211	102	48	48
Tsuda <i>et al.</i> , 2002 (39)	IC - 0,1 % CG Prosp. 93-5	973	66 (7)	1 189	337	52	15
Samalin <i>et al.</i> , 2002 (40)	Non Standard Prosp.	321 203+	32 (10) 70 (32)+	---	136**	45	33**
Hurlstone <i>et al.</i> , 2002 (41)	IC - 0,5 % Standard et HR	733***	285 (39)	850	598	---	---

\*IC : indigo carmin ; HR : haute résolution ; OG : optique grossissante ; RSS : rectosigmoïdoscopie souple ; \*\* : patient avec polype ; \*\*\* : adénome ; + : définition histologie de l'adénome plan.

### I.1.2. Le recours aux colorations au cours de la coloscopie (chromo-endoscopie)

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Le recours aux colorations pour améliorer la qualité de l'examen et diminuer le taux de faux négatifs n'a pas fait l'objet de recommandations américaines (28).

En Europe, (42) un panel d'experts a jugé que la coloration à l'indigo carmin (solution aqueuse à 0,2 %) était :

- inappropriée pour la détection de « larges lésions » ou des cancers colorectaux ;
- appropriée pour visualiser la persistance de résidus néoplasiques après exérèse endoscopique fractionnée de polypes coliques ;
- utile pour évaluer la présence d'une dépression à la surface d'une lésion et pour apprécier son invasion sous-muqueuse ;
- nécessaire à la recherche de lésions néoplasiques de petite taille en particulier non polypoïdes.

#### — *Discussion*

#### **Chromo-endoscopie et détection des polypes**

Les études basées sur un recrutement prospectif montrent que dans les pays occidentaux, les adénomes plans représentent de 7 % à 49 % des polypes et sont retrouvés chez 11 % à 49 % des patients porteurs d'adénomes (cf. *tableau 3*).

Parmi ces études, seules 2 ont évalué l'apport des colorations par indigo carmin par rapport à un examen standard pour le diagnostic d'adénome plan :

- dans l'étude de Kiesslich *et al.* (37), 48 des 100 patients inclus présentant une muqueuse sigmoïdienne normale à l'examen endoscopique ont eu une coloration systématique par indigo carmin à 0,4 %, suivie d'un examen par coloscopie de type haute résolution ou avec grossissement. L'examen avant coloration ne mettait en évidence aucune lésion alors que 178 lésions apparaissaient après coloration (moyenne = 0,3 cm ; extrêmes = 0,1 - 0,5 cm) chez 27 des 48 patients. Seulement 13 des 178 lésions (8 %) étaient des adénomes dont 2 % étaient dysplasiques ;
- la seconde étude de Saïtoh *et al.* (38) a retrouvé, chez 211 patients, 53 adénomes plans et 82 adénomes exophytiques, dont respectivement 33 (62 %) et 12 (15 %) n'étaient vus qu'après coloration par indigo carmin à 0,1 %. Dans cette étude, les 211 patients pour lesquels la coloration par indigo carmin était systématiquement réalisée dans le côlon gauche et, devant une suspicion de polype, dans le côlon droit, ont été comparés à 211 patients examinés classiquement sans coloration spécifique. Les temps d'examen dans les 2 groupes (avec et sans coloration) étaient respectivement de  $12,5 \pm 4,5$  minutes *versus*  $8,3 \pm 3,0$  minutes ( $p < 0,001$ ) alors que le nombre d'adénomes de moins de 5 mm était plus élevé dans le groupe avec coloration (79 % *versus* 38 % ;  $p < 0,001$ ) ainsi que le nombre de patients porteurs d'adénomes de moins de 5 mm (35 % *versus* 9 % ;  $p < 0,001$ ).

D'autres études ont également évalué l'intérêt des colorations au cours de l'examen coloscopique.

- Dans une série de cas (43), chez 12 patients porteurs d'un cancer héréditaire sans polyposé, explorés initialement par une coloscopie standard (réalisée par un coloscope à haute résolution) puis avec coloration à l'indigo carmin à 0,4 % (durée moyenne de la coloscopie avec coloration 17 min, extrêmes = 10 - 20 min) ; 14 polypes (2 plans, 10 sessiles et 2 pédiculés) étaient repérés chez 6 des 12 patients par la coloscopie seule, alors qu'après coloration à l'indigo carmin 11 polypes supplémentaires (9 plans et 2 sessiles) étaient repérés chez 6 des 12 patients. Avant coloration, les lésions correspondaient à 4 adénomes et 11 polypes hyperplasiques et après coloration 4 adénomes (gain de 100 %) et 2 polypes hyperplasiques supplémentaires étaient visualisés.
- Dans l'étude de Brooker *et al.* (44) où chaque patient est son propre témoin, la coloscopie était réalisée avec un coloscope standard (n = 135) et comparée à une coloscopie réalisée après coloration à l'indigo carmin à 0,1 % avec un coloscope standard. Les durées des examens avec et sans coloration étaient respectivement de 9 min 5 sec (extrêmes = 2 min 48 sec - 24 min 44 sec) et de 4 min 52 sec (extrêmes = 1 min 42 sec - 15 min 21 sec). Avec et sans coloration les pourcentages de patients avec au moins un polype non néoplasique étaient respectivement de 41 % *versus* 25 % (RR = 1,63 ; IC 95 % = [1,40 - 2,34]), celui de patients avec au moins un adénome de 33 % *versus* 25 % (RR = 1,31 ; IC 95 % = [0,89 - 1,93]) et celui de patients avec au moins un adénome de moins de 5 mm de 29 % *versus* 19 % (RR = 1,56 ; IC 95 % = [1,00 - 2,45]). L'augmentation de fréquence des patients avec au moins un adénome de moins de 5 mm demeurait significative au niveau du côlon proximal (RR = 1,71 ; IC 95 % = [1,20 - 2,89]) mais ne l'était pas au niveau du côlon distal. Dans cette étude, le nombre de patients avec 3 adénomes ou plus augmentait significativement après coloration (12 % *versus* 2 %, p < 0,002).
- Dans une troisième étude randomisée prospective (45), la coloscopie standard (n = 500) était comparée à la coloscopie avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin à 0,4 % ou au bleu de méthylène à 0,1 % en cas de suspicion de lésions (n = 250) et à la coloscopie avec grossissement associée à la chromo-endoscopie (n = 250). Il existait une augmentation significative du nombre de patients porteurs d'adénomes après coloration par l'indigo carmin avec (59 %) ou sans (55 %) utilisation du coloscope grossissant comparée à la coloscopie sans coloration (43 %). Comparées à l'examen anatomopathologique, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'adénome *versus* celui de polype non adénomateux étaient respectivement de 98 % et 74 % avec la coloscopie à optique grossissante et de 84 % et 68 % lors de la coloration avec coloscopie standard.
- Dans une quatrième étude prospective (46), 74 patients ont eu une coloscopie totale puis, après retrait de l'appareil, un second examen rectosigmoïdien (des 30 cm distaux) avec pulvérisation de 20 ml d'indigo carmin à 0,2 %. Une augmentation du nombre « d'élevures polypoïdes » de 75 % a été enregistrée (176/234). Pour les adénomes, l'accroissement était de 28 % (17/58). La coloration à l'indigo carmin permettait de mettre en évidence le seul adénome festonné observé chez ces patients. Les adénomes non vus lors de l'examen standard étaient visualisés après chromo-endoscopie chez 18 des 74 patients : 12 % des patients présentant des adénomes lors de l'examen standard et 24 % des patients ne présentant pas d'adénomes lors de l'examen standard.

Au total, la coloration par l'indigo carmin à 0,2 % ou à 0,4 % au cours de la coloscopie augmente de façon significative le taux de détection des adénomes de moins de 5 mm en particulier au niveau du côlon proximal et pourrait également augmenter le nombre d'adénomes visualisés chez les patients examinés par coloscopie. Une fréquence attendue de patients porteurs d'adénomes plans dans les pays occidentaux de l'ordre de 10 % à 30 % est décrite après coloration par l'indigo carmin.

### **Chromo-endoscopie et nature ou invasion sous-muqueuse des polypes**

L'apport des colorations pour évaluer la nature histologique des polypes ou l'envahissement muqueux et sous-muqueux des adénomes a été également étudié. L'utilisation de l'indigo carmin à 0,2 % avec un coloscope à haute résolution permet de différencier les adénomes des lésions non adénomateuses avec une sensibilité et une spécificité de 93 % et 95 %, et une valeur prédictive négative et positive respectivement de 98 % et 87 % dans une série de 24 patients présentant des polypes de moins de 10 mm (47).

Dans une étude incluant 3 438 patients explorés par coloscopie avec coloration par indigo carmin et utilisation d'un endoscope grossissant, la sensibilité et la spécificité pour le diagnostic d'adénome étaient respectivement de 98 % et 52 %. L'examen de référence était l'examen histologique (48).

La classification de l'aspect des cryptes en 5 stades après coloration à l'indigo carmin a été proposée et l'utilisation d'un coloscope à optique grossissante pourrait permettre le diagnostic d'adénome tubuleux ou de carcinome et de son degré d'envahissement sous-muqueux (49,50).

Cependant, dans ces études, monocentriques et extrêmement dépendantes des opérateurs, la valeur prédictive de l'aspect des cryptes n'a pas été déterminée de façon prospective puisque c'est la fréquence des différents aspects qui a été décrite en fonction du type histologique ou de l'envahissement pariétal de la lésion par ailleurs réévaluée.

### **Chromo-endoscopie et maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)**

La chromo-endoscopie a été également utilisée au cours de la surveillance des RCH. Dans une première étude chez 61 patients atteints de RCH explorés par coloscopie à optique grossissante et coloration à l'indigo carmin à 0,1 %, la corrélation entre le grade histologique d'activité de la RCH et l'aspect de la muqueuse après chromo-endoscopie était meilleure ( $r=0,807$ ) que la corrélation obtenue avec l'aspect endoscopique observé en l'absence de coloration par l'indigo carmin ( $r=0,665$ ). L'aspect de la muqueuse après coloration par l'indigo carmin était classé en 5 grades : (grade 1) aspect arrondi des cryptes régulièrement réparties, (grade 2) aspect vilieux des cryptes dont les orifices ne sont plus visibles, (grade 3) aspect d'érosion de l'épithélium sous la forme de petites dépressions entourées d'un œdème muqueux avec une irrégularité de la répartition des cryptes, (grade 4) aspect de dépôts ponctiformes jaunâtres et (grade 5) aspect irrégulier de la muqueuse en corail (51).

Un sous-groupe de 18 patients a été étudié prospectivement par coloscopie à optique grossissante et coloration à l'indigo carmin et suivi durant 6 mois. Une rechute clinique confirmée endoscopiquement était notée chez 16 des 18 patients. Sept des 9 patients ayant des érosions épithéliales après chromo-endoscopie (lésions de grade 3) et 2 des 9 patients ne présentant pas cet aspect d'érosion épithéliale (lésions de grade 1 ou 2) ont présenté une rechute à 6 mois.

Dans une étude contrôlée et randomisée chez 174 patients atteints de rectocolite évoluant depuis plus de 8 ans, 87 ont été explorés par endoscopie à optique grossissante avec coloration au bleu de méthylène à 0,1 % et comparés à 87 patients explorés par coloscopie classique sans chromo-endoscopie. Dans ces 2 groupes, les patients ont bénéficié en moyenne de 42 et 38 biopsies dont respectivement 14 et 4 étaient dirigées vis-à-vis d'anomalies muqueuses repérées endoscopiquement (52). L'utilisation d'un coloscope à optique grossissante et de la chromo-endoscopie au bleu de méthylène permettait d'observer un nombre plus important de néoplasies intra-épithéliales (dysplasie de bas grade ou de haut grade ou cancer invasif) soit 32 chez les patients explorés avec chromo-endoscopie et 10 chez les autres ( $p < 0,005$ ). En termes de « nombre de patients », il n'y avait pas de différence entre les 2 groupes (13/87 *versus* 6/87 patients, NS). Concernant l'aspect des lésions, 24 des 32 néoplasies du premier groupe et 4 des 10 néoplasies du second groupe étaient de type plan ( $p < 0,001$ ).

Dans une troisième étude chez 100 patients atteints de RCH, des biopsies coliques réalisées tous les 10 cm et non ciblées ont été comparées aux biopsies réalisées après coloration par l'indigo carmin à 0,1 % au cours d'une seconde coloscopie réalisée immédiatement après la première. Lors de la première coloscopie standard sans coloration, 2 904 biopsies « systématiques et à l'aveugle » ont été réalisées. Elles ne mettaient pas en évidence de dysplasies de bas grade ou associées à une lésion alors que 43 biopsies dirigées mettaient en évidence 2 lésions dysplasiques chez 2 patients. L'examen avec chromo-endoscopie à l'indigo carmin a permis d'observer, sur 114 biopsies ciblées, 7 lésions dysplasiques chez 5 patients. Cette étude montre, avec toutes les réserves liées à ce type d'étude observateur-dépendant, que les biopsies réalisées à l'aveugle de façon systématique ont une faible rentabilité pour le diagnostic de dysplasie. Les biopsies dirigées sur des anomalies macroscopiques avaient une rentabilité de 4,7 % (2/43) et l'utilisation de la chromo-endoscopie, une rentabilité de 6,1 % (7/114) ( $p = 0,06$ ) (53).

Ces études montrent que l'utilisation d'un colorant permet une meilleure définition de l'aspect endoscopique de la muqueuse colique mais son retentissement dans la surveillance ou la prise en charge des patients doit être confirmé dans d'autres études prospectives randomisées avant de recommander son utilisation systématique à la recherche de néoplasie au cours de la surveillance colique des RCH.

### **Recommandations sur les colorations au cours de l'exploration du côlon**

- **L'utilisation de colorant (indigo carmin) au cours de la coloscopie (chromo-endoscopie) est une aide au diagnostic et à la décision thérapeutique, en particulier en cas de suspicion de lésion « plane ».**

**L'utilisation de l'indigo carmin est recommandée au cours du bilan des patients atteints (ou susceptibles d'être atteints) :**

- **d'un syndrome HNPCC (grade B) ;**
- **d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) dans le cadre d'une stratégie de surveillance (grade B) ;**
- **de polypose familiale atténuée (grade B).**

□ **Cette coloration ne permet pas de différencier avec certitude les polypes hyperplasiques des adénomes (grade C).**

I.1.3. Rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie à visée diagnostique chez les sujets traités par anticoagulants, agents antiplaquettaires ou présentant un trouble de l'hémostase

Concernant la prise en charge des patients sous anticoagulants ou agents antiplaquettaires, la rectosigmoïdoscopie souple ou la coloscopie à visée diagnostique sans polypectomie sont classées dans les procédures à faible risque.

Les recommandations de l'*American Society for Gastrointestinal Endoscopy* en 1998 (54) complétées d'une revue de la littérature des procédures endoscopiques chez les patients présentant des troubles de l'hémostase (55) classent la coloscopie et la rectosigmoïdoscopie à visée diagnostique avec et sans biopsies comme procédure à risque faible et proposent l'absence d'ajustement du traitement anticoagulant, en soulignant que les gestes non urgents et électifs doivent être différés si le niveau d'anticoagulation est au-delà des taux thérapeutiques.

Elles précisent que le risque de saignement est mineur ou négligeable après biopsie muqueuse chez les sujets traités par les anti-inflammatoires non stéroïdiens ou acide acétylsalicylique aux doses usuelles, en l'absence de trouble préexistant de l'hémostase.

Des recommandations françaises spécifiques sur ce thème sont en cours d'élaboration par la Société française d'endoscopie digestive.

**I.2. Intérêt et indications de l'endoscopie digestive basse dans les situations cliniques suivantes à la recherche d'une pathologie néoplasique**

I.2.1. En présence de signes digestifs isolés (douleurs abdominales, diarrhée, constipation)

— *Synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations de l'Andem de 1996 (1) concluaient qu'une exploration morphologique du côlon n'était pas nécessaire chez tous les patients consultant pour des symptômes évoquant des troubles fonctionnels intestinaux. La réalisation d'une première exploration morphologique colique n'était justifiée que si les symptômes étaient apparus après l'âge de 50 ans. L'absence de modification de la symptomatologie clinique et/ou des signes suggérant une pathologie organique n'invitaient donc pas à répéter les explorations morphologiques coliques. L'argumentaire reposait sur l'hypothèse que la prévalence de l'adénome et des cancers chez les sujets se plaignant de ces troubles digestifs sans rectorragie n'était probablement pas différente de celle de la population générale et le plus souvent inférieure à celle des sujets ayant des rectorragies. Ces malades étaient donc

considérés à risque moyen pour le CCR en l'absence de facteur de risque de CCR à l'échelon individuel.

Le panel d'experts européens EPAGE (*European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy*) a utilisé une méthode de consensus formalisé d'experts pour définir les indications de l'exploration colique (56).

En présence de symptômes digestifs isolés : douleurs abdominales non compliquées ou modifications récentes du transit colique <sup>1</sup>, ce panel propose de considérer comme « indications inappropriées » de la coloscopie totale les situations suivantes (12) :

- sujet âgé de moins 50 ans avec douleur abdominale non compliquée et sans facteur de risque pour le CCR (anémie ou test de recherche de sang dans les selles positif) ;
- sujet âgé de moins de 50 ans avec douleur abdominale non compliquée et sans facteur de risque pour le CCR, sauf si la réponse au traitement symptomatique de l'intestin irritable est négative (traitement symptomatique pendant au moins 2 semaines) ;
- sujet de plus de 50 ans présentant la même situation avec une exploration colique préalable par coloscopie ou lavement baryté négatifs.

Dans tous les autres cas, l'examen par coloscopie totale est jugé « approprié » ou de « pertinence incertaine » notamment quand l'exploration par rectosigmoïdoscopie souple est négative.

Chez le sujet présentant une diarrhée, diarrhée aiguë et diarrhée chronique sont classiquement distinguées. Le cap du 14<sup>e</sup> jour correspond à la limite de la définition des diarrhées aiguës par l'Organisation mondiale de la santé, la diarrhée étant dite aiguë quand elle dure moins de 15 jours et chronique au-delà de 4 semaines. Le terme de diarrhée prolongée ou persistante est également utilisé pour une durée de 15 jours à 4 semaines. En France, on appelle colite aiguë une colite évoluant depuis moins de 6 semaines. Au cours de la diarrhée aiguë, l'endoscopie digestive basse par rectosigmoïdoscopie souple vise essentiellement à compléter l'enquête microbiologique.

Les recommandations de l'*American College of Gastroenterology* (57) proposent un examen endoscopique uniquement dans les diarrhées aiguës infectieuses de l'adulte survenant chez l'homosexuel ou si des symptômes de type ténésme, syndrome dysentérique, présence de sang ou de leucocytes dans les selles ou après résistance à un traitement symptomatique empirique sont associés.

---

<sup>1</sup> Pour définir les indications de l'exploration colique, les experts devaient prendre en compte les critères suivants :

- l'âge du patient et les facteurs de risque pour le CCR : moins de 50 ans sans facteur de risque et plus de 50 ans sans facteur de risque ;
- la nature des symptômes : douleur exclusive, modification du transit exclusive, douleur et modification du transit associées ;
- la réponse au traitement symptomatique de l'intestin irritable (absence de traitement, réponse partielle ou absente, bonne réponse au traitement) et/ou de la constipation (absence de traitement, réponse partielle ou absente, bonne réponse au traitement symptomatique) ;
- la notion d'explorations coliques antérieures : absence d'exploration, rectosigmoïdoscopie souple négative, lavement baryté ou coloscopie totale antérieurs négatifs.

En cas de diarrhée non compliquée<sup>2</sup>, le panel européen EPAGE propose de considérer les situations suivantes (13) :

- l'indication d'une coloscopie totale est inappropriée en cas de diarrhée non compliquée évoluant depuis moins de 3 semaines ;
- lorsque la diarrhée évolue depuis plus de 3 semaines chez un sujet de plus de 50 ans :
  - la coloscopie est jugée « inappropriée » en l'absence de marqueur systémique d'inflammation s'il existe une réponse positive à un traitement symptomatique,
  - la coloscopie est jugée « appropriée » en l'absence d'une réponse à ce traitement,
- en cas de diarrhée non compliquée évoluant depuis plus de 3 semaines chez un sujet de plus de 50 ans et en présence de marqueurs systémiques d'inflammation, la coloscopie est jugée « appropriée » en l'absence d'investigation préalable digestive basse récente ou s'il n'existait pas de réponse à un traitement symptomatique de l'intestin irritable ;
- en cas de diarrhée non compliquée évoluant depuis plus de 3 semaines chez un sujet de moins de 50 ans, sans élévation des marqueurs systémiques d'inflammation, la coloscopie est jugée « inappropriée » en l'absence d'un traitement symptomatique de l'intestin irritable ou si ce traitement avait été associé à une bonne réponse thérapeutique. L'exploration endoscopique est jugée « appropriée » en l'absence de réponse à un tel traitement.

#### — Discussion

Chez les sujets présentant des douleurs abdominales ou une altération du transit, une revue systématique de la littérature (58) à propos de 5 études totalisant 641 patients montre que les patients explorés par coloscopie totale présentent une fréquence cumulée de CCR et d'adénomes respectivement de 2,8 % (extrêmes = 0 % - 5 %) et 16 % (extrêmes = 6 % - 31 %).

#### **Risque de lésions néoplasiques en fonction des symptômes et de l'âge des patients**

Dans l'étude de de Bosset *et al.* à partir d'une série de cas, un carcinome colique était retrouvé chez respectivement 2, 1 et 1 patients consultant pour douleurs abdominales basses (n = 254), diarrhée (n = 90) ou constipation (n = 76). Un adénome de 1 cm ou présentant une dysplasie de haut grade était mis en évidence chez respectivement 18, 6 et 5 patients (12).

---

<sup>2</sup> Pour définir les indications de l'exploration colique, les experts devaient prendre en compte les critères suivants :

- l'âge : inférieur ou supérieur à 50 ans ;
- la durée d'évolution de la diarrhée inférieure ou supérieure à 3 semaines ;
- les marqueurs d'inflammation systémique (absent ou présent) ;
- la notion d'exploration digestive basse (absence, rectosigmoïdoscopie souple isolée et négative, lavement baryté négatif) ;
- la réponse au traitement symptomatique de l'intestin irritable (absence de traitement, réponse partielle ou absente, bonne réponse au traitement symptomatique).

Dans une cohorte prospective de patients (n = 980, âge moyen = 60 ans, extrêmes = 21 - 99 ans) explorés systématiquement par coloscopie, 24 % présentaient des symptômes digestifs. Les facteurs de risque (FDR) de CCR étaient :

- l'âge > 55 ans ;
- un déficit en fer ;
- une perte de poids.

Le modèle prédictif et ces critères ont été ensuite validés sur une nouvelle cohorte de 328 patients chez lesquels (59) :

- l'absence de FDR était associée à la survenue d'un CCR dans 0 % (IC 95 % = [0,0 - 0,6]) des cas ;
- la présence d'un FDR était associée à la survenue d'un CCR dans 5,3 % (IC 95 % = [2,3 - 8,3]) des cas ;
- la présence de 2 FDR ou plus était associée à la survenue d'un CCR dans 17,9 % (IC 95 % = [4,8 - 31,0]) des cas.

Une étude prospective réalisée chez 563 sujets (358 explorés par coloscopie totale et 205 par rectosigmoïdoscopie souple) dont 234 avaient pour seul motif d'examen une constipation et 329 un autre motif associé à cette constipation montrait respectivement dans les 2 groupes coloscopie totale/rectosigmoïdoscopie souple (60) :

- une fréquence de CCR de 0 % *versus* 2,4 % (p < 0,03) ;
- un polype tubuleux dans 13,7 % *versus* 12,8 % des cas (NS) ;
- un adénome tubulo-villeux dans 1,3 % *versus* 0,6 % des cas (NS).

L'examen ne retrouvait pas de lésion néoplasique dans respectivement 75,2 % *versus* 76,3 % des cas. Dans ces 2 groupes, la fréquence de polypes malins était de 0,4 % *versus* 0 % et celle de polypes avec dysplasie de haut grade de 0,9 % *versus* 0 %.

Une étude sur 20 745 coloscopies enregistrées sur une période de 18 mois (dont 9 % réalisées pour signes digestifs isolés) a montré que la fréquence d'un adénome de plus de 1 cm était plus faible chez les sujets présentant des symptômes non spécifiques de type diarrhée, constipation ou modification du transit que chez ceux qui présentaient une recherche positive de sang dans les selles (7,27 % *versus* 17,05 % (p < 0,001) ; RR = 2,1 - IC 95 % = [1,73 - 2,60]) et du même ordre que celle des sujets asymptomatiques (6,45 %) (61). Cette étude confirmait le rôle de l'âge : le risque relatif de polypes de plus de 1 cm était significativement augmenté : tous groupes confondus, il était multiplié par 2,7 chez l'homme de 50 ans ou plus (RR = 2,7 ; IC 95 % = [1,50 - 4,90]).

Ces données ont été confirmées dans une étude française analysant les résultats de 1 779 coloscopies réalisées chez des sujets âgés de plus de 20 ans et recrutés sur une période consécutive de 7 semaines dans le département de l'Isère (62). La fréquence des polypes de plus de 1 cm ou des tumeurs malignes était de :

- 21 % (n = 42) chez les patients présentant des rectorragies ;
- 20 % (n = 11) chez ceux présentant un test de recherche de sang dans les selles positif ;
- 7,5 % (n = 33) en présence de symptômes digestifs non spécifiques de type douleur abdominale et/ou trouble du transit.

Dans cette étude, l'analyse ajustée sur l'âge, le sexe et le motif de coloscopie retenait comme facteurs de risque de polypes de plus de 1 cm ou de tumeur d'aspect malin :

- l'âge supérieur à 60 ans : RR = 2,34 (IC 95 % = [1,37 - 7,28]) ;

- un antécédent personnel de cancer gynécologique : RR = 11,65 (IC 95 % = [1,77 - 76,66]) ;
- la présence de rectorragie : RR = 12,3 (IC 95 % = [2,9 - 51,9]) ;
- un test de recherche de sang dans les selles positif : RR = 14,5 (IC 95 % = [3,1 - 68,3]).

Dans cette étude chez des patients symptomatiques, le risque d'adénome de plus de 10 mm ou de tumeur maligne après ajustement (sur le sexe et le motif de la coloscopie) était de 2,5 (IC 95 % = [0,99 - 5,53]) pour les sujets âgés de 50 à 59 ans et de 3,16 (IC 95 % = [1,37 - 7,28]) pour ceux âgés de 60 à 69 ans par rapport aux sujets de 20 à 29 ans.

La présence de symptômes digestifs isolés n'augmentait pas le risque (ajusté sur l'âge, le sexe et le motif de coloscopie) de façon significative : RR = 3,96 (IC 95 % = [0,9 - 16,8]).

Il existe peu d'études sur le risque néoplasique en fonction de l'existence d'une diarrhée isolée. Dans une étude rétrospective, l'apport diagnostique d'un examen endoscopique chez 205 patients présentant une diarrhée isolée avec une recherche de sang dans les selles négative était de 18 % : diagnostic endoscopique sans ou avec biopsies chez respectivement 37 et 42 des patients. Trente-deux des 37 diagnostics nécessitaient un traitement médical (colite aiguë 7/37, maladies inflammatoires chroniques intestinales 7/37, autres colites organiques 8/37, adénomes villosités 3/37) (63).

#### **Risque de « faux négatifs » (résultats en cas d'exploration jugée inappropriée)**

L'estimation du nombre de « faux négatifs » (patients non explorés à tort) en l'absence d'exploration par coloscopie totale devant des symptômes digestifs peu spécifiques peut être faite à partir des études présentant les résultats de la coloscopie totale en fonction de la pertinence de son indication, en particulier lorsque celle-ci est jugée « inappropriée » (cf. *tableau 4*).

Le risque de « faux négatifs » ou de diagnostic non établi en l'absence d'exploration par coloscopie peut également être estimé à partir des résultats de la coloscopie totale chez les sujets asymptomatiques (cf. *tableau 5*).

Chez des sujets asymptomatiques, la fréquence des adénomes avancés varie de 5,6 % à 24 % chez les plus de 50 ans et est égale à 2,3 % chez ceux âgés de 40 à 49 ans. Dans des séries de sujets asymptomatiques à risque moyen de CCR (population générale) ou à risque élevé de CCR (antécédents familiaux ou personnels de néoplasie adénomateuse ou carcinomateuse) un adénome est mis en évidence chez 12 % à 22 % des patients ayant eu une coloscopie totale alors que la pertinence était jugée « inappropriée » selon différents référentiels (conférence de consensus ou critères EPAGE). Dans une étude chez 142 sujets d'âge moyen (55 ans), où la totalité des patients était uniquement explorée pour dépistage (patients cependant à risque moyen ou élevé selon les critères de la conférence de consensus sur le CCR de 1998), un adénome était présent dans 16 % des cas et un adénome de plus de 1 cm dans 13 % des cas d'indication « inappropriée » (64).

Deux études ont mis en évidence en cas de « pertinence inappropriée » un carcinome colique chez 0,4 % (65) et 4 % (66) des patients. Les autres études ne mettent pas en

évidence de lésion carcinomateuse ou de dysplasie de haut grade lorsque l'indication était jugée « inappropriée ». Dans l'étude de Denis *et al.* (67) le pourcentage de lésions néoplasiques (adénome ou carcinome) était comparable en cas d'indication appropriée (critères EPAGE) chez des patients avec symptômes digestifs (9 %) et chez les sujets explorés pour dépistage de CCR (14 %).

Dans certaines études, la fréquence des indications appropriées ou non de la coloscopie en fonction de l'indication motivant l'examen par coloscopie totale est précisée (64,65,67,68). Cependant, le résultat de la coloscopie est exprimé toutes indications confondues. La fréquence des faux négatifs en fonction des symptômes digestifs et du caractère approprié ou non de la coloscopie est donc difficile à déterminer même à partir de ces études.

En outre, le caractère approprié et inapproprié de l'indication motivant la coloscopie dépend du référentiel pris en considération. Ainsi, dans une étude dans laquelle 3 référentiels ont été utilisés (critères édités par un panel de 9 experts suisses à propos de 402 situations cliniques prédéfinies, critères édités pour ces mêmes situations par 9 experts américains et critères de l'*American Society of Gastrointestinal Endoscopy* de 1992, les coloscopies totales motivées par des douleurs abdominales ou des troubles du transit récents étaient jugées appropriées par les 3 référentiels dans respectivement 3 %, 28 % et 49 % des cas (68).

#### **Choix du type d'exploration : rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie totale**

Cette question du choix de l'exploration basée sur une rectosigmoïdoscopie souple ou sur une coloscopie totale se pose en raison de la fréquence d'adénomes avancés proximaux isolés (cf. *tableau 5*).

#### *Études descriptives chez des sujets symptomatiques ou non*

Les adénomes avancés proximaux représentent 38 % à 48 % des adénomes avancés mis en évidence chez les sujets asymptomatiques bénéficiant d'une coloscopie totale (cf. *tableau 5*). Bien que dans ces études le pourcentage de patients présentant un adénome avancé à localisation distale soit plus élevé (25 % et 26 %) dans les séries où les coloscopies étaient réalisées chez des patients symptomatiques que chez les patients strictement asymptomatiques (1,1 % et 11,8 % selon les études), un adénome avancé proximal isolé était mis en évidence chez 0,7 % à 3,6 % des patients asymptomatiques.

Dans une étude chez 77 sujets âgés en moyenne de 77 ans, la présence d'un adénome de moins ou de plus de 5 mm en rectosigmoïdoscopie souple était associée à une néoplasie proximale (bénigne ou maligne) avec une fréquence comparable : respectivement de 34 % et 59 %. Seule l'absence de polype distal était associée à une plus faible fréquence des néoplasies proximales (11 %) (69).

Ces résultats décrits chez des patients symptomatiques (rectorragies ou anémie) sont comparables à ceux observés chez les sujets asymptomatiques : un adénome tubuleux proximal était observé chez 18,7 % *versus* 18,0 % des patients présentant respectivement un petit adénome tubuleux distal ou un adénome avancé distal et un adénome avancé proximal chez 1,3 % *versus* 6,0 % des patients présentant respectivement un petit adénome tubuleux distal ou un adénome avancé distal (70).

Dans une étude multivariée incluant 2 972 patients asymptomatiques âgés de plus de 50 ans, un adénome avancé proximal était présent chez :

- 36 patients présentant un ou plusieurs adénomes tubuleux distaux de moins de 1 cm (4,7 % ; IC 95 % = [3,2 - 6,2]) ;
- 44 patients présentant un ou plusieurs adénomes tubuleux distaux de plus de 1 cm de diamètre (5,2 % ; IC 95 % = [3,7 - 6,7]) ;
- 95 patients présentant un adénome distal tubulo-villeux ou vilieux quelle que soit sa taille (11,7 % ; IC 95 % = [9,5 - 13,9]) (71).

Dans la même étude (71), les facteurs associés à un risque plus élevé de néoplasie proximale étaient :

- un âge supérieur à 65 ans : RR = 1,6 (IC 95 % = [1,04 - 2,40]) ;
- un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR survenu après 55 ans : RR = 1,5 (IC 95 % = [1,01 - 2,40]) ;
- la présence d'un adénome distal tubulo-villeux ou vilieux : RR = 2,3 (IC 95 % = [1,7 - 3,1]) ;
- la présence d'adénomes distaux multiples : RR = 1,6 (IC 95 % = [1,2 - 2,1]).

Une autre étude (72) a confirmé que le risque de lésion adénomateuse avancée proximale, en tenant compte de l'âge, du sexe et de la présence de symptômes, était significativement multiplié par 2,2 (IC 95 % = [1,3 - 3,7]) et 6,7 (IC 95 % = [4,7 - 9,0]) chez les patients présentant respectivement un adénome distal non avancé ou distal avancé comparés à ceux ne présentant aucune néoplasie distale. Après ajustement sur la taille, le nombre, le caractère vilieux ou la présence d'une dysplasie, seul un nombre d'adénomes  $\geq 3$  et le caractère vilieux des adénomes pour les néoplasies distales étaient des facteurs de risque indépendants de lésions proximales avancées.

#### *Méta-analyse*

Une méta-analyse a montré une fréquence cumulée de 15 % d'adénomes proximaux et de 5 % d'adénomes avancés proximaux en l'absence d'adénome distal (73). Dans cette méta-analyse, les risques relatifs d'adénome proximal (quel qu'il soit) ou d'adénome avancé étaient respectivement de 2,68 (IC 95 % = [1,93 - 3,73]) et de 2,80 (IC 95 % = [1,45 - 5,42]) lorsqu'il existait dans le rectosigmoïde un adénome (quel qu'il soit). Ces risques étaient respectivement de 2,36 (IC 95 % = [1,30 - 4,29]) et 2,49 (IC 95 % = [1,43 - 2,60]) lorsque l'adénome distal était de petite taille<sup>3</sup> (73).

Au total, ces études montrent que même en l'absence d'adénome distal la probabilité d'adénome proximal avancé est de l'ordre de 1 % à 3 % et s'élève à 5 % en présence d'adénome distal à faible risque. Les résultats de ces études suggèrent que l'exploration colique doit se faire par coloscopie totale car si la présence d'adénome distal multiplie le risque d'adénome proximal par 3 à 6, la fréquence des adénomes proximaux isolés n'est pas nulle, s'élevant entre 1,0 % et 3,6 % chez les sujets asymptomatiques.

---

<sup>3</sup> Un adénome de petite taille était défini par un des critères suivants et par ordre de préférence : adénome de moins de 5 mm, adénome tubuleux de moins de 10 mm, adénome de moins de 10 mm et polype de moins de 5 mm, quelle que soit l'histologie.

**Tableau 4.** Résultat de la coloscopie en fonction de la pertinence de son indication.

Auteurs, année (référence)	Nbre coloscopies dépistage <sup>§</sup> (%)	Critère de jugement	Pertinence* n (%)	Résultat de la coloscopie (%)				
				Strictement normal	Adénome	Adénome > 1 cm	Adénome villeux	Cancer ou DHG**
<b>Kmieciak et al., 2003</b> (65)	449	EPAGE <sup>†</sup>	A 223 (54)	104 (46)	53 (24)	13 (6)	18 (8)	14 (6)
	172 (39)		I 163 (40)	60 (37)	22 (13)	1 (0,5)	11 (7)	7 (4)
			IA 25 (6)	12 (48)	3 (12)	1 (4)	1 (4)	1 (4)
<b>Buyse et al., 2003</b> (74)	1 226 (?)	EPAGE <sup>†</sup>	A + I 189 (16)	155 (82)	---	---	---	---
			IA 1 037 (84)	892 (86)	---	17 (1,6)	---	2 (0,5)
<b>de Bosset et al., 1999</b> (12)	1 188 (35,5)	Paneliste suisse (Rand/UCLA)	A + I 886 (77)	659 (74)	90 (10,2)	---	---	50 (5,6)
			IA (23)	213 (5,4)	14 (5,4)	---	---	1 (0,4)
<b>Morini et al., 2001</b> (66)	1 123 (?)	ASGE <sup>††</sup>	A 686 (71)	---	189 (28)	---	---	48 (7)
			IA 280 (29)	---	34 (12)	---	---	1 (0,4)
<b>Corbinais et al., 2002</b> (64)	142 142 (100)	Conférence de consensus 1998	A 74 (52)	---	28 (38)	17 (23)	11 (15)	---
			IA 68 (48)	---	11 (16)	9 (13)	2 (3)	---
<b>Froehlich et al., 1998</b> (68)	553	ASGE <sup>††</sup>	A 286 (72)	89 (31)	77 (27)	---	---	19 (7)
	116 (21)		IA 110 (28)	59 (54)	20 (18)	---	---	0 (0)
		Paneliste <sup>††</sup> USA	A + I 370 (69)	112 (30)	110 (30)	---	---	21 (6)
			IA 170 (31)	82 (48)	35 (20)	---	---	0 (0)
		Paneliste <sup>††</sup> suisse	A + I 403 (75)	121 (30)	114 (28)	---	---	21 (5)
			IA 138 (25)	73 (53)	31 (22)	---	---	0 (0)
<b>Denis et al., 2004</b> (67)	485	EPAGE <sup>†</sup>	A 265 (55)	133 (50)	54 (20) <sup>§§</sup>	---	---	54 (20) <sup>§§</sup>
	105 (21)		I 139 (28)	79 (57)	9 (6) <sup>§§</sup>	---	---	9 (6) <sup>§§</sup>
			IA 47 (10)	31 (66)	3 (6) <sup>§§</sup>	---	---	3 (6) <sup>§§</sup>

§ : coloscopie de dépistage chez sujet à risque moyen ou à risque élevé par antécédent personnel ou familial de néoplasie colique ; <sup>†</sup> : EPAGE, critères de l'European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy ; \* A : approprié ; I : incertain ; IA : inapproprié ; \*\* DHG : dysplasie haut grade ; <sup>††</sup> ASGE : critères de l'American Society of Gastrointestinal Endoscopy pour lesquels 28 % des situations n'étaient pas classables versus 2 % pour les panelistes américains ou suisses ; §§ : adénome et carcinome.

**Tableau 5.** Fréquence et facteur de risque d'adénome avancé colique.

Auteurs, année (référence)	Nbre patients âge limite symptôme ATCD fam./pers.*	Définition** des adénomes avancés	Nbre patients avec adénome avancé (%)	Distaux Nbre patients (%)	Adénomes avancés		Proximaux isolés Nbre adénomes (%)
					Proximaux Nbre patients (%)	Proximaux/ totaux Nbre patients (%)	
<b>Read et al., 1997</b> (75)	203 --- (-) exclus/exclus	> 1 cm villeux dhg ou carcinome	30 (15) <sup>†</sup>	14 (7)	16 (8)	16/30 (51)	0*** ---
<b>Wallace et al., 1998</b> (76)	301 > 50 ans (-) exclus/exclus	> 1 cm villeux dhg ou carcinome	71 (24) <sup>††</sup>	63 (20)	13 (4)	5/71 (7)	0*** ---
<b>Schoen et al., 1998</b> (77)	981 > 35 ans (+) ?/exclus	> 1 cm villeux dhg	475 (48)	460 (47)	42 (9)	42/475 (9)	0*** ---
<b>Lieberman et al., 2000</b> (61)	3 121 50-75 ans (-) 14 %/exclus	> 1 cm villeux dhg ou carcinome	329 (10,5)	228 (7,3)	128 (4,1)	128/329 (39)	71 (2,3)
<b>Imperiale et al., 2000</b> (78)	1 994 ≥ 50 ans (-) ?/exclus	Villeux dhg carcinome	111 (5,6)	61 (3,1)	50 (2,5)	50/111 (45)	23 (1,1)

\* ATCD : personnel ou familial de cancer colorectal ; \*\* : présence d'au moins un des critères : diamètre > 1 cm et/ou contingent villeux et/ou dysplasie de haut grade (dhg) et/ou carcinome ; \*\*\* : inclusion si adénome en rectosigmoïdoscopie souple ; † : 6 %, 10 %, et 29 % si adénome distal < 5 mm, de 6-9 mm et > 10 mm ; †† : 0, 2/16, 3/100 et 3/32 si adénome distal < 5 mm, multiples < 5 mm, unique > 5 mm et multiples > 5 mm.

**Tableau 5 (suite).** Fréquence et facteur de risque d'adénome avancé colique.

Auteurs, année (référence)	Nbre patients âge limite symptôme ATCD fam./pers.*	Définition** des adénomes avancés	Nbre patients avec adénome avancé (%)	Adénomes avancés			
<b>Hammer et al., 2000</b> (72)	3 268 --- 25 % (-) ?/?	> 1 cm villeux dhg carcinome	496 (15,2)	386 (11,8)	190 (5,8)	386/496 (2,8)	90 (2,8)
<b>Ikeda et al., 2000</b> (70)	3 131 > 48 ans (-) exclus/exclus	> 1 cm villeux dhg	76 (2,4)	47 (1,5)	29 (0,9)	29/76 (38)	20 (0,7)
<b>McGarrity et al., 2002</b> (79)	523 --- (+) exclus/exclus	> 1 cm villeux dhg ou carcinome	148 (28)	136 (26)	22 (4)	--- ---	--- ---
<b>Imperiale et al., 2002</b> (80)	906 40-49 ans (-) ?/exclus	Villeux dhg carcinome	21 (2,3)	14 (1,5)	8 (0,5)	8/21 (38)	6/767 (0,7)
<b>Sung et al., 2003</b> (81)	476 > 50 ans (-) exclus/exclus	> 1 cm villeux dhg, carcinome	63 (13,2)	35 (7,3)	40 (8,4)	40/63 (63)	14/476 (2,9)
<b>Okamoto et al., 2001</b> (82)	3 285 moy 61 ans (?) ?/exclus	> 1 cm villeux dhg carcinome	651 (19)	369 (11)	282 (8)	282/651 (43)	147/651 (22)

\* : ATCD personnel ou familial de cancer colorectal ; \*\* : présence d'au moins un des critères : diamètre > 1 cm et/ou contingent villeux et/ou dysplasie de haut grade (dhg) et/ou carcinome ;  
 \*\*\* : inclusion si adénome en rectosigmoïdoscopie souple ; † : 6 %, 10 %, et 29 % si adénome distal < 5 mm, de 6-9 mm et > 10 mm ; †† : 0, 2/16, 3/100 et 3/32 si adénome distal < 5 mm, multiples < 5 mm, unique > 5 mm et multiples > 5 mm.

### **Cas du sujet âgé**

En ce qui concerne les personnes âgées de plus de 75 ans, plusieurs données sont à prendre en compte avant de décider une coloscopie : l'espérance de vie après 75 ans, l'espérance de vie sans incapacité, le diagnostic recherché et une estimation des complications éventuelles post-thérapeutiques. D'après les données de l'Insee ([www.insee.fr](http://www.insee.fr)) datant de 2001, l'espérance de vie moyenne à la naissance est de 83 ans pour les femmes et 75,5 ans pour les hommes. À 80 ans, l'espérance de vie globale est de 8,8 ans pour les femmes et de 7,0 ans pour les hommes, et de 2,7 ans pour les femmes ou 2,4 pour les hommes à 95 ans.

Il existe également une augmentation de l'espérance de vie sans incapacité de 3 ans entre 1980 et 1990 ; à 85 ans, l'espérance de vie sans incapacité majeure est de 4,3 ans pour les femmes et de 4,1 ans pour les hommes.

L'espérance de vie varie en fonction de l'état fonctionnel et de la sévérité des comorbidités : à 85 ans, une femme a une espérance de vie de 6,4 ans avec des variations allant de 3 à 10 ans (83). Ainsi, il convient de réaliser une évaluation globale gériatrique de la personne âgée (évaluation de l'autonomie, des fonctions cognitives, de l'état nutritionnel, de la sévérité des comorbidités, des ressources sociales, et de la qualité de vie).

Par ailleurs, dans cette population très âgée, l'endoscopie digestive basse est essentiellement réalisée à la recherche d'une pathologie néoplasique. Les personnes âgées sont souvent sous-traitées (84). Une méta-analyse (85) a montré un taux de survie spécifique de 70 % après chirurgie colique après 75 ans et la tolérance de la chimiothérapie est satisfaisante après 75 ans (86).

L'évaluation gériatrique globale et les données sur l'espérance de vie permettent de définir les personnes âgées dites « à risque » et de sélectionner les patients chez qui l'examen endoscopique du côlon pourra avoir des conséquences bénéfiques en termes de qualité de vie.

#### **Recommandations sur les indications de l'endoscopie digestive basse à la recherche d'une néoplasie colique, en présence de symptômes digestifs isolés : douleurs abdominales et/ou diarrhée et/ou constipation**

- **Une coloscopie totale est recommandée si les symptômes apparaissent après 50 ans (grade C).**
  
- **Avant 50 ans, une coloscopie totale est recommandée en l'absence de réponse à un traitement symptomatique (accord professionnel).**

#### I.2.2. En présence de rectorragie chronique ou aiguë abondante

##### — *Synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations Andem de 1996 (1) concernant l'endoscopie digestive basse n'abordaient pas cette question directement. Il était cependant proposé qu'une coloscopie totale en première intention soit réalisée devant des rectorragies, une fois

éliminée une cause ano-rectale par anoscopie et rectoscopie ou en cas de rectorragie récidivante.

Celles de 2001 sur le traitement de la maladie hémorroïdaire précisent que le diagnostic de responsabilité d'hémorroïdes face à des rectorragies reste un diagnostic d'élimination. En l'absence de données pertinentes dans la littérature, face à un saignement il était recommandé de réaliser une exploration colique préalable à l'hémorroïdectomie (rectoscopie, rectosigmoïdoscopie, coloscopie ou lavement baryté selon les cas) (87).

En présence d'une rectorragie, d'après le panel d'experts européens EPAGE (88), la coloscopie totale est jugée<sup>4</sup>:

- « appropriée » devant une rectorragie rouge foncé quel que soit l'âge du patient, en l'absence mais également en la présence de cause de saignement identifiée par la rectosigmoïdoscopie souple et/ou le lavement baryté ;
- « inappropriée », en présence d'une rectorragie rouge vif, chez le sujet de moins de 50 ans sauf si une cause de saignement n'a pas été préalablement identifiée ;
- « appropriée » chez le sujet de plus de 50 ans présentant une rectorragie rouge vif, en l'absence d'identification de source de saignement et « inappropriée » si une cause de saignement a été récemment identifiée par anoscopie et rectosigmoïdoscopie souple.

## — Discussion

### **Fréquence des lésions néoplasiques en cas de rectorragie**

D'après une revue de la littérature datant de 1995 (58), les fréquences cumulées de carcinome colorectal et d'adénome en cas de rectorragie chronique sont respectivement de 11 % et 22 %. Les résultats de cette revue doivent cependant être interprétés avec précaution en raison de leur hétérogénéité (4 des 12 études avaient comme critère d'inclusion un lavement baryté négatif). Dans cette même revue, à partir des études chez des patients présentant une hémorragie digestive basse aiguë, la fréquence du carcinome rectocolique est de 8 % et celle de l'adénome de 14 %.

D'après les résultats d'études présentées dans le *tableau 6*, l'exploration par coloscopie pour des rectorragies d'abondance faible ou modérée permet d'observer des anomalies coliques dans 60 % à 90 % des cas. Un carcinome rectocolique est observé dans 2 % à 11 % des cas et un adénome colique dans 6 % à 30 % des cas

---

<sup>4</sup> Pour définir les indications de l'exploration colique, les experts devaient prendre en compte les critères suivants :

- l'âge et la présence de facteurs de risque de CCR : moins de 50 ans et absence de facteur de risque *versus* plus de 50 ans et absence de facteur de risque ;
- l'existence d'une exploration intestinale basse préalable : absence, rectosigmoïdoscopie souple ou anoscopie, lavement baryté, rectosigmoïdoscopie souple et lavement baryté ;
- la présentation macroscopique de la rectorragie : sang rouge vif et brillant ou sang rouge foncé et bourgogne ;
- l'identification d'une source potentielle de rectorragie : absence *versus* présence d'hémorroïdes, de fissures, de diverticule avec saignement actif, d'une malformation artério-veineuse, d'un polype, d'une tumeur ou d'une colite diagnostiquée par le lavement baryté, la rectosigmoïdoscopie souple ou une coloscopie totale durant les 3 derniers mois.

selon les études (cf. *tableau 6*). Une de ces études, réalisée dans le département de l'Isère chez des sujets âgés de plus de 20 ans durant une période consécutive de 7 semaines, a montré qu'un adénome de plus de 10 mm ou un adénome d'aspect malin était observé chez 12 % des patients présentant une rectorragie en dehors de tout autre facteur de risque (62).

Dans une étude de cohorte utilisant la rectosigmoïdoscopie souple de façon sélective en fonction de l'histoire clinique chez 344 patients présentant des rectorragies basses de faible abondance, le suivi à 3 et à 6 mois des patients nécessitait le recours à une rectosigmoïdoscopie souple de deuxième intention chez 22 patients, permettant de découvrir dans 13 % des cas (3/22) un carcinome rectosigmoïdien. Avec cette stratégie basée sur l'histoire clinique, 3 des 11 cancers rectosigmoïdiens (25 %) n'étaient pas diagnostiqués (89).

**Tableau 6.** Résultat de la coloscopie au cours de l'exploration des rectorragies d'abondance faible ou modérée.

Auteurs, année (référence)	Type d'étude Critère d'inclusion	n	Coloscopie anormale (%)	Cancer (%)	Adénome (%)	Colite (%)
<b>Rex</b> , 1995 (58)	Revue de la littérature	1 655	---	186 (11)	363 (22)	---
<b>Metcalfe</b> <i>et al.</i> , 1996 (90)	Prospective Sujets > 40 ans	99	88 (88)	8 (9)	25 (25)	11 (11)
<b>Helfand</b> <i>et al.</i> , 1997 (91)	Exploration par RSS et LBDC*	201	141 (70)	13 (6,5)	26 (13)	9 (4,5)
<b>Segal</b> <i>et al.</i> , 1998 (92)	Prospective Sujets > 45 ans	103	---	4 (4)	31 (30)	8 (8)
<b>Fine</b> <i>et al.</i> , 1999 (93)	Prospective Sujets < 40 ans	312 58	271 (90) 51 (88)	32 (11) 5 (8,5)	26 (9) 6 (10)	--- ---
<b>Van Rosendaal</b> <i>et al.</i> , 2000 (94)	Rétrospective	186	---	18 (9,5)	11 (6)	2 (1)
<b>Eckardt</b> <i>et al.</i> , 2002 (95)	Prospective contrôlée	468 468	299 (64) 70 (15)	10 (2) 2 (0,5)	73 (16) 31 (7)	31 (7) 22 (5)
<b>Mulcahy</b> <i>et al.</i> , 2002 (96)	Rétrospective Sujets > 18 ans	1 766	---	70 (4)	145 (8,5)**	119 (7)
<b>Exbrayat</b> <i>et al.</i> , 2002 (62)	Prospective Sujets > 20 ans	314	199 (63)	42 (12)***	---	10 (3)

\*RSS : rectosigmoïdoscopie souple et LBDC : lavement baryté en double contraste ; \*\* : adénome  $\geq$  10 mm ; \*\*\* : adénome  $\geq$  10 mm ou carcinomateux.

### **Prise en compte de l'âge**

En présence d'une rectorragie d'abondance faible ou modérée, plusieurs études ont recherché des facteurs de risque permettant d'isoler un sous-groupe à risque de lésions de type carcinome ou adénome rectocolique.

Dans une étude rétrospective chez 1 766 patients explorés pour rectorragie isolée la fréquence des néoplasies augmentait avec l'âge des patients présentant des rectorragies. Les fréquences de carcinome colique et d'adénome de plus de 10 mm chez les sujets de moins de 40 ans étaient respectivement de 1 % et 4 % *versus* 7 % et 12 % chez les sujets appartenant à la tranche d'âge des 70-79 ans (96). Dans une étude contrôlée chez 468 patients présentant une « rectorragie d'essuyage » et à risque moyen de CCR, la fréquence des néoplasies bénignes et malignes était plus élevée chez les patients âgés de plus de 40 ans (n = 379) par rapport à la population contrôle (20 % *versus* 9 %) (95).

Dans une étude prospective (93), la fréquence des carcinomes ou adénomes coliques dans le sous-groupe de patients âgés de moins de 40 ans explorés pour rectorragie d'abondance faible ou modérée quel que soit son aspect (rouge vif, rouge foncé ou bourgogne) n'était pas différente de celle observée dans la population générale et respectivement égale pour les carcinomes à 8,5 % *versus* 11 % et à 10 % *versus* 9 % pour les adénomes. Dans une autre étude prospective chez 206 sujets, la prévalence des carcinomes était de 0 % chez les patients < 50 ans (n = 48) *versus* 9 % chez ceux ≥ 50 ans (n = 148). Dans ces 2 groupes, la prévalence des adénomes était respectivement de 12 % *versus* 13 % (91). Il faut souligner que dans cette étude les rectorragies avaient été explorées par rectosigmoïdoscopie souple et lavement baryté en double contraste et non par coloscopie totale.

Dans une étude chez 570 patients de moins de 50 ans dont 41 % avaient été explorés par coloscopie totale et 59 % par rectosigmoïdoscopie souple pour rectorragie de sang rouge, un carcinome était retrouvé chez 0,2 % d'entre eux et un adénome avancé chez 20 % des patients (97). L'analyse en régression logistique montrait une augmentation significative du risque de néoplasie colique (carcinome, adénome avancé ou adénome tubuleux de plus de 10 mm) (97) :

- OR = 3,7 (IC 95 % = [1,46 - 6,88]) chez les patients âgés de 40 à 50 ans ;
- OR = 2,6 (IC 95 % = [1,23 - 5,32]) chez ceux explorés par coloscopie totale.

Ces études montrent que les fréquences de néoplasies bénignes ou malignes, bien que plus élevées chez les sujets présentant une rectorragie après 40 ou 50 ans, ne sont pas nulles chez les sujets de moins de 40 ans. Elles varient respectivement de 10 % à 12 % pour les néoplasies bénignes et de 1 % à 9 % pour les néoplasies malignes.

### **Choix du type d'exploration : rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie totale**

Les modalités d'exploration de la rectorragie de sang rouge n'ont pas fait l'objet de recommandations en 1996. Les recommandations pour le traitement de la maladie hémorroïdaire, en l'absence de données dans la littérature, laissent le choix au prescripteur entre une rectoscopie, une rectosigmoïdoscopie, une coloscopie ou un lavement baryté (87).

Pour déterminer le type d'exploration endoscopique à privilégier, un argument en faveur du recours à la coloscopie totale repose sur la fréquence des adénomes

avancés à localisation proximale chez les sujets asymptomatiques et symptomatiques (cf. *tableau 5*). D'après les études résumées dans le *tableau 5*, la fréquence des adénomes avancés isolés à localisation proximale varie entre 0,6 % et 2,9 %. La fréquence la plus basse (0,6 %) est observée chez les sujets asymptomatiques à risque moyen de CCR âgés de 40 à 49 ans. Elle atteint 4 % à 9 % en présence d'adénomes distaux à faible risque (75-77).

Le risque relatif de lésion proximale en l'absence de lésion distale (96) est significativement augmenté en présence d'anémie (RR = 1,81 ; IC 95 % = [1,11 - 2,93]) alors que celui de carcinome ou d'adénome de plus de 1 cm à localisation proximale en l'absence de lésion distale est lié à la présence d'une anémie (saignement occulte) (RR = 3,56 ; IC 95 % = [1,93 - 6,58]) et marginalement lié à l'âge des patients (RR = 1,21 ; IC 95 % = [1,0 - 1,48]).

Dans une étude cas-témoins ayant montré l'augmentation des néoplasies bénignes ou malignes chez les sujets âgés de plus de 40 ans ( $m \pm sd = 54,5 \pm 14,4$  ans) présentant une rectorragie rouge par rapport aux 468 sujets contrôles indemnes de facteurs de risque de CCR (95), le risque de néoplasie proximale n'était pas significativement augmenté (OR = 1,2 ; IC 95 % = [0,6 - 2,3]) chez les sujets présentant une rectorragie de sang rouge vif par rapport aux sujets contrôles. Inversement, dans la même étude les risques chez les patients explorés pour hémorragie occulte ou rectorragie rouge foncé étaient respectivement égaux à 3,1 (IC 95 % = [1,8 - 5,5]) et à 4,8 (IC 95 % = [2,0 - 11,5]).

L'importance de l'aspect de la rectorragie est également montré dans une étude dans laquelle la rectosigmoïdoscopie souple examinant les 60 cm distaux du côlon permettait de porter le diagnostic étiologique du saignement chez 83 % (IC 95 % = [78 - 88]), 51 % (IC 95 % = [39 - 64]) et 24 % (IC 95 % = [9 - 45]) des patients présentant une rectorragie respectivement de couleur rouge vif ( $n = 217$ ), rouge foncé ( $n = 70$ ) et bourgogne ( $n = 25$ ) (93). Néanmoins, si les diagnostics de type diverticulose sigmoïdienne, pathologie hémorroïdaire, fissure anale comme cause de la rectorragie reposaient sur l'exclusion d'autres diagnostics par la coloscopie totale, la rectosigmoïdoscopie souple dans les 2 groupes de rectorragie rouge vif ou rouge foncé ne permettait le diagnostic étiologique que dans 35 % (IC 95 % = [30 - 43]) et 36 % (IC 95 % = [25 - 48]) des cas.

Ces études confirment la nécessité de recourir à la coloscopie totale en cas de rectorragie rouge foncé et soulignent que si la rentabilité de la coloscopie totale est faible en cas de rectorragie rouge vif ou d'essuyage, elle est nécessaire du fait du manque de pertinence du diagnostic d'imputabilité que permet de porter la rectosigmoïdoscopie souple.

### **Prise en compte des symptômes associés**

Dans une étude multicentrique chez 455 patients recrutés consécutivement, présentant des rectorragies et éventuellement des symptômes associés (modification du transit intestinal, douleur abdominale) explorés par examen proctologique et rectosigmoïdoscopie rigide et dont l'exploration par lavement baryté ou coloscopie totale était laissée à l'appréciation du consultant, un CCR était mis en évidence chez 64 patients (14,2 %). Un CCR était mis en évidence chez respectivement 33 %, 2 % et 12 % des patients présentant une rectorragie associée à d'autres symptômes coliques (n = 84), une rectorragie isolée (n = 91) ou ne présentant pas de rectorragie (n = 269) (98).

### **Cas des rectorragies de sang rouge abondantes et aiguës**

La revue de la littérature de 1998 (99), à partir de 13 études réalisées entre 1981 et 1998 totalisant 1 561 patients, montrait qu'une étiologie était retrouvée par la réalisation d'une coloscopie totale dans 68 % des cas lorsqu'elle était réalisée en urgence au prix d'un taux de complication de 1,3 %.

L'indication de la coloscopie totale n'est pas discutée dans cette situation, seul « l'horaire optimal » par rapport au début des symptômes pour accroître sa rentabilité diagnostique fait l'objet d'une discussion.

La présence de stigmates d'hémorragie permettant d'imputer la rectorragie à la lésion visualisée en particulier pour les diverticules est corrélée au délai entre le début des symptômes et la coloscopie totale (100). Dans une étude chez 252 patients inclus consécutivement et explorés pour rectorragie abondante, une étiologie certaine était retrouvée chez 62 (43 %) des 144 patients explorés par coloscopie totale. Ce taux était de 54 % lorsque la coloscopie était réalisée moins de 24 heures après l'admission et de 33 % lorsque la coloscopie était réalisée plus de 24 heures par rapport à l'admission (p < 0,03).

La précocité de réalisation de la coloscopie modifie également le taux de récurrence hémorragique après traitement endoscopique. Dans une étude, le taux de récurrence hémorragique passait de 35 % à 0 % si la coloscopie était réalisée dans les 12 heures après le début des symptômes (101). D'après les mêmes auteurs, dans une étude cas-témoins, où la place de la coloscopie dans le diagnostic et le traitement de l'hémorragie digestive aiguë d'origine diverticulaire était évaluée, 21 % des 48 patients présentaient une hémorragie diverticulaire certaine, toutes traitées endoscopiquement alors que dans la première étude 23 % des 77 patients présentaient une hémorragie d'origine diverticulaire qui avaient toutes été traitées chirurgicalement (101). Dans ces 2 études, les pourcentages de récurrence hémorragique étaient respectivement de 53 % et 0 %, ceux d'hémicolectomie en urgence de 35 % et 0 % et les durées médianes d'hospitalisation après la réalisation de coloscopie de 5 et 2 jours.

Dans une étude récente mais rétrospective (102) chez 78 patients explorés pour rectorragie d'origine diverticulaire, la précocité de la coloscopie réalisée en moyenne 18 heures après l'admission (m ± sd = 18 ± 11 heures), dont 77 % dans les 24 heures, n'était pas associée à une augmentation de stigmates d'hémorragie diverticulaire (RR = 0,98 ; IC 95 % = [0,92 - 1,04]). Cependant, ces stigmates d'hémorragie diverticulaire n'étaient observés que dans 15 % des cas alors que dans l'étude de

Jensen *et al.* (103), ils étaient observés avec une fréquence de 49 %. L'efficacité thérapeutique liée à la précocité de la coloscopie totale par rapport à l'admission est confirmée par les résultats d'une étude multivariée chez des patients présentant une hémorragie digestive basse aiguë dans laquelle le délai de réalisation de la coloscopie totale était le seul facteur diminuant significativement la durée d'hospitalisation (100). Dans cette étude chez 252 patients dont 144 avaient été explorés par coloscopie totale, après ajustement (nombre de transfusions sanguines, récurrence hémorragique, comorbidité, anticoagulation, hémoglobine < 35 %, plaquettes < 150 000), le délai de la coloscopie par rapport à l'admission augmentait le risque d'hospitalisation prolongée (RR = 2,1 ; IC 95 % = [1,1 - 2,0]).

**Recommandations sur les indications de l'endoscopie digestive basse à la recherche d'une néoplasie colique, en présence de rectorragies chroniques ou aiguës abondantes**

- **En cas de rectorragie chronique, itérative, rouge foncé, une coloscopie totale est recommandée quel que soit l'âge du patient (grade C).**
- **En cas de rectorragie chronique isolée rouge vif, une coloscopie totale est recommandée après 50 ans (grade B). Avant 50 ans, il est recommandé d'explorer le côlon mais le groupe de travail ne peut se prononcer sur le choix entre une recto-sigmoïdoscopie souple ou une coloscopie totale de première intention (accord professionnel).**
- **En cas de rectorragie aiguë abondante une coloscopie totale avec préparation orale est recommandée. Elle est faite dès que l'état clinique du patient le permet (grade C).**

I.2.3. En cas d'endocardite

Plusieurs séries de cas publiés mettent en évidence, lors d'infections de type septicémie ou endocardite à *Streptococcus bovis* ou à streptocoque D, la présence de lésions néoplasiques coliques de type carcinome ou adénome (cf. *tableau 7*).

Seule une étude cas-témoins a montré que la fréquence des adénomes chez des sujets porteurs d'une endocardite à *Streptococcus bovis* comparée à celle de sujets contrôles (appariés sur l'âge et le sexe avec un ratio 2/1) était respectivement de 47 % *versus* 23 % et celle des adénocarcinomes rectocoliques de 9,4 % *versus* 3,1 % (104). Dans cette étude, le risque relatif d'endocardite à *Streptococcus bovis* en présence d'une néoplasie colique était significativement multiplié par 3,6 (IC 95 % = [1,4 - 9,4]) et de 3,4 (IC 95 % = [1,2 - 9,2]) en cas d'adénome.

Si ce résultat autorise à recommander une exploration colique en cas d'endocardite à *Streptococcus bovis*, la littérature n'apporte pas d'argument pour étendre cette recommandation aux autres types d'endocardite ou de septicémie.

**Recommandations sur les indications de l'endoscopie digestive basse en cas d'endocardite**

- **Une coloscopie totale à la recherche d'une néoplasie colique bénigne ou maligne est recommandée en cas d'endocardite à *Streptococcus bovis* ou du groupe D (grade C). Pour les autres germes, les données de la littérature ne permettent pas de recommander une exploration endoscopique digestive basse systématique.**

**Tableau 7.** Exploration colique après endocardite.

<b>Auteurs, année (référence)</b>	<b>n</b>	<b>Infection</b>	<b>Germe</b>	<b>Pathologie colique</b>	<b>Anomalie* colique</b>
<b>Herrero et al., 2002</b> (105)	9	Endocardite	Strepto. D Non entérocoque	3/5	1 RCH, 1 CC, 1 PA
<b>Rodrigues Genta et al., 1998</b> (106)	5	Endocardite	<i>Strepto. bovis</i>	3/4	1 RCH, 1 CC, 1 PA
	1	Septicémie	<i>Strepto. bovis</i>	1/1	1 CC
<b>Lopez-Dupla et al., 1996</b> (107)	1	Endocardite	<i>Gemella morbillorum</i>	1/1	1 CC
<b>Hoen et al., 1994</b> (104)	32	Endocardite	<i>Strepto. bovis</i>	18/32	15 PA, 3 CC
	64	Aucune (contrôle)		17/64	15 PA, 2 CC
<b>Tabibian et Clarridge, 1989</b> (108)	4	Septicémie	<i>Strepto. bovis</i>	3/4	1 CC, 2 PA
	228**	Septicémie ou endocardite	<i>Strepto. bovis</i>	81/210	45 CC, 36 PA
<b>Miller et al., 1985</b> (109)	1	Endocardite	Entérocoque	1/1	1 CC
<b>Wechsler et al., 1978</b> (110)	4***	Endocardite	2 entérocoques 2 <i>Strepto.</i> (1 <i>bovis</i> )	3/4	2 CC, 1 PA

\* : RCH rectocolite ; CC : cancer colique ; PA : polype adénomateux ; \*\* : revue de la littérature des septicémies ou endocardites à *Strepto. bovis* ; \*\*\* : 4/160 endocardites.

#### I.2.4. Avant ou après transplantation d'organe

Il n'existe pas de recommandation en France pour le dépistage du CCR par rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie totale chez les patients avant ou après transplantation d'organe.

##### — *Avant transplantation*

La première étude d'évaluation systématique par coloscopie totale chez 412 patients atteints de cirrhose (111) montrait que la coloscopie était anormale (présence d'adénome, ou d'œdème ou de colite ou de varice) dans 32 % des cas. Un adénome de moins de 1 cm était mis en évidence chez 20 (4,9 %) des 412 patients.

Une deuxième étude (112) chez 121 patients candidats à une greffe hépatique, âgés de plus de 45 ans, dont 86 avaient eu une coloscopie totale, montrait que 17 (20 %) patients avaient des lésions néoplasiques dont un, 1 carcinome *in situ*. Aucun facteur de risque n'était mis en évidence. Dans cette étude, 13 des 17 néoplasies coliques étaient proximales par rapport à l'angle splénique.

Une troisième étude chez 118 candidats à la transplantation hépatique dont 56 avaient été explorés par coloscopie en raison d'un âge supérieur à 50 ans montrait la présence d'adénomes chez 24 patients (43 %). Dix patients (18 %) avaient un adénome de plus de 1 cm de diamètre et 44 % des 16 patients asymptomatiques présentaient un adénome (113).

Dans la quatrième étude prospective auprès de 120 candidats à la transplantation hépatique, 71 avaient été explorés par rectosigmoïdoscopie souple. Un adénome était présent chez 15 patients (21 %). Parmi ces adénomes, 96 % étaient exclusivement tubuleux et 27 % avait une taille  $\geq 1$  cm (114).

Ces 4 études non contrôlées ne sont pas concluantes quant à l'accroissement du risque de néoplasie chez les patients candidats à la transplantation hépatique. La fréquence des adénomes chez des candidats à la transplantation hépatique varie de 5 % à 43 % sans spécificité évidente par rapport à la population générale.

Certains auteurs (115) invitent donc à proposer les critères habituels de dépistage. Dans une série de 482 (parmi 880) transplantés hépatiques explorés par coloscopie totale depuis 1993, la fréquence de polypes et de lésions néoplasiques en fonction de l'âge était (115) :

- chez les 306 patients  $\geq 50$  ans, de 37 % (n = 114) pour les polypes et de 0,7 % (n = 2) pour les lésions néoplasiques (un carcinome et un adénome avec dysplasie) ;
- chez les 176 patients  $< 50$  ans, ces pourcentages étaient respectivement de 42 % et de 0 %.

Avant transplantation cardiaque, les recommandations de l'*American College of Cardiology* préconisent la réalisation d'une colonoscopie chez les sujets présentant une augmentation du marqueur ACE ou une détection de sang dans les selles positive. En appliquant ces recommandations auprès de 67 candidats à la transplantation cardiaque, un carcinome était détecté chez 10 (15 %) patients dont un seulement était un carcinome colique. Les lésions néoplasiques étaient plus fréquentes chez les sujets âgés de plus de 55 ans (n = 8/33 soit 24 %) que chez ceux âgés de moins de 55 ans (n = 2/34 soit 6 %) (116).

— *Après transplantation*

Dans une série de cas, chez 36 transplantés cœur/poumon, âgés de plus de 50 ans dont 31 avaient été évalués par coloscopie totale, un adénome était présent chez 6 patients (19 %) et aucun carcinome n'était détecté (117). La moitié de ces adénomes étaient situés au niveau des 60 cm distaux du côlon et donc accessibles à la rectosigmoïdoscopie souple.

D'après les données du registre scandinave de transplantation rénale (5 692 transplantés rénaux inclus entre 1964 et 1982 avec un suivi de 32 392 personnes/année), le risque de CCR est augmenté chez l'homme (118) :

- pour le cancer colique : ratio d'incidence standardisée = 3,2 (IC 95 % = [1,6 - 5,8]) ;
- pour le cancer rectal : ratio d'incidence standardisée = 4,5 (IC 95 % = [2,3 - 7,9]).

Ce résultat est confirmé dans une seconde étude chez 6 067 transplantés rénaux suivis en moyenne 7 ans, chez lesquels les risques de cancer du côlon et du rectum étaient respectivement de 2,7 et 2,1 (119).

En revanche, dans une étude réalisée à partir d'une base de données regroupant 300 registres européens et nord-américains soit 73 076 transplantés (62 088 transplantations rénales et 10 988 transplantations cardiaques) il n'existe pas d'augmentation du risque de CCR chez les transplantés rénaux et cardiaques (RR = 1,2 ; IC 95 % = [0,93 - 1,48]) après un suivi minimal de 3 mois et maximal de 10 ans entre 1983 et 1993 (120).

Après transplantation hépatique la fréquence des cancers ou des adénomes coliques a été évaluée dans plusieurs études (cf. *tableau 8*). Il existe cependant une hétérogénéité dans ces études quant aux facteurs de risque de pathologie colique associée à la maladie hépatique ou à la nature des protocoles d'immunosuppression. Le suivi des patients après transplantation est également beaucoup plus court que dans les études chez les transplantés rénaux. Selon les études, un cancer colique est observé chez 0 % à 14 % des patients. Dans les études incluant le plus grand nombre de transplantés hépatiques le suivi varie entre 50 et 77 mois (121-123). La fréquence du cancer colique varie dans ces études entre 0 % et 0,4 %. Ainsi, dans une étude rétrospective chez 1 022 patients transplantés hépatiques dont 63 et 108 étaient porteurs d'une rectocolite ulcéro-hémorragique et de cholangite sclérosante primitive, un carcinome colique était observé respectivement chez 0,1 % et 8 % des patients atteints de cholangite sclérosante primitive sans ou avec rectocolite, dans un délai de 22 à 66 mois après la transplantation hépatique (124). En revanche, chez les 81 patients transplantés, porteurs d'une cholangite sclérosante primitive et d'une rectocolite ulcéro-hémorragique, le risque relatif de cancer colique n'était pas significativement augmenté lorsque l'incidence des carcinomes colorectaux était comparée à un groupe contrôle de patients également atteints de rectocolite ulcéro-hémorragique et de cholangite sclérosante mais qui n'avaient pas été transplantés (RR = 4,0 ; IC 95 % = [0,9 - 12,8]) (125,126).

Le taux standardisé d'incidence des cancers colorectaux n'était pas non plus significativement augmenté (1,06 ; IC 95 % = [0,34 - 2,38]) dans une étude prospective chez 1 000 transplantés hépatiques suivis en moyenne 78 mois comparé

à l'incidence observée dans la population historique de référence entre 1990 et 1991 (*Surveillance epidemiologic end result*) (123).

Ces résultats n'apportent pas d'arguments pour une augmentation significative du risque relatif de cancer ou d'adénome colorectal après transplantation hépatique indépendamment de la maladie colique sous-jacente associée à la pathologie hépatique (en particulier la rectocolite ulcéro-hémorragique) motivant la transplantation hépatique.

**Recommandations sur les indications de l'endoscopie digestive basse avant ou après transplantation d'organe**

- **Avant et après une transplantation d'organe chez un patient asymptomatique, le groupe de travail ne peut faire de recommandation sur l'exploration endoscopique systématique du côlon (accord professionnel).**

**Tableau 8.** Néoplasie colique ou rectale après transplantation hépatique (TH).

<b>Auteurs, année (référence)</b>	<b>Nbre patients</b>	<b>Facteur de risque (suivi)* Traitement</b>	<b>Suivi après TH (mois)</b>	<b>Cancer (%) total</b>	<b>Cancer (%) colique</b>	<b>Adénome colique (%)</b>	<b>Délai cancer colique (mois)**</b>
<b>Higashi et al., 1990 (127)</b>	31	RCH (3-30 ans) Ciclo + aza	45	---	2 (6,5)	---	11 et 21
<b>Shaked et al., 1992 (128)</b>	24	RCH (moyen 17 ans) Ciclo + aza + predn	29,5	---	0 (0)	1 (4,2)	---
<b>Bleday et al., 1993 (129)</b>	27	RCH (1-39 ans) Ciclo + aza + predn	39	---	2 (7,4)	1 (3,7)	9 et 13
<b>Stephens et al., 1993 (130)</b>	24 + 3	RCH + Crohn Ciclo + tacr + aza + predn	---	---	1 (3,7)	0 (0)	60
<b>Narumi et al., 1995 (131)</b>	19	RCH (7-51 ans) Ciclo + aza + predn	37	---	1 (5,3)	1 (5,3)	15
<b>Knechtle et al., 1995 (132)</b>	21	RCH	6-108	---	3 (14,3)	0 (0)	24-48
<b>Penn, 1996 (133)</b>	329	6 RCH + CSP 2 CSP	---	86 (26)	18 (5)	0 (0)	---
<b>Jonas et al., 1997 (121)</b>	458	---	50	33 (7,2)	0 (0)	---	---
<b>Papatheodoridis et al., 1998 (134)</b>	36	RCH (12 mois)	38	0 (0)	0 (0)	---	---
<b>Jain et al., 1998 (123)</b>	1 000	---	78	47 (4,7)	4 (0,4)	---	SIR 1,06

**Tableau 8 (suite).** Néoplasie colique ou rectale après transplantation hépatique (TH).

Auteurs, année (référence)	Nbre patients	Facteur de risque (suivi)* Traitement*	Suivi après TH (mois)	Cancer (%) total	Cancer (%) colique	Adénome colique (%)	Délai cancer colique (mois)**
Kelly <i>et al.</i> , 1998 (122)	888	--- ciclo + tacr	53 ± 22	39 (4,3)	3 (0,3)	---	---
Fabia <i>et al.</i> , 1998 (124)	1 022	---	48	---	1 (0,1)	---	48
	108	RCH (7-23 ans)	48	---	5 (8)	---	22-66
Loftus <i>et al.</i> , 1998 (125)	52	RCH et CSP (moy 13 ans)	---	---	3 (6)	---	3,5 / 72 / 10 RR 4,0 (0,01-12,8)
Wong <i>et al.</i> , 2002 (135)	43	7 RCH	---	---	1 (3)	---	25
Parikshak <i>et al.</i> , 2002 (136)	178	> 50 ans	36	---	---	28 (16)	---
Menachem <i>et al.</i> , 2003 (137)	175	1 RCH et 1 adénome	---	13 (7,4)	2 (1)	---	---

\* RCH : rectocolite hémorragique ; CSP : cholangite sclérosante primitive ; ciclo : ciclosporine ; aza : azathioprine ; predn : prednisone ; tacr : tacrolimus ; \*\* SIR : ratio d'incidence standardisé ; RR : risque relatif.

### I.2.5. En cas de diverticulose

#### — Synthèse des recommandations existantes

Il existe 4 recommandations pour le diagnostic et le traitement des complications de la maladie diverticulaire colique (138-141).

La première recommandation, proposée par l'*American Society of Colon and Rectal Surgeon* en 1995, définit la diverticulite par la présence d'une inflammation et d'une infection des diverticules. La diverticulose est considérée comme non compliquée en cas d'inflammation ou de phlegmon péridiverticulaire et comme compliquée en cas de syndrome occlusif, de perforation, de fistule ou d'abcès associé. En cas de suspicion de diverticulite il est recommandé, devant un tableau clinique évocateur, de recourir au lavement colique avec un produit hydrosoluble ou à la tomodensitométrie abdominale ou à l'échographie. Il est précisé que la coloscopie est à éviter dans la phase aiguë de la diverticulite en raison du risque de perforation du côlon inflammatoire par le coloscope ou l'insufflation (138).

Dans les recommandations de 1999 proposées par le « conseil de bonne pratique » de l'*American College of Gastroenterology*, les experts considèrent à partir des résultats de nombreuses séries et de leur expérience clinique que la coloscopie présente une innocuité en cas de maladie diverticulaire non compliquée mais restent prudents en raison d'une possible diverticulite infraclinique non diagnostiquée (139).

- L'intérêt d'une coloscopie par rapport au lavement baryté en double contraste est motivé par les résultats d'une étude réalisée chez 65 patients présentant des symptômes compatibles avec une diverticulose colique : 17 polypes et 2 carcinomes étaient « diagnostiqués » par le lavement baryté mais seulement 9 des 17 patients avec polypes (53 %) et 1 des 2 patients avec carcinome ne présentaient pas de lésions au contrôle coloscopique systématique. En revanche, parmi les 46 autres patients présentant au lavement baryté uniquement une diverticulose, 8 et 3 patients présentaient respectivement des polypes ou un carcinome (142).
- En cas de diverticulose compliquée de diverticulite, la coloscopie est contre-indiquée pour la prise en charge et l'évaluation initiale du patient. Une rectosigmoïdoscopie souple peut être envisagée « prudemment » avec une insufflation minimale, uniquement chez les patients pour lesquels un diagnostic différentiel (maladie inflammatoire chronique de l'intestin, colite ischémique, carcinome) est suspecté. Bien qu'il soit recommandé de recourir à une évaluation colique après résolution d'une diverticulite présumée sur des arguments cliniques pour éliminer d'autres diagnostics, les modalités de cette prise en charge diagnostique et son délai par rapport à l'épisode aigu ne sont pas précisés.

Dans la recommandation de 1999 issue d'un panel d'experts internationaux multidisciplinaires organisés par le *Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery*, le diagnostic différentiel doit être établi par un moyen diagnostique (lavement colique baryté, coloscopie, tomodensitométrie, abdominale, échographie ou radiographie standard) dépendant de la présentation clinique. Leur

hiérarchisation dépend des questions cliniques à résoudre et de la disponibilité des méthodes. Dans la forme non compliquée une coloscopie totale avec biopsie ou un lavement baryté sont recommandés. Dans les formes symptomatiques de la maladie diverticulaire et dans les formes récidivantes pour lesquelles un traitement chirurgical est envisagé, il est recommandé de recourir à une tomodensitométrie abdominale et/ou à un lavement pour préciser la topographie de la maladie diverticulaire et l'existence d'inflammation péricolique ou d'anomalie abdominale associée. Dans la forme compliquée de la maladie diverticulaire en dehors des rectorragies, une tomodensitométrie abdominale ou une échographie sont recommandées. La tomodensitométrie abdominale serait l'examen de choix en raison d'une meilleure sensibilité et spécificité pour le diagnostic de maladie diverticulaire compliquée, indépendante des opérateurs (140).

La réactualisation des recommandations de l'*American Society of Colon and Rectal Surgeons* n'apporte pas d'éléments nouveaux quant à la place de l'endoscopie dans l'évaluation préopératoire d'une diverticulite aiguë résolutive (141).

— *Discussion*

Les données de la littérature montrent que chez des patients  $\geq 50$  ans, asymptomatiques et à risque moyen de CCR, explorés par rectosigmoïdoscopie souple (coloscopie courte de dépistage), le risque de complication est de 24 pour 109 534 rectosigmoïdoscopies souples (0,02 %). Dix pour cent de ces complications étaient un épisode de diverticulite nécessitant un traitement chirurgical (0,002 %) (143).

Dans une étude de pratique réalisée auprès de 667 chirurgiens du côlon et du rectum dont 373 étaient réponders (56 %), l'exploration morphologique devant une diverticulite aiguë était majoritairement un scanner abdominal (66 %) alors qu'un lavement aux produits hydrosolubles était réalisé par 12 % des chirurgiens et une endoscopie par 2 % d'entre eux. Après le traitement de la phase aiguë et la sortie du patient, l'évaluation colique était réalisée préférentiellement par l'association d'une rectosigmoïdoscopie souple et d'un lavement baryté (29 %), une coloscopie totale (25 %), une rectosigmoïdoscopie souple isolée (17 %) ou un lavement baryté colique (13 %) (144).

Dans une étude chez 99 sujets, le diagnostic de diverticulose sigmoïdienne non compliquée était porté par la coloscopie classique chez 20 des 99 patients explorés alors que la coloscopie virtuelle en diagnostiquait 27 avec 3 faux positifs en cas de diverticulose multiple et 4 faux positifs en cas de diverticule sporadique (145).

**Recommandations sur les indications de l'endoscopie digestive basse en cas de diverticulose colique symptomatique**

- **La coloscopie n'est pas indiquée dans la surveillance de la diverticulose colique (accord professionnel).**
- **L'endoscopie digestive basse est contre-indiquée lorsque le diagnostic d'une inflammation aiguë d'une diverticulose colique a pu être posé par d'autres moyens diagnostiques (accord professionnel).**

- **À distance d'une complication aiguë, une coloscopie totale est recommandée en cas d'indication opératoire ou de doute diagnostique avec une pathologie néoplasique (grade C).**

### **I.3. Place des examens morphologiques non endoscopiques par rapport à l'endoscopie digestive basse dans les situations cliniques considérées à la recherche d'une néoplasie rectocolique**

L'argumentaire se focalise ici sur l'exploration colique par tomodensitométrie et résonance magnétique.

#### **I.3.1. Synthèse des recommandations existantes**

La place de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du CCR a fait l'objet d'une évaluation technologique par l'Anaes (146). La conclusion de ce travail était la suivante : « Les performances diagnostiques de la coloscopie virtuelle sont variables mais clairement inférieures à celles de la coloscopie, notamment pour la détection des lésions planes et des polypes de taille < 5 mm. L'ensemble des données disponibles ne permet pas à l'heure actuelle de recommander l'utilisation de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du CCR, mais l'évolution rapide des technologies permet d'envisager que la coloscopie virtuelle puisse, à court ou moyen terme, obtenir des performances diagnostiques proches de celles de la coloscopie. Soulignons la nécessité d'études économiques d'une part et d'autre part qu'à l'instar du test Hémocult, la coloscopie virtuelle nécessitera toujours la réalisation d'une coloscopie en cas de résultats positifs. »

Les recommandations de 1996 préconisaient de réaliser une opacification radiologique en première intention dans les situations cliniques suivantes : contre-indication de la coloscopie (volumineux anévrisme de l'aorte abdominale, insuffisance cardiaque ou respiratoire sévère), suspicion de perforation ou de fistule, suspicion de sigmoïdite diverticulaire, suspicion d'obstruction et période post-opératoire précoce.

#### **I.3.2. Revues systématiques de la littérature**

Une analyse de la littérature à partir d'une interrogation de la base de données Medline entre 1980 et 2000 à propos de 60 références a retenu 25 études (19/25 patients avec polypes ou CCR et 6/25 patients avec polypes) qui évaluaient la sensibilité et la spécificité du lavement baryté comparé à la coloscopie. Cette analyse est en faveur d'une meilleure sensibilité (absence de méta-analyse) de la coloscopie par rapport au lavement baryté pour le diagnostic de polypes chez les patients à risque élevé de CCR. Cette différence était majeure pour les polypes de petite taille, la sensibilité étant comparable pour les lésions de plus de 1 cm de diamètre. Pour des lésions  $\geq 1$  cm, la sensibilité du lavement baryté en double contraste variait entre 53 % et 96 % et celle de la coloscopie totale entre 79 % et 100 % (147).

Cette recherche bibliographique n'a pas permis de retrouver d'argument dans la littérature pour étendre ces conclusions aux sujets à risque moyen de CCR.

## I.3.3. Discussion

— *Performances diagnostiques de la coloscopie virtuelle pour le diagnostic de polypes*

D'après les conclusions du rapport d'évaluation technologique de l'Anaes sur les performances diagnostiques de la coloscopie virtuelle, la sensibilité par polype, la sensibilité par patient et la spécificité de l'examen par rapport à la coloscopie totale sont meilleures pour les polypes de taille supérieure à 1 cm que pour les polypes de plus petite taille (cf. *tableau 9*).

**Tableau 9.** Performances de la coloscopie virtuelle par rapport à la coloscopie totale pour la détection des polypes d'après Anaes, 2001 (146).

	Polypes de taille $\geq$ 1 cm	Polypes de taille $<$ 5 mm
<b>Sensibilité (polypes)</b>	50-100 %	0-59 %
<b>Sensibilité (patients)</b>	38-100 %	25-43 %
<b>Spécificité (patients)</b>	62-98 %	75-85 %

Depuis cette évaluation technologique, d'autres études (cf. *tableau 10*) ont confirmé pour la coloscopie virtuelle (par rapport à la coloscopie totale) une sensibilité variant entre 62 % et 90 % pour les polypes de plus de 10 mm et entre 56 % et 82 % pour la détection des polypes de taille entre 5 et 9 mm (145,148-150).

Une analyse systématique de la littérature à partir des bases Medline Pre-Medline et Embase entre 1966 et 2002 a identifié 447 publications sur ce thème. Seize études ont été retenues car elles incluaient plus de 10 patients et utilisaient la coloscopie totale comme référence pour évaluer la coloscopie virtuelle (11 études soit 1 236 patients) ou la résonance magnétique (5 études soit 316 patients) pour le diagnostic d'adénome ou de carcinome colique. Comparativement à la coloscopie totale, les sensibilité et spécificité étaient respectivement (151) :

- de 73 % (extrêmes = 57 % - 85 %) et de 81 % (extrêmes = 68 % - 89 %) pour la coloscopie virtuelle ;
- de 75% (extrêmes = 47 % - 91 %) et 82 % (extrêmes = 73 % - 89 %) pour l'IRM.

**Tableau 10.** Coloscopie virtuelle par tomodensitométrie.

Auteurs, année (référence)	Patient	Polype	Résultat global		Polype 5-9 mm		≥ 10 mm		Autres diagnostics ***
			Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	Sensibilité	Spécificité	
Hara <i>et al.</i> , 1997 (152)	70	12	---	---	64	67	75	90	---
Dachman <i>et al.</i> , 1998 (153)	44	22	50	93*	33	---	83	---	---
Fenlon <i>et al.</i> , 1999 (154)	100	115	71	---	82	92	91	96	3/3CCR
Rex <i>et al.</i> , 1999 (155)	46	91	---	---	43	---	50	89	---
Fletcher <i>et al.</i> , 2000 (156)	180	263	87	---	47	72	75	93	---
Mendelson <i>et al.</i> , 2000 (157)	53	---	---	---	22	---	73	---	---
Morrin <i>et al.</i> , 2000 (158)	34	17**	93	---	---	---	---	---	13/16 CCR
Kay <i>et al.</i> , 2000 (159)	38	24	---	---	67	75	90	82	---
Miao <i>et al.</i> , 2000 (160)	201	721	38	86*	16	16	74	50	18/18CCR
Pescatore <i>et al.</i> , 2000 (161)	50	11	---	---	---	---	38-63	74-14 <sup>†</sup>	---
Summers <i>et al.</i> , 2001 (148)	20	50	40	---	---	---	64	---	---
Spinzi <i>et al.</i> , 2001 (145)	99	46	---	---	56	81	62	100	7/8 CCR, 27/22 div
Yee <i>et al.</i> , 2001 (149)	300	532	90	73*	80	---	90	---	8/8 CCR
Hara <i>et al.</i> , 2001 (162)	237 <sup>††</sup>	14	78	93*	---	---	80	---	---
Laghi <i>et al.</i> , 2002 (150)	165	37	92	97*	82	---	92	---	30/30 CCR
Fidler <i>et al.</i> , 2002 (163)	19	22 <sup>§</sup>	15-65 <sup>†</sup>	---	---	---	---	---	---
Gluecker <i>et al.</i> , 2002 (164)	50 <sup>††</sup>	67	---	90*	33	---	82	---	---
Macari <i>et al.</i> , 2002 (165)	105 <sup>††</sup>	132	71	98*	70	---	93	---	---
McFarland <i>et al.</i> , 2002 (166)	70	85	---	---	36	---	68	---	---
			48*	---	71*	---	88*	---	---
Pedersen <i>et al.</i> , 2003 (167)	148 <sup>††</sup>	69	81	---	71	---	95	---	---
Johnson <i>et al.</i> , 2003 (168)	703 <sup>††</sup>	153	58	---	54	---	95	---	---
			65*	65*	86*	64*	95*	---	---
Johnson <i>et al.</i> , 2003 (169)	117	194	54 (24-90) <sup>§§</sup>	---	---	---	75 (53-95) <sup>§§</sup>	---	---
			69* (40-100) <sup>§§</sup>	72* (23-100) <sup>§§</sup>	---	---	75*(50-100) <sup>§§</sup>	73*(38-100) <sup>§§</sup>	---
Pickhardt <i>et al.</i> , 2003 (170)	1 233	554 <sup>§§§</sup>	89-94 <sup>****</sup>	80-96 <sup>****</sup>	85 <sup>†††</sup>	---	92	---	---

\* : calculée par patient ; \*\* : polype synchrone de CCR ; \*\*\* CCR : cancer colorectal ; \*\*\*\* : sensibilité et spécificité par patient présentant au moins un adénome > 6 mm ou au moins un adénome > 1 cm ; div : diverticulose non compliquée ; † : deux interprétations ; †† : coloscanner avec multidétecteurs ; ††† : sensibilité pour les adénomes > 6 mm ; § : polype plan ; §§ : adénome exclusivement ; §§§ : médiane et extrêmes de 18 lecteurs.

— *Résultats de la coloscopie virtuelle pour le diagnostic de carcinome*

Trois études ont évalué la valeur de la coloscopie virtuelle, en dehors du contexte du dépistage, à la recherche d'adénome chez le sujet à risque moyen de CCR et pour le diagnostic de CCR en incluant des patients exclusivement porteurs d'un CCR (171-173).

Dans une étude prospective chez 37 patients, la coloscopie virtuelle identifiait 38 cancers colorectaux (taille moyenne = 3,4 cm), et 1 faux positif par rapport à la coloscopie totale. Cependant, dans cette étude, la coloscopie virtuelle n'était pas réalisée en aveugle après la coloscopie classique chez 29 patients (171). Prenant comme référence l'examen anatomopathologique, parmi les 20 néoplasies de plus de 2 cm, 21 (1 faux positif), 20 et 19 (1 faux négatif) lésions étaient identifiées respectivement par la coloscopie classique, la coloscopie virtuelle 2D et la coloscopie virtuelle 3D. Parmi les 15 polypes de moins de 2 cm, ces 3 examens permettaient le diagnostic de 13, 17 et 13 lésions soit respectivement 2 faux négatifs, 3 faux positifs associés à 1 faux négatif ou 2 faux négatifs (172). La coloscopie virtuelle 3D comparée à la coloscopie virtuelle 2D n'apportait pas d'argument supplémentaire mais était considérée par les auteurs comme complémentaire.

Dans la troisième étude prospective auprès de 25 patients explorés pour suspicion de CCR (173), l'examen conjoint des images axiales 2D et des reconstructions 3D entraînait un gain diagnostique par rapport à l'utilisation des images axiales et multi-planaires isolées, avec une sensibilité diagnostique de 93 % chez les 17 patients porteurs d'un CCR et ayant fait l'objet d'une intervention chirurgicale. Bien que ne constituant pas leur objectif principal, les études sur la sensibilité de la coloscopie virtuelle comparée à la coloscopie totale dans la détection des polypes chez les patients à risque moyen de CCR avaient également permis de porter le diagnostic de CCR (cf. *tableau 10*) avec une bonne sensibilité diagnostique de 96 % (n = 79/83).

Ces études montrent que la coloscopie virtuelle présente une bonne sensibilité (entre 93 % et 99 %) pour le diagnostic de CCR avéré de plus de 2 cm de diamètre.

— *Résultats de la coloscopie virtuelle par scanner mono versus multidétecteur*

Alors que les conclusions de l'évaluation technologique de l'Anaes de 2001 reposaient sur des études de scanner avec monodétecteur, 5 études (162,164,165,167,168) ont évalué récemment les performances du scanner multi-détecteur. Le scanner multidétecteur permet une acquisition plus rapide limitant les artefacts liés aux mouvements respiratoires tels que les plis tronqués et autorise par ailleurs une collimation plus fine de l'ordre du mm en augmentant la sensibilité de la méthode. Dans l'étude de Hara *et al.* (162), 2 groupes de 77 et 160 patients ont été étudiés par coloscopie virtuelle à l'aide d'un appareil avec simple ou multiple détecteurs. L'utilisation d'un scanner multidétecteur par rapport au scanner monodétecteur permettait d'obtenir une distension digestive optimale plus fréquente (81 % *versus* 52 % des segments analysés), moins d'artefacts respiratoires (16 % *versus* 61 % des patients) mais la sensibilité pour la détection des adénomes de plus de 10 mm de diamètre n'était pas augmentée avec par polype une sensibilité de 89 % (8/9) *versus* 80 % (8/10). La sensibilité et la spécificité par patient étaient respectivement de 100 % et 90 % en simple détection et de 78 % et 93 % en multiple détection.

Dans une première étude utilisant la coloscopie comme référence (165) chez 105 patients dont 59 présentaient 132 polypes, la sensibilité par polype pour ceux < 5 mm, de 6-9 mm et  $\geq$  10 mm était respectivement de 12 %, 70 % et 93 % ; la spécificité par segment était de 97,7 %.

Dans une deuxième étude (164) chez 50 patients présentant 15 polypes, la sensibilité par rapport à la coloscopie totale était respectivement de 3 % pour les polypes < 5 mm, 33 % pour ceux de 6 à 9 mm et 82 % pour ceux > 10 mm. Il existait un faux positif pour une lésion de 10 mm et la spécificité par patient était de 90 %.

Dans troisième étude (167) prospective en aveugle auprès de 75 patients, l'exploration colique était complète dans 91 % et 76 % des cas (NS) avec une détection de polypes de plus de 5 mm dans 81 % *versus* 86 % des cas comparée à la coloscopie totale ; cependant pour les polypes de 6-9 mm la coloscopie totale avait une sensibilité diagnostique significativement plus élevée ( $p < 0,0008$ ).

Une quatrième étude prospective, réalisée en aveugle, s'adressant à une population à faible prévalence de néoplasie colique et utilisant une tomodensitométrie avec multi-détecteur (168) a montré des résultats peu différents avec une sensibilité et spécificité globale par patient de 65 % et 86 % pour les polypes de 5-9 mm et de 64 % et 95 % pour ceux de plus de 10 mm.

Ces 4 études montrent que l'utilisation d'une détection multibarrette n'améliore pas la sensibilité pour le diagnostic de polypes quelle que soit leur taille comparée à celle obtenue par coloscopie totale atteignant une sensibilité pour un diamètre > 10 mm de 64 % à 93 % avec une spécificité exprimée par patient s'élevant entre 90 % et 97 %.

— *Résultats en fonction du marquage des selles et 2D versus 3D*

Le marquage des selles par un produit de contraste pourrait faciliter la détection des polypes, la sensibilité de la détection étant liée aux doses de produit de contraste employé ainsi qu'au temps pendant lequel le produit de contraste est ingéré. Dans une première étude (156), comparant l'examen par scanner avec simple détecteur à la coloscopie totale, il n'était pas observé d'augmentation de la sensibilité pour la détection des polypes de plus de 5 mm ou de plus de 1 cm. Dans cette étude randomisée chez les 89 et 90 patients avec ou sans prise la veille de produit de contraste par voie orale, la spécificité avec et sans marquage était respectivement de 73 % (IC 95 % = [50 - 90] ) et 71 % (IC 95 % = [51 - 87]) pour les polypes de plus de 5 mm et de 97 % (IC 95 % = [84 - 99]) et 90 % (IC 95 % = [79 - 97]) pour ceux de plus de 1 cm. Une seconde étude chez 75 patients utilisant le marquage des selles par un produit de contraste par voie orale mais également un scanner avec multi-détecteur a montré toujours par rapport à la coloscopie totale une sensibilité de 65 % pour les polypes de 5 à 9 mm et de 92 % pour ceux de plus de 10 mm ; la spécificité respective pour ces lésions était de 94 et 95 % (174).

La coloscopie virtuelle 3D comparée à la coloscopie virtuelle 2D pourrait être considérée comme complémentaire. Dans une première étude auprès de 15 patients porteurs de carcinomes de moins de 2 cm, la coloscopie classique, la coloscopie virtuelle 2D et la coloscopie virtuelle 3D permettaient le diagnostic de 13, 17 et 13 lésions soit respectivement 2 faux négatifs, 3 faux positifs associés à 1 faux négatif ou 2 faux négatifs comparé au diagnostic fait par l'anatomie pathologique (172). Dans une étude plus récente de dépistage de polypes chez 62 patients porteurs de 157 néoplasies de 4 à 30 mm (166), la sensibilité de la coloscopie virtuelle 2D

versus 2D et 3D était respectivement pour les polypes de 6-9 mm de 34 versus 36 % et 64 versus 68 % pour ceux de plus de 10 mm.

Ce résultat non significatif est différent de 2 études récentes. Dans la première (175) la sensibilité et la spécificité de la coloscopie virtuelle 2D pour les polypes > 6 mm étaient de 39 % et de 91 % et pour ceux > 1 cm de 55 % et de 96 % ; l'association de l'examen 3D et 2D augmentait la sensibilité à 56 % (+ 17 %) et à 67 % (+ 12 %) pour les polypes de plus de 6 et 10 mm au prix d'une légère diminution de la spécificité respectivement égale à 86 % et 95 %. Dans la seconde étude de 1 233 patients asymptomatiques âgés de 50 à 79 ans prospective et en double aveugle le recours d'emblée à la coloscopie virtuelle 3D comparée à la coloscopie optique (n = 1 233 patients) a montré une sensibilité pour ces 2 examens de 89 versus 92 % (NS) pour les adénomes de plus de 6 mm, 94 % versus 92 % (NS) pour ceux de plus de 8 mm et de 94 % versus 88 % (NS) pour ceux de plus de 10 mm (170).

— *Résultats de la tomodensitométrie colique avec lavement colique à l'eau*

L'intérêt de la tomodensitométrie du côlon pour le diagnostic de néoplasie colorectale (176-178) a été également évalué mais, à la différence de la coloscopie virtuelle « classique » qui distend le côlon par insufflation de gaz, associée à des lavements coliques à l'eau. Chez 35 patients dont 30 étaient explorés pour suspicion de CCR, la tomodensitométrie abdominale avec lavement colique à l'eau par rapport au diagnostic établi par coloscopie ou exploration chirurgicale permettait (176) la visualisation de 13 cancers colorectaux, 3 des 4 adénomes coliques, 3 diverticuloses sigmoïdiennes dont 1 compliquée d'abcès et 1 associée à un CCR et des 2 seules récidives confirmées chez les 5 patients explorés après chirurgie pour CCR.

Dans la deuxième étude (177) utilisant une méthode identique comparée avec l'examen de la pièce opératoire, chez 30 patients atteints de cancer colique, la sensibilité pour le diagnostic du stade du cancer colique était de 66 % (20/30).

Dans la troisième étude (178), 121 patients atteints de CCR ont été explorés par tomodensitométrie abdominale isolée (n = 64) ou associée à un lavement à l'eau (n = 57). Comparée à l'examen anatomopathologique de la pièce opératoire, la sensibilité pour le diagnostic du stade de Dukes était respectivement de 63 % et de 84 % et celle de l'envahissement de la paroi rectale de 61 % et 95 %.

La méthode de tomodensitométrie abdominale avec lavement à l'eau ou coloscanner à l'eau n'a pas été évaluée de façon prospective ou randomisée.

— *Résultats de la coloscopie virtuelle en cas de coloscopie classique incomplète*

La coloscopie virtuelle a été également évaluée comme complément d'exploration colique après coloscopie classique incomplète et pour le diagnostic de CCR en dehors du contexte du dépistage des sujets à risque moyen et asymptomatiques. En cas de coloscopie incomplète (179), des polypes dans les segments non explorés par la coloscopie ont été mis en évidence chez 2 des 10 patients inclus dans l'étude alors que la coloscopie virtuelle était normale dans les 8 autres cas. Dans cette étude, les résultats de la coloscopie virtuelle étaient comparés à ceux du lavement baryté en double contraste.

Dans une deuxième étude (180), la coloscopie virtuelle a permis chez 40 patients d'examiner 96 % des segments coliques alors que la coloscopie classique n'en avait examiné que 41 %. La cause du caractère incomplet de la coloscopie a été déterminée par la coloscopie virtuelle dans 74 % des cas, mais 9 polypes identifiés

par la coloscopie virtuelle dans des segments non visualisés par la coloscopie n'étaient pas visualisés par le lavement baryté, la confirmation n'étant obtenue que dans 1 des 2 polypes accessibles par une coloscopie classique ultérieure (1 vrai positif et 1 faux positif). Dans la troisième étude (181) les 29 cancers occlusifs et les 2 cancers synchrones non visualisés dans les segments non explorés par la coloscopie classique ont été identifiés ; 24 polypes furent également identifiés par la coloscopie virtuelle en préopératoire dont 18 ont été confirmés par une coloscopie postopératoire ultérieure (2 faux positifs et 2 polypes supplémentaires faux négatifs). Dans une quatrième étude plus récente (182), auprès de 34 patients incomplètement explorés par la coloscopie classique, dont 29 étaient porteurs de 30 cancers colorectaux confirmés par l'examen chirurgical et pathologique, la sensibilité et la spécificité de la coloscopie virtuelle monobarrette étaient respectivement de 100 et 96 % alors que celles de la coloscopie classique étaient de 56 et 92 %.

— *Résultats de la coloscopie virtuelle à la recherche de néoplasies métachrones de CCR*

Dans le cas particulier de la surveillance à la recherche de lésion métachrone, une première étude ouverte de 50 patients à la recherche de récurrence de CCR a montré que la coloscopie virtuelle était accompagnée d'une distension efficace chez 74 % des patients (183). La précision diagnostique de la coloscopie virtuelle pour le diagnostic de récurrence et de néoplasie métachrone était élevée et respectivement égale à 94 % et à 92 %, la coloscopie classique et virtuelle avait porté le diagnostic de respectivement 1 et 2 des 2 récurrences locales et de 0 et 1 de l'unique lésion métachrone tubulo-villeuse de plus de 1 cm de diamètre. Une seconde étude ouverte de 35 patients suivis classiquement et par coloscopie virtuelle (184) a montré que l'examen colique virtuel était optimal dans 92 % des cas avec une visualisation des anastomoses chirurgicales chez les 35 patients permettant le diagnostic par ailleurs de 7 polypes chez 5 patients dont 2 faux positifs mais aucun faux négatif.

**Recommandations sur la place des examens morphologiques non endoscopiques par rapport à l'endoscopie digestive basse à la recherche de néoplasies rectocoliques**

- **Les données de la littérature ne démontrent pas la supériorité d'une méthode d'imagerie non endoscopique par rapport à l'autre. Une méthode d'imagerie non endoscopique : coloscopie virtuelle, colotomodensitométrie à l'eau ou opacification radiologique en double contraste, est recommandée en cas de coloscopie incomplète (grade C).**
- **En cas de contre-indication à l'exploration endoscopique du côlon, de suspicion de perforation, d'occlusion, et en période postopératoire précoce : la tomodensitométrie et/ou le lavement hydrosoluble sont préconisés (accord professionnel).**
- **En gériatrie, l'indication de l'endoscopie digestive basse est posée en fonction de la sévérité des comorbidités et du résultat de l'évaluation gérontologique multidisciplinaire (degré d'autonomie) du patient (accord professionnel).**

**L'âge (> 75 ans) n'est pas un critère en soi pour le choix des modalités d'exploration endoscopique du côlon.**

**I.4. En cas d'aspect macroscopique normal ou lors de l'exploration endoscopique du côlon, dans quelles circonstances est-il utile de réaliser des biopsies coliques et/ou iléales ?**

I.4.1. Synthèse des recommandations existantes

Les recommandations de 1996 (1) proposaient la pratique de biopsies coliques devant:

- un aspect macroscopiquement normal en cas de diarrhée chronique (même intermittente). Les biopsies devaient être réalisées de façon étagée pour faire le diagnostic de colite collagène ou de colite microscopique ;
- dans le cadre du bilan d'extension digestive d'un lymphome ;
- en cas de maladie inflammatoire de type digestif sans cause identifiée pour aider au diagnostic de maladie de Crohn ou dans le cadre du dépistage d'une dysplasie au cours de la rectocolite hémorragique ;
- en cas de suspicion d'infection digestive dont la preuve n'était pas apportée par d'autres investigations chez les sujets immunodéprimés ou non immunodéprimés.

Ces recommandations peuvent être reconduites et complétées des arguments mentionnés ci-dessous.

I.4.2. Biopsies coliques et/ou iléales chez les sujets non immunodéprimés avec diarrhée

— *Résultats des biopsies coliques*

Des anomalies histologiques en présence d'un aspect endoscopique normal chez des patients dont le motif d'exploration endoscopique est exclusivement une diarrhée chronique sont décrites chez 5 % à 19 % des patients. Quatre études ont été identifiées sur le rendement des biopsies coliques en cas d'aspect macroscopique normal chez des patients atteints de diarrhée chronique isolée. Dans une étude chez 205 patients qui avaient une diarrhée hydrique isolée sans douleur abdominale et un aspect normal à la coloscopie la réalisation systématique de biopsies permettait de modifier le diagnostic chez 10 % d'entre eux (63). Ainsi un diagnostic étiologique spécifique n'a été réalisé que chez 12 des 21 patients (57 %) présentant une diarrhée avec aspect endoscopique normal.

Dans une deuxième étude rétrospective de 362 séries de biopsies réalisées au cours de 465 coloscopies d'aspect normal, la réalisation de biopsies systématiques permettait de porter un diagnostic sur des données histopathologiques dans 5 % des cas au premier rang desquels celui de colite collagène (6 cas), de colite lymphocytaire (2 cas) ou de maladie inflammatoire chronique de l'intestin (2 cas) alors que l'aspect histologique était non spécifique ou normal dans respectivement 8 % et 87 % des cas (185).

Dans une étude de 111 patients inclus consécutivement et explorés par rectosigmoïdoscopie souple (n = 35) ou coloscopie totale (n = 76) pour une diarrhée

chronique évoluant depuis plus de 4 à 6 semaines, le rendement en termes de diagnostic des biopsies systématiques en présence d'une muqueuse colorectale normale est faible et permettait un diagnostic de colite collagène, de mélanose colique ou d'infection à CMV chez 7,2 % des 111 patients. Ces biopsies montraient par ailleurs quelques stigmates histologiques de colite microscopique sans pouvoir réunir l'ensemble des arguments pour ce diagnostic chez 13 (11,7 %) patients (186).

Dans une quatrième étude chez 218 patients présentant une diarrhée chronique évoluant depuis plus de 4 semaines, la réalisation de biopsies étagées ne permettait un diagnostic de colite spécifique que dans 3,3 % des cas et de colite possible ou probable dans 13,6 % des cas (187). Dans cette étude, les biopsies systématiques au niveau rectocolique permettaient le diagnostic de 2 colites collagènes, 1 colite lymphocytaire, 1 entérocolite éosinophile et 1 rectocolite ulcéro-hémorragique avec dans tous les cas un aspect endoscopique normal sauf lors de l'entérocolite éosinophile, associée à un aspect légèrement hyperhéméié.

Les différences observées de rendement diagnostique qui variait de 5 % à 17 % des cas dans ces études peuvent être expliquées par des variations de pratique : respectivement 76 des 111 patients dans l'étude de Marshall *et al.* (186) et 128 des 205 patients dans l'étude de Patel *et al.* (63) avaient eu une coloscopie totale alors que dans les 2 autres études (185,187) la totalité des 362 et 118 patients avait été explorée par coloscopie totale. En outre, le nombre de biopsies étagées était égal à 12 réparties sur les 6 sites rectocoliques dans une étude (187) alors que dans les 2 autres études le nombre médian de biopsies était de 4 (63) et de 8 ou 4 biopsies respectivement en cas de coloscopie totale ou rectosigmoïdoscopie souple (186).

Ces 4 études ont montré que la biopsie systématique augmentait la rentabilité diagnostique de la coloscopie chez les patients atteints de diarrhée chronique présentant un aspect endoscopique normal et permettait de porter un diagnostic dans de 5 % à 17 % des cas. Le pourcentage le plus élevé de diagnostics est obtenu par la réalisation de biopsies étagées au cours de la coloscopie.

#### — *Résultats de l'intubation et des biopsies iléales*

La question de l'intubation iléale systématique en dehors du cadre du diagnostic de maladie inflammatoire chronique intestinale est peu discutée en pratique courante. Un aspect macroscopique anormal de l'iléon terminal lors de la coloscopie est décrit chez 2 % (188) à 28 % (189) des patients présentant une diarrhée en dehors de toute autre atteinte colique.

Dans une étude prospective portant sur 144 patients ayant bénéficié d'une exploration colique par coloscopie, un diagnostic était porté chez 138 patients, avec intubation iléale réussie, parfois (nombre non précisé) associée à une biopsie iléale : chez 18 % des 64 patients symptomatiques (dont 28 pour diarrhée chronique, 15 pour anémie ou recherche de sang dans les selles, 7 pour douleur abdominale, 4 pour rectorragies) et chez 2,7 % des 74 patients asymptomatiques. Cette étude montrait qu'un diagnostic était obtenu chez 8 (28 %) des 28 patients présentant une diarrhée chronique et chez aucun des 36 patients présentant d'autres symptômes motivant la coloscopie (189).

Dans une étude de Marshall *et al.* décrite précédemment (186), chez 111 patients atteints de diarrhée chronique évoluant depuis plus de 6 semaines, une intubation et une biopsie iléale, réalisées chez 21 % d'entre eux, ne permettaient pas d'apporter de diagnostic étiologique supplémentaire. Dans une autre étude chez 200 patients non sélectionnés, un aspect endoscopique normal de l'iléon était présent dans 98 % des

cas. Une anomalie histologique n'avait été découverte que chez 1 de ces 200 patients (0,5 %), avec un succès d'intubation iléale de 79 % (190).

Le rendement de la biopsie iléale systématique n'a été étudié que dans 2 études dont un des critères d'inclusion était l'obtention d'une biopsie iléale (188,191). La première (191) a inclus 257 patients présentant une diarrhée chronique et suspects de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ainsi que 43 patients asymptomatiques (surveillance après polypectomie). Un aspect endoscopique lésé de l'iléon était retrouvé chez 123 des 300 patients mais jamais chez les 43 examinés pour suivi de polypectomie. Une atteinte iléale histologique a été retrouvée chez 125 des 257 patients symptomatiques (49 %) avec un aspect iléal macroscopiquement normal qui n'était observé que chez 2 des 125 patients (c'est-à-dire dans moins de 1 % des cas). Le diagnostic de maladie iléale isolée, diagnostiquée macroscopiquement et/ou histologiquement, était porté dans 44 cas dont 2 avec endoscopie normale et le diagnostic retenu dans ce sous-groupe (n = 44) était une maladie de Crohn dans 48 %, une iléite infectieuse dans 20 % et des ulcérations non spécifiques dans 11 % des cas. Cette étude présente un biais de recrutement par son caractère rétrospectif et par le mode d'inclusion des patients (suspicion de maladie inflammatoire chronique de l'intestin pour 257 des 300 patients) mais souligne que la normalité de l'aspect endoscopique est rarement associée à une atteinte histologique iléale isolée (2/157 soit 0,7 %).

Dans une étude rétrospective de 168 patients présentant une diarrhée chronique chez lesquels 142 (85 %) avaient eu une intubation iléale et 83 (59 %) des biopsies iléales systématiques, la biopsie iléale était informative chez 5 patients (6 % des patients avec biopsie iléale). Cependant, seuls 2 de ces 5 patients avaient une maladie iléale isolée sans colite (une maladie de Crohn et une infection à CMV chez un transplanté) (188).

Ces études suggèrent que l'intubation iléale doit être systématique lors de l'exploration d'une diarrhée mais que les biopsies iléales systématiques ont une faible rentabilité diagnostique (0,5 % à 3 %) en l'absence d'atteinte macroscopique chez le sujet non immunodéprimé.

**Recommandations sur les indications des biopsies coliques et/ou iléales au cours de l'exploration d'une diarrhée chronique chez des sujets non immunodéprimés, en cas d'aspect macroscopique normal de la muqueuse**

- **Chez les sujets non immunodéprimés, en cas d'aspect macroscopique normal de la muqueuse colique, des biopsies coliques nombreuses et étagées sont recommandées au cours de l'exploration d'une diarrhée chronique, en particulier à la recherche de colite microscopique (lymphocytaire ou collagène) (grade C). Les biopsies rectales isolées sont insuffisantes (grade B).**
  
- **L'exploration de l'iléon terminal est également recommandée (grade C). En cas d'aspect normal de la muqueuse iléale et compte tenu du rendement diagnostique faible, la réalisation de biopsies n'est pas systématique (accord professionnel).**

#### I.4.3. Biopsies coliques ou iléales chez les sujets immunodéprimés

La place de l'endoscopie dans l'exploration de la diarrhée chronique du sujet infecté par le VIH n'a pas été abordée dans les recommandations de 1996 (1). La question des biopsies systématiques porte sur le diagnostic de surinfection par un pathogène en particulier virale à cytomégalovirus (CMV) au cours de l'exploration de ces diarrhées.

Après coproculture et examen parasitologique des selles négatifs le rendement de la coloscopie varie de 27 % à 37 % et celui de la rectosigmoïdoscopie souple de 22 % à 25 %. D'après des études sur des séries de cas, la rentabilité diagnostique dépendait du taux de lymphocytes T CD4 des patients explorés. Un taux de lymphocytes T CD4 < 100/mm<sup>3</sup> était en effet associé à la mise en évidence plus fréquente d'un agent pathogène. Un agent pathogène était identifié chez 63 % *versus* 8 % des patients avec un taux de CD4 < et > 100/mm<sup>3</sup> (192) ; 14 des 15 patients atteints de colite à CMV avaient un taux de CD4 < 100/mm<sup>3</sup> (193) alors que les 9 patients présentant un colite à CMV avaient moins de 50/mm<sup>3</sup> de lymphocytes T CD4 (194).

Dans une étude prospective, il a été montré que chez 100 patients infectés par le VIH et explorés pour diarrhée par coloscopie avec biopsie systématique, une colite à CMV était macroscopiquement diagnostiquée chez 15 % d'entre eux. Des signes histologiques ou immuno-histochimiques permettaient de porter le diagnostic devant un aspect macroscopique et endoscopique normal du côlon chez 12 % des patients (195). La sensibilité de l'examen des biopsies par coloration standard à la recherche d'inclusion nucléaire, par immuno-histochimie ou par culture de biopsies, était respectivement de 74 %, 78 % et 52 %, une infection à CMV étant retenue si 2 des 3 méthodes de mise en évidence du virus étaient positives. Au cours du suivi des 11 et 69 patients ne prenant pas de traitement antiviral lors de leur exploration endoscopique, parmi les 12 et 73 patients sans atteinte endoscopique mais respectivement avec ou sans lésions d'infection virale sur les biopsies, la probabilité à 1 an de rester indemne de localisation infectieuse par le CMV était respectivement de 56 % et 72 % (NS).

Dans une seconde étude prospective chez 79 patients infectés par le VIH présentant une diarrhée chronique, la procédure d'investigation maximale (fibroscopie, coloscopie et biopsie étagée) était appliquée. Considérant comme positif la présence d'un pathogène sur au moins un des 3 sites (duodénum, iléon et côlon) systématiquement biopsiés, la sensibilité des biopsies rectosigmoïdiennes était de 77 % (17 sur 22 patients infectés par le CMV, le cryptococcus, une microsporidie, une cryptosporidie ou une mycobactérie atypique) alors que celle des biopsies du rectosigmoïde associées à celles du côlon droit ou des biopsies du rectosigmoïde associées à celles du côlon droit et de l'iléon était respectivement de 82 % et 100 % (193). Ces 3 stratégies de biopsies avaient une sensibilité de 100 % pour les 15 patients présentant une infection à CMV, la différence de sensibilité se faisant exclusivement aux dépens des 5 patients présentant une infection à microsporidie chez lesquels le diagnostic était exclusivement réalisé par les biopsies de l'iléon terminal.

Chez 252 patients présentant une colite à CMV (196), les biopsies permettaient de porter le diagnostic de colite à CMV isolée au niveau du côlon droit chez 29 % des patients. Dans une étude consécutive chez 155 patients atteints de diarrhée chronique

dont 29 présentaient une surinfection par le CMV la biopsie rectale permettait d'en faire le diagnostic dans 25 cas (86 % des surinfections à CMV) alors que dans 2 cas (7 %) le diagnostic était établi par la coloscopie. Celle-ci n'était cependant pas systématiquement réalisée et n'était faite que chez 35 des 155 patients avec biopsies rectale initiale négative (197). En outre, dans une série consécutive de 307 patients diversement explorés pour diarrhée chronique, la rentabilité pour la mise en évidence de pathogène identifié chez 147 patients (48 %) était de 39 % pour la coloscopie (n = 191) et de 22 % pour la rectosigmoïdoscopie souple (n = 85), cette différence concernant essentiellement le diagnostic de surinfection par le CMV (n = 53/66 *versus* 6/66) ou une mycobactérie (16/27 *versus* 4/27) (192).

Ces études montrent que les biopsies rectosigmoïdiennes chez un patient infecté par le VIH atteint de diarrhée chronique peuvent être faussement négatives dans 7 % à 23 % des cas ; ces faux négatifs ne concernent pas que le diagnostic de surinfection à CMV pour laquelle par ailleurs l'examen histologique standard semble doté d'une bonne sensibilité.

**Recommandations sur les indications des biopsies coliques et/ou iléales au cours de l'exploration d'une diarrhée chronique chez des sujets immunodéprimés, en cas d'aspect macroscopique normal de la muqueuse**

- **Chez les sujets immunodéprimés, il est recommandé de réaliser des biopsies systématiques, en particulier du côlon droit et de l'iléon, à la recherche d'une infection opportuniste (grade C).**

I.4.4. Biopsies coliques ou iléales à la recherche de maladies inflammatoires chroniques intestinales

Le diagnostic de maladie de Crohn comme celui de rectocolite repose sur un faisceau d'arguments cliniques, endoscopiques et histologiques. Seul le diagnostic de maladie de Crohn avérée peut être posé étant porté devant une colite ou une iléocolite associée à la présence de granulome épithélioïde et/ou giganto-cellulaire à l'examen histologique.

La pertinence des biopsies iléales systématiques chez des patients explorés pour diarrhée chronique à la recherche d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin et présentant une diarrhée chronique avec ou sans atteinte colique a été décrite précédemment (191). Des recommandations pour la réalisation des biopsies initiales chez les patients suspects de maladie inflammatoire chronique de l'intestin ont été proposées par la BSG en 1997 (198). Dans ces recommandations basées sur les avis d'experts, un formulaire d'information clinique et endoscopique précisant les symptômes, les lésions endoscopiques et le siège des biopsies est requis pour guider l'analyse des biopsies endoscopiques. Une fiche de résultats répertoriant l'ensemble des anomalies recherchées ainsi que leur répartition est également proposée mais il n'est fait aucune recommandation sur le nombre ou le site des biopsies à réaliser. Afin de proposer des recommandations pour la pratique clinique plusieurs éléments de la littérature peuvent être pris en considération.

— *Le nombre de biopsies*

Pour éclairer cette question, 2 études permettent de fournir des éléments de réponses. Dans une première étude, une régression logistique a permis de déterminer la probabilité de maladie inflammatoire chronique intestinale ou de maladie de Crohn sur l'analyse des biopsies selon un score histodiagnostique (199). Le nombre de biopsies intégrées dans la régression n'était pas retenu dans l'équation finale. En revanche, le nombre de biopsies présentant un infiltrat inflammatoire focal rapporté au nombre de biopsies avec un infiltrat inflammatoire mononucléé diffus (coefficient 5,14  $p < 0,05$ ) et le rapport du nombre de biopsies présentant une atrophie des cryptes sur le nombre de biopsies présentant un infiltrat inflammatoire mononucléé diffus (coefficient - 4,95  $p < 0,05$ ) étaient significativement associés au diagnostic clinique et morphologique de maladie de Crohn. Le nombre moyen de biopsies dans cette étude était de 6,1 par patient, et l'analyse qui a permis d'identifier les variables a été faite chez 296 patients (53 maladies de Crohn, 46 rectocolites et 197 colites aiguës). La régression logistique a été ensuite validée chez 132 autres patients. Dans une étude de cohorte, 347 patients ont eu 1 434 biopsies réalisées au cours de 664 endoscopies. Le nombre de biopsies par patient variait de 1 à 16 ; le pourcentage de patients présentant un granulome épithélioïde et géant-cellulaire permettant le diagnostic de maladie de Crohn certaine augmentait avec le nombre de biopsies réalisées de 11 % et 13 % pour 1 ( $n = 27$ ) ou 2 ( $n = 94$ ) biopsies, à 27 % et 33 % pour 3 ( $n = 55$ ) ou 4 ( $n = 48$ ) biopsies pour atteindre une fréquence optimale de 41 %, 47 %, 30 % et 61 % lorsque étaient analysées 5 ( $n = 32$ ), 6 ( $n = 30$ ), 7 ( $n = 20$ ) ou 8 ( $n = 13$ ) biopsies (200).

La fréquence cumulée des granulomes augmente donc avec le nombre de biopsies réalisées chez un patient suspect de maladie de Crohn mais le nombre de biopsies n'est pas un facteur indépendant qui est associé au diagnostic de la maladie.

— *Le site des biopsies*

La pertinence des biopsies œsogastro-duodénales ou jéjunales sort du sujet des recommandations de l'endoscopie digestive par voie basse. Dans l'étude de Tanaka *et al.* (199) l'existence d'une métaplasie des cellules de Paneth en situation distale par rapport à l'angle colique droit était un facteur discriminant évocateur d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (sans que ce critère oriente vers le diagnostic de maladie de Crohn ou de rectocolite).

Dans une étude réalisée chez 385 patients dont le diagnostic de maladie de Crohn était porté par un faisceau d'arguments cliniques et morphologiques, au cours de laquelle la fréquence des granulomes dans les biopsies rectales ( $n = 325$ ) et coliques ( $n = 722$ ) était respectivement de 11 % et 15 % (201), la fréquence du granulome était augmentée dans les biopsies du cæcum ou du côlon ascendant (22 % et 24 %) par rapport à celle des biopsies du côlon transverse, descendant ou sigmoïde où la fréquence variait entre 10 % et 23 %.

La réalisation de biopsies étagées rectales et coliques peut être recommandée au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique étant donné la possibilité d'avoir une atteinte focale respectant endoscopiquement le rectum dans 13 % à 15 % des cas (202,203), un aspect endoscopique et histologique normal du rectum n'étant décrit que dans 5 % à 10 % des cas. Ces biopsies étagées permettent également de mieux

déterminer l'extension de la rectocolite ulcéro-hémorragique. Une extension endoscopique et histologique, 1 an après le diagnostic, a respectivement été décrite dans 14 % et 20 % des cas (204), mais l'extension histologique était plus proximale que ne le laissait présager l'aspect endoscopique dans 28 % des cas (204,205).

La pertinence du nombre et du site des biopsies pour le diagnostic de maladie de Crohn a été évaluée dans une étude rétrospective par un panel de 13 experts internationaux comparant la précision du diagnostic lors de l'analyse d'une seule lame comportant des coupes de biopsies rectosigmoïdiennes à celle de 4 à 6 lames comportant des biopsies étagées, rectosigmoïdiennes, coliques et iléales (206). La précision pour le diagnostic de maladie de Crohn passait de 24 % à 64 % et celle pour le diagnostic de rectocolite de 66 % à 73 %. Cette différence n'a pas d'explication univoque car l'irrégularité architecturale des cryptes, focale ou diffuse évocatrice de RCH, était moins fréquente dans les prélèvements du côlon proximal par rapport à ceux du côlon distal alors que seule la distribution focale de l'inflammation trans pariétale était plus fréquente au niveau du côlon proximal par rapport au côlon distal au cours de la maladie de Crohn.

Il n'existe pas d'avantages démontrés pour les biopsies coliques par rapport aux biopsies rectales à la recherche d'un granulome épithélioïde et géo-cellulaire afin d'établir le diagnostic de maladie de Crohn certaine. Il n'existe pas non plus de données dans l'étude de Surawicz *et al.* (207) permettant de recommander des biopsies à localisation rectosigmoïdienne ou colique étagée pour différencier les colites aiguës non spécifiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin à leur phase précoce, notamment durant les 3 premiers mois d'évolution. Cependant, un nombre élevé ( $n > 7$ ) de biopsies et leur caractère étagé permettent d'augmenter la probabilité de mettre en évidence des granulomes ou de recueillir des arguments pour porter le diagnostic de maladie de Crohn.

— *Quand réaliser les biopsies*

Sur le plan clinique, on parle de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin après 6 semaines d'évolution d'une entéocolite et en l'absence de rechute de colite aiguë pour une évolution plus courte. À durée d'évolution égale certains signes histologiques repérés sur les biopsies permettent de différencier le début aigu d'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin d'une colite aiguë d'évolution courte, y compris dans les premiers 25 jours d'évolution des symptômes (207) : ces critères histologiques (plasmocytose basale focale, distorsion des cryptes, aspect villositaire de la muqueuse, atrophie muqueuse) ont une fréquence maximale 30 jours après le début des symptômes (208). Parallèlement, il n'existe pas d'argument permettant de recommander un délai par rapport au début des symptômes digestifs pour rechercher la présence de signes histologiques pour établir le diagnostic de maladie de Crohn certaine. La seule étude ayant comparé le délai d'évolution de maladie de Crohn chez des patients avec et sans granulome épithélioïde et géo-cellulaire n'a pas montré de différence significative (200).

### **Recommandations sur les indications des biopsies coliques et/ou iléales à la recherche de maladies inflammatoires chroniques intestinales**

- **Les données de la littérature ne permettent pas de recommander les sites de biopsie pour augmenter la probabilité de mettre en évidence des granulomes épithélioïdes à la recherche d'une maladie de Crohn.**
- **Les biopsies doivent être multiples, étagées et leur siège bien répertorié, pour rechercher des signes histologiques de la maladie (grade C).**

#### I.4.5. Biopsies coliques chez les sujets suspects de colites microscopiques

Les colites microscopiques qui regroupent la colite collagène et la colite lymphocytaire sont définies par une inflammation chronique qui se manifeste par des modifications histologiques d'une muqueuse endoscopiquement et radiologiquement normale. La colite collagène est définie par une bande hyaline sous-épithéliale qui s'interrompt au niveau des cryptes d'épaisseur supérieure à 10 microns. La colite lymphocytaire est définie par une lymphocytose intra-épithéliale (> 20 p 100 cellules épithéliales), un certain degré de cryptite et un infiltrat inflammatoire qui peuvent également être associés à la colite collagène. Les colites infectieuses en particulier virales à CMV ne présentent pas d'aspect endoscopique spécifique : le diagnostic repose sur la présence de lésion histologique évocatrice sur l'examen standard (inclusion nucléaire) ou par immuno-histochimie ou l'identification de la présence de fragment génomique par technique de PCR.

Au cours d'une diarrhée chronique en l'absence de lésion macroscopique lors de la coloscopie, le nombre et la localisation des biopsies rectocoliques nécessaires pour aboutir au diagnostic de colite microscopique n'ont pas fait l'objet d'évaluation prospective. Dans une étude chez 33 patients atteints de colite collagène le pourcentage cumulé de patients présentant un épaissement et un dépôt collagène sous la membrane basale était significativement augmenté dans les biopsies sigmoïdiennes, coliques gauches, transverses ou droites par rapport aux biopsies rectales (73 % à 83 % *versus* 27 %). La distribution de ce dépôt sous la membrane basale avait dans cette étude un caractère focal dans 1/3 des cas (209) ce qui fait que des biopsies limitées au rectum ou au rectosigmoïde n'auraient pas permis de porter le diagnostic de colite collagène dans respectivement 73 % et 29 % des cas. Dans les colites microscopiques, il a été également décrit une augmentation plus marquée des lymphocytes intra-épithéliaux au niveau du côlon ascendant comparé au côlon descendant ou au sigmoïde égale respectivement à 29 *versus* 26 (210) et 19 *versus* 16 (211). Cette augmentation de l'infiltrat par les lymphocytes intra-épithéliaux au niveau du côlon droit par rapport au côlon gauche n'a pas été confirmée dans d'autres études chez des sujets atteints de colites microscopiques (212,213) ni de colites collagènes dans lesquelles il était pourtant confirmé une épaisseur moindre du dépôt collagène sous la membrane basale au niveau du rectum par rapport au côlon. Une étude prospective chez 809 patients présentant une diarrhée chronique dont 122 avaient eu des biopsies rectocoliques et un diagnostic spécifique basé sur l'analyse histologique (dont 80 colites microscopiques, 23 maladies de Crohn, 8 mélanoses

coliques, 5 rectocolites et 5 colites aiguës non spécifiques) a montré que pour le diagnostic de maladie de Crohn comme pour celui de colite microscopique ou collagène, il n'existait pas de différence quant à la fréquence du diagnostic basé sur l'histopathologie pour les prélèvements du côlon droit, côlon transverse, côlon descendant ou du rectosigmoïde, ce dernier étant considéré comme un seul site (214). Dans cette étude, un diagnostic correct basé sur l'analyse histologique des biopsies coliques distales, c'est-à-dire du rectosigmoïde et/ou côlon gauche, était obtenu dans 99,7 % des cas.

Ces études de séries de cas montrent que les biopsies rectales peuvent ignorer le diagnostic de colite microscopique dans 70 % à 75 % des cas. Le diagnostic ne peut être exclu sur des biopsies rectales isolées mais la réalisation de biopsies rectosigmoïdiennes ou coliques gauches permet de porter le diagnostic dans plus de 90 % des cas.

## **II. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE POUR LA SURVEILLANCE DES MALADIES INFLAMMATOIRES CHRONIQUES INTESTINALES (MALADIE DE CROHN ET RECTOCOLITE ULCÉRO-HÉMORRAGIQUE)**

### **II.1. Recommandations existantes**

Parmi les recommandations actuelles (cf. *tableau 11*), seules les recommandations américaines de 1997 proposent une coloscopie totale tous les 1 à 2 ans après 8 ans et 15 ans d'évolution en cas respectivement de pancolite et de colite gauche. Cette recommandation ne fait pas la distinction entre la rectocolite (RCH) et la maladie de Crohn (MC), ni ne fournit d'argumentaire basé sur une analyse systématique de la littérature. L'actualisation en 2003 de ces recommandations propose une surveillance débutant après 8-10 ans d'évolution sans différencier les pancolites des colites gauches (initialement définies par une extension au-delà de l'angle gauche) et cette recommandation s'applique aussi bien aux patients atteints de RCH que de MC.

Les recommandations de la BSG ont proposé en 2002 (16) une surveillance par coloscopie en fonction de l'extension de la maladie et de la durée d'évolution. Le début de la surveillance est préconisé après 8-10 ans ou 15-20 ans d'évolution pour les patients présentant respectivement une pancolite et une colite gauche. Une surveillance tous les 3 ans, tous les 2 ans puis tous les ans est proposée chez les patients présentant une maladie évoluant respectivement depuis 11-20 ans, 21-30 ans et plus de 30 ans.

En présence d'une cholangite sclérosante primitive, quelle que soit la durée d'évolution, une surveillance par coloscopie annuelle est recommandée.

Les recommandations françaises, aussi bien en 1996 qu'en 1998, n'ont pas proposé de schéma de surveillance.

**Tableau 11.** Recommandations pour la surveillance des patients avec antécédents de maladie inflammatoire chronique intestinale à risque de cancer colorectal.

<b>Auteurs, année (références)</b>	<b>Maladies*</b>	<b>Recommandations pour la prise en charge</b>
<b>Andem</b> , 1996 (1)	MC ou RCH	?
<b>Hoff et al.</b> , 1996 (6)	MC ou RCH	?
<b>AGA</b> , 1997 (10)	MC ou RCH	Coloscopie tous les 1-2 ans après une évolution de 8 ans si pancolite et de 15 ans si colite gauche
<b>AGA</b> , 1997 (215)	MC ou RCH	?
<b>SNFGE</b> , 1998 (2)	MC ou RCH	?
<b>BSG</b> , 2002 (16)	MC ou RCH	Coloscopie après évolution de 8-10 ans si pancolite et de 15-20 ans si colite gauche, tous les 3 ans entre 11-20 ans, tous les 2 ans entre 21-30 ans et tous les ans après 30 ans
<b>CCR</b> , 2003 (7)	MC ou RCH	Si cholangite sclérosante primitive coloscopie tous les ans Coloscopie tous les 1-2 ans après 8-10 ans d'évolution

\*MC : maladie de Crohn ; RCH : rectocolite hémorragique ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie ; BSG : *British Society of Gastroenterology*.

## II.2. Risque de néoplasies rectocoliques chez les patients atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales

L'analyse de la littérature sur le risque de CCR chez les patients atteints de MICI corrobore les recommandations proposées par la BSG en 2002 (16), qui proposent un schéma de surveillance en fonction de l'extension de la maladie (pancolite et colite gauche) et d'autre part de la durée d'évolution (2<sup>e</sup> décennie, 3<sup>e</sup> décennie, 4<sup>e</sup> décennie).

### II.2.1. Facteurs de risque de CCR au cours de la RCH

#### — *Durée d'évolution de la maladie*

Une méta-analyse en 2001 a évalué le risque de CCR au cours de la rectocolite ulcéro-hémorragique à partir de 116 études totalisant 54 478 patients et 1 698 CCR survenus en moyenne à l'âge de 43 ans (IC 95 % = [40,5 - 45,9]) après une évolution moyenne de 16,3 ans (IC 95 % = [15,0 - 17,6]) (216). Elle a montré, à partir de 19 études relatant la durée de suivi de CCR dont 6 déterminaient le risque par décennie d'évolution de la RCH, que les probabilités cumulées de CCR après 10 ans, 20 ans et 30 ans d'évolution étaient respectivement de 2,1 % (IC 95 % = [1,0 - 3,2]), 8,5 % (IC 95 % = [3,8 - 13,3]) et 17,8 % (IC 95 % = [8,3 - 27,4]) (216).

#### — *Âge de début de la maladie et extension de la maladie*

À partir des données d'un registre en population (1,2 million d'habitants incluant 3 117 patients atteints de RCH suivis entre 1952 et 1983), les risques de cancer après 35 ans d'évolution étaient de 40 % et de 25 % quand la maladie commençait respectivement avant l'âge de 15 ans ou entre 15 et 39 ans (217).

Dans une autre étude de population chez 1 547 patients atteints de RCH inclus entre 1955 et 1984 et suivis en moyenne 16,5 ans (extrêmes = 1 - 35 ans), le risque relatif de CCR était égal à 3,0 (IC 95 % = [2,0 - 4,2]), 1,5 (IC 95 % = [1,1 - 2,0]) et 1,0 (IC 95 % = [0,7 - 1,3]) lorsque la RCH débutait respectivement entre 0 - 29 ans, 30 - 49 ans ou après 50 ans (218). La population de référence était la population générale suivie dans le cadre du registre des cancers de Stockholm. Dans cette étude, le risque de CCR chez les patients atteints de RCH était également lié à l'extension de la maladie comme dans l'étude d'Ekbom *et al.* menée à partir d'un registre, et décrite précédemment, où les risques relatifs de CCR étaient (217) :

- RR = 1,7 (IC 95 % = [0,8 - 3,2]) chez les patients atteints de rectite ;
- RR = 2,8 (IC 95 % = [1,6 - 4,4]) chez les patients atteints de colite gauche (distale par rapport à l'angle droit) ;
- RR = 14,8 (IC 95 % = [11,4 - 18,9]) chez les patients atteints de pancolite.

#### — *Antécédents familiaux de CCR*

La présence d'un antécédent familial de CCR augmente également le risque de CCR chez les patients atteints de maladie inflammatoire chronique intestinale (RR = 2,5 ; IC 95 % = [1,4 - 4,4]), chez ceux atteints de RCH (OR = 2,0 ; IC 95 % = [1,0 - 4,1]) et chez ceux atteints de MC (OR = 3,7 ; IC 95 % = [1,4 - 9,4]). Cette augmentation du risque n'était significative que chez ceux pour lesquels l'antécédent familial de

CCR chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré survenait avant l'âge de 50 ans (OR = 9,2 ; IC 95 % = [3,7 - 23,0] *versus* OR = 1,7 ; IC 95 % = [0,8 - 3,4] chez les plus de 50 ans) (219).

— *Cholangite sclérosante primitive*

Enfin, parmi les facteurs de risque plusieurs études ont suggéré un risque plus élevé de cancer du côlon en cas de cholangite sclérosante primitive. Ce facteur a été confirmé dans une méta-analyse récente démontrant que le risque relatif de dysplasie et/ou de carcinome colorectal chez les patients atteints de RCH avec cholangite sclérosante était significativement multiplié par 5,1 (IC 95 % = [3,1 - 8,3]) alors que le risque de CCR isolé était également significativement multiplié par 4,3 (IC 95 % = [2,8 - 6,5]) (220).

## II.2.2. Facteurs de risque de CCR au cours de la maladie de Crohn

Le risque de cancer colique est diversement apprécié au cours de la maladie de Crohn et il est plus difficile que pour la RCH de définir un groupe à risque.

La durée d'évolution ne semble pas être un facteur de risque dans 2 études (221,222). Dans ces études, le début de la maladie avant 30 ans ou 45 ans était associé à une augmentation du taux de néoplasies dépistées ; le pourcentage de néoplasies mises en évidence était respectivement de 3,4 % et 9,7 % chez les patients âgés de moins ou de plus de 45 ans (221).

La présence d'un antécédent familial de CCR augmente le risque de CCR chez les patients atteints de MC : RR = 3,7 ; IC 95 % = [1,4 - 9,4] (219).

## II.3. Résultats des études de surveillance endoscopique des sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales

Les résultats des études de surveillance endoscopique sont difficiles à interpréter en particulier en l'absence de standardisation des périodes de surveillance ou du nombre de biopsies réalisées.

Le nombre de coloscopies nécessaires pour porter le diagnostic de cancer à un stade curable varie selon les études de 476 (223) à 66 (224) pour un taux de positivité respectivement de 0,2 % et 1,5 %.

D'après les résultats d'une revue de la littérature reprenant, en 1993, 12 études ayant permis le diagnostic de 92 cancers colorectaux chez 1 916 patients au total, la faible rentabilité des programmes de surveillance endoscopique s'explique par le fait que sont exclus de l'analyse (223) :

- les cancers évolués (stade C de Dukes) ;
- les cancers diagnostiqués sur pièces opératoires sans dysplasie identifiée par une endoscopie préalable ;
- les cancers diagnostiqués lors de la première coloscopie du programme de surveillance ;
- les cancers diagnostiqués au cours d'examen non programmés comme un lavement baryté ou une rectosigmoïdoscopie souple.

Dans une étude prospective de surveillance appliquant les recommandations de la BSG à une cohorte de 160 patients dont la RCH évoluait depuis 14 ans (extrêmes = 8 - 46 ans) avec un suivi total de 709 patients-année, 1 seul des 9 cancers coliques était détecté par le programme de surveillance (225). L'évaluation du

rendement du programme de surveillance excluait les diagnostics de dysplasie ou les cancers observés lors de l'endoscopie initiale.

Dans une étude cas-témoins chez 142 patients atteints de RCH dont 40 étaient décédés de CCR, comparés à 102 témoins atteints de RCH indemnes de CCR, le risque de CCR était diminué de façon non significative chez les patients atteints de RCH et égal à 0,29 (IC 95 % = [0,06 - 1,31]) et 0,22 (IC 95 % = [0,03 - 1,74]) après avoir bénéficié respectivement de 1 ou de 2 contrôles par coloscopie chez les sujets atteints (226).

L'efficacité d'un programme de surveillance par coloscopie totale des patients atteints de RCH peut être jugée sur sa capacité à faire le diagnostic de CCR à un stade précoce. Dans une étude rétrospective chez 2 050 patients atteints de RCH, 19 des 41 cancers colorectaux avaient été diagnostiqués par un programme de surveillance endoscopique. Les adénocarcinomes rectocoliques étaient diagnostiqués à un stade plus précoce (stades A et B de Dukes) chez respectivement 78 % et 27 % des patients avec ou sans programme de surveillance. La survie à 5 ans de ces patients était respectivement de 77 % et 36 % (227).

#### **II.4. Site et nombre des biopsies**

La coloscopie devrait être totale, avec une exploration minutieuse de l'ensemble de la muqueuse rectocolique. La probabilité de dépister une dysplasie augmente avec le nombre de biopsies rectocoliques. Le nombre de biopsies à réaliser pour dépister une dysplasie avec une probabilité de 95 % a été évalué à 33 et à 64 pour un cancer (228).

Il existe actuellement un consensus pour préconiser 2 à 4 biopsies tous les 10 cm à partir du cæcum jusque dans le rectum (229), voire tous les 5 cm dans le recto-sigmoïde, étant donné que 50 % des cancers colorectaux au cours des MICI siègent au niveau du côlon distal (230), ce qui correspond à un total de 30 à 40 biopsies. Des biopsies supplémentaires sont à réaliser sur les zones macroscopiquement anormales ou suspectes (lésions planes évoquant une *dysplasia-associated lesion or mass* ou DALM, ulcérations inhabituelles, plaques irrégulières, sténoses). Les différents prélèvements doivent être clairement identifiés quant à leur siège, et recueillis dans des pots séparés.

#### **II.5. Conduite(s) à tenir en cas de dysplasie chez les sujets atteints de maladies inflammatoires chroniques intestinales**

##### **II.5.1. Synthèse des recommandations existantes**

Parmi les recommandations actuelles, seule l'actualisation des recommandations américaines de 2003 (7) a proposé une attitude vis-à-vis d'une dysplasie isolée ou associée à une lésion en masse observée et diagnostiquée au cours des programmes de surveillance endoscopique des patients atteints de RCH. L'actualisation des recommandations américaines de 2003 propose de retenir l'indication d'une colectomie en cas de dysplasie de haut grade ou de dysplasie de bas grade multifocale après avoir confirmé ce diagnostic par un anatomopathologiste expert. Il n'existe pas de consensus pour recommander une colectomie en cas de dysplasie de bas grade isolée.

## II.5.2. Discussion

Pour les dysplasies associées à une lésion ou à une masse appelées DALM (*dysplasia-associated lesion or mass*), la différenciation avec un adénome sporadique nécessiterait de prendre en considération l'aspect endoscopique et l'existence ou non de dysplasie en muqueuse plane adjacente au polype.

Il existe dans les premières études ouvertes une appréciation variable de la valeur prédictive d'un CCR par les lésions dysplasiques. Dans une revue de la littérature regroupant 10 études prospectives chez 1 225 patients pour lesquels le suivi par coloscopie était décrit chez 798 patients, 16 % à 29 % des dysplasies de bas grade ont évolué vers une dysplasie de haut grade ou carcinome (231). Au sein de cette revue, dans l'étude la plus ancienne portant sur 12 patients porteurs de DALM (232), un carcinome était identifié chez 7 des 12 patients. Dans une autre de ces études, les lésions ont disparu chez 50 % des patients porteurs de dysplasie de bas grade (225).

Deux études récentes suggèrent qu'un adénome tubuleux comportant uniquement des lésions de dysplasie de bas grade présent en territoire inflammatoire mais sans dysplasie retrouvée sur les biopsies en muqueuse plane ou dans le même territoire ne serait pas un marqueur de risque de CCR (233,234). Dans cette situation, ces lésions pourraient être considérées comme des adénomes sporadiques. En l'absence d'autre motif pour une colectomie, une surveillance pourrait être proposée en tenant compte des arguments suivants :

- après un suivi moyen de 41 mois et exérèse endoscopique de lésion de type DALM par polypectomie chez 24 patients atteints de RCH, une récurrence adénomateuse était retrouvée chez 58 % d'entre eux et une dysplasie de bas grade isolée chez 1 patient sans qu'aucun carcinome ne soit observé (233) ;
- ces pourcentages étaient comparables à ceux observés chez les patients atteints de RCH présentant par ailleurs un adénome sporadique. Une récurrence d'adénome était constatée, après un suivi moyen de  $41 \pm 32$  (m  $\pm$  sd) mois, chez 50 % des patients (n = 5 parmi 10) sans observation de lésion de type dysplasie ou adénocarcinome comparée à une récurrence de DALM chez 58 % (n = 14 parmi 24) des patients porteurs à l'inclusion de DALM (234) ;
- une étude rétrospective chez 158 sujets atteints de RCH et soumis à une surveillance annuelle avec 10 à 18 biopsies étagées montrait, chez les patients ne présentant aucune dysplasie (n = 97) comparés à ceux porteurs d'une dysplasie de bas grade et isolée (n = 29), l'absence de différence de survie (RR = 0,78 ; IC 95 % = [0,29 - 2,10]) ou de pourcentage de colectomie (9 % *versus* 10 %) (235).

La surveillance des patients atteints de RCH présentant les critères de susceptibilité pour développer un CCR nécessite donc l'adoption de critères stricts pour définir les lésions de type DALM (lésions situées en territoire inflammatoire de colite, associées à des lésions de dysplasie plane ou d'adénocarcinome autour de la lésion polypoïde) à différencier des adénomes sporadiques définis par une lésion polypoïde dysplasique en territoire sain non inflammatoire et des lésions indéterminées qui sont des lésions polypoïdes dysplasiques situées en territoire inflammatoire de colite mais non entourées de dysplasie plane ou d'adénocarcinome (236).

**Recommandations sur les indications et les modalités de l'endoscopie digestive basse pour la surveillance des maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn et rectocolique ulcéro-hémorragique)**

- **En cas de colite chronique de type rectocolite ulcéro-hémorragique ou maladie de Crohn, une surveillance endoscopique à la recherche de lésions néoplasiques est recommandée après 10 ans d'évolution en cas de pancolite<sup>5</sup> (grade B) et après 15 ans d'évolution en cas de colite gauche (grade B), au rythme d'une coloscopie totale tous les 2-3 ans (grade B).  
Il est recommandé de réaliser des biopsies étagées tous les 10 cm de façon à obtenir un minimum de 30 biopsies (grade C).**
- **Les données de la littérature ne permettent pas de préconiser le recours systématique à la chromo-endoscopie pour diminuer le nombre de biopsies. Elle est utile au ciblage de biopsies supplémentaires sur des anomalies de relief pour le diagnostic de dysplasie (accord professionnel).**
- **En cas de dysplasie incertaine, un contrôle endoscopique avec biopsies est recommandé à 6 mois (accord professionnel).**
- **En cas de dysplasie de bas grade et de haut grade (catégories 3 et 4 de la classification de Vienne), il est recommandé de confirmer le diagnostic par un deuxième avis anatomopathologique avant la décision thérapeutique (grade C).**
- **En cas de lésion polypoïde, il est recommandé de biopsier la lésion et la muqueuse plane adjacente, ceci permettant de rapporter cette lésion soit à un adénome sporadique (muqueuse adjacente saine), soit à une DALM<sup>1</sup> (muqueuse adjacente pathologique) (grade C).**

**III. INDICATIONS ET MODALITÉS DE L'ENDOSCOPIE DIGESTIVE BASSE POUR LA SURVEILLANCE DES PATIENTS À RISQUE ÉLEVÉ ET TRÈS ÉLEVÉ DE CANCER COLORECTAL**

Les sujets à risque très élevé de CCR appartiennent à une famille atteinte de maladies à transmission héréditaire autosomale dominante à forte pénétrance et expressivité variable comprenant la polypose adénomateuse et familiale (PAF) et les CCR héréditaires sans polypose (HNPCC).

Les sujets à risque élevé du fait d'antécédents familiaux sont les sujets apparentés au 1<sup>er</sup> degré d'un patient atteint de CCR avant 60 ans ou, si deux parents au 1<sup>er</sup> degré sont atteints de CCR quel que soit l'âge du diagnostic ou lorsque les apparentés ont des adénomes de taille > 1 cm.

Les sujets à risque élevé du fait d'antécédents personnels sont les sujets avec antécédent personnel de CCR ou d'adénome > 1 cm ou à contingent vilieux et ceux

---

<sup>5</sup> Pancolite : atteinte du côlon en amont de l'angle gauche

<sup>1</sup> DALM : dysplasie associée à une masse (*dysplasia-associated lesion or mass*)

aux antécédents personnels de maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) (237).

### III.1. Surveillance des sujets asymptomatiques à risque très élevé de cancer colorectal

#### III.1.1. La polypose adénomateuse familiale (PAF) : forme typique

##### — *Forme typique*

La PAF est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance liée à une mutation du gène APC situé sur le bras long du chromosome 5. Elle est caractérisée par la présence de plus de 100 adénomes localisés au niveau du côlon ou du rectum.

Dans une famille où une mutation a été identifiée, toutes les recommandations analysées depuis 1996 sont concordantes pour préconiser une détection et un suivi endoscopique chez les membres de cette famille après avoir mis en route préalablement un conseil génétique afin d'exclure de la détection ou de la surveillance des sujets non porteurs de la mutation.

Une surveillance endoscopique doit également être mise en route chez les patients à risque pour lesquels le dépistage et le conseil génétique n'ont pas encore été réalisés ou sont impossibles à mettre en œuvre du fait d'une définition phénotypique incomplète ou d'une enquête génotypique non faite (probant décédé).

D'après une revue non systématique de la littérature, l'âge moyen d'apparition des polypes serait de 16 ans et celui du cancer colique de 39 ans (238). Selon les recommandations existantes (cf. *tableau 12*) la détection et la surveillance endoscopique s'effectuent par rectosigmoïdoscopie souple tous les ans à partir de la puberté ou dès l'âge de 10-12 ans.

Une colectomie est préconisée en cas d'apparition d'adénomes. En cas d'anastomose iléo-rectale, la fréquence cumulée de cancer sur le rectum restant s'élève selon les études :

- à 5,2 % (IC 95 % = [1,2 - 9,2]) à 50 ans et à 14,1 % (IC 95 % = [4,1 - 24,1]) à 60 ans (239) ;
- à 10 % (IC 95 % = [4,5 - 16,0]) à 50 ans et 29 % (IC 95 % = [18 - 40]) à 60 ans (240) ;
- à 30 % à 60 ans (241).

##### — *Forme atténuée*

La polypose adénomateuse familiale dite « atténuée » est définie par un nombre moindre de polypes (20 à 100) avec une tendance à une localisation colique droite. Ce syndrome est un cas particulier de la PAF du fait du siège de l'anomalie moléculaire sur le gène en cause (APC). Le diagnostic de polypose est fait en moyenne vers l'âge de 44 ans. L'âge d'apparition du cancer colorectal serait retardé en moyenne de 10 ans et surviendrait plus tardivement, en moyenne à l'âge de 55 ans (242-244). Il n'y a pas de données issues d'études prospectives permettant de quantifier le risque de CCR chez ces sujets. Contrairement à la PAF « non atténuée », la tendance à une localisation colique droite invite à recourir à la coloscopie totale comme méthode de détection et de surveillance des sujets à risque.

— *Formes particulières*

D'autres causes de polypose adénomateuse familiale ont été récemment décrites : il s'agit en particulier des mutations dans le gène MYH responsable à l'état homozygote ou hétérozygote composite de polypose adénomateuse colique autosomale récessive. Cette maladie est présente chez 0,4 % des patients atteints de cancers colorectaux dans une étude de population de 1 042 cancers colorectaux sporadiques (245) ou chez 4 % des 152 et 614 patients présentant un phénotype de polypose (246,247) ou chez 6 % (246) à 22 % (247) des patients atteints de polypose colique ne présentant pas de mutation dans le gène APC. Les patients avec mutation de gène MYH à l'état homozygote ou hétérozygote composite présentaient au minimum 14 adénomes (247), 18 (246) ou 25 adénomes (248), la polypose étant dans ces 3 études diagnostiquée entre 45 et 59 ans, 13 et 65 ans ou 36 et 65 ans : dans une étude, 1 des 4 patients atteints, âgé de 66 ans, ne présentait que 5 adénomes coliques (245). Un cancer colorectal était présent chez 12 des 25 patients (247), 3 des 6 patients (246) et 1 des 7 patients (248) présentant une polypose avec mutation homozygote ou hétérozygote composite. La signification des mutations à l'état hétérozygote simple n'est pas établie car 5 des 1 042 patients atteints de cancer colorectal sporadique avaient une mutation à l'état hétérozygote simple *versus* aucun parmi 424 contrôles (245) alors que 2 des 6 polyposes coliques sans mutation du gène APC mais avec mutation du gène MYH à l'état hétérozygote simple présentaient un cancer colorectal (246).

**Recommandations sur la surveillance des familles et des sujets atteints de polypose adénomateuse familiale**

- **L'endoscopie digestive basse est recommandée chez les membres de la famille d'un sujet atteint de PAF, porteurs de la mutation, ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité (grade B). La détection s'effectue par recto-sigmoïdoscopie souple, à partir de l'âge de 10-12 ans (grade B), sur un rythme annuel (accord professionnel). En cas d'anastomose iléo-rectale après colectomie, il est recommandé de maintenir une surveillance du rectum restant, par recto-sigmoïdoscopie souple (grade B), sur un rythme annuel (accord professionnel).**
- **Dans les familles atteintes par une mutation du gène associée à un phénotype dit de PAF atténuée, la détection de lésions néoplasiques et la surveillance du côlon par coloscopie totale avec chromo-endoscopie (accord professionnel) sont recommandées à partir de l'âge de 30 ans, sur un rythme annuel (grade B).**
- **En cas de polypose colique dans une famille ne présentant pas de mutation sur le gène APC, la recherche de mutations sur d'autres gènes (MYH) doit être envisagée. Si elle est présente, une coloscopie totale de dépistage est recommandée à l'âge de 30 ans (grade B). En cas de coloscopie négative un rythme spécifique de surveillance ne peut pas être recommandé.**

**Tableau 12.** Recommandations pour la surveillance endoscopique des patients à risque très élevé de cancer colorectal par polypose adénomateuse familiale (PAF) ou cancer colique héréditaire non polyposique (HNPCC).

Auteurs, année (référence)	Organisme	Maladie*	Lésion**	Recommandations
<b>Andem</b> , 1996 (1)	SFDE/Andem SNFGE	HNPCC	PA Aucune	Coloscopie annuelle à vie Coloscopie tous les 2 ans à partir de 20-25 ans et tous les ans après 35 ans
<b>Hoff et al.</b> , 1996 (6)	---	---	---	
<b>AGA</b> , 1997 (10)	ACS/ACG ASGE/AGA ASCRS	PAF HNPCC	Aucune PA Aucune	RSS <sup>†</sup> tous les ans à partir de la puberté Colectomie Coloscopie tous les 1-2 ans à partir de 20-30 ans et tous les ans après 40 ans
<b>SNFGE</b> , 1998 (2)	SNFGE/Anaes	PAF HNPCC	Aucune Aucune	RSS <sup>†</sup> tous les ans jusqu'à 40 ans Coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant l'âge du cancer le plus précoce
<b>ACG</b> , 2000 (4)	ACG/ASGE AGA	---	---	---
<b>ASGE</b> , 2002 (249)	ASGE	PAF HNPCC	Aucune PA Aucune	RSS <sup>†</sup> à partir de 10-12 ans Colectomie Coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant l'âge du cancer le plus précoce et tous les ans après 40 ans

\* : porteur de mutation ou cas génétiquement indéterminé ce qui exclut les apparentés d'un porteur d'une mutation identifiée qui ne sont pas eux-mêmes porteurs de cette mutation, \*\* PA : polype adénomateux ; † RSS : rectosigmoïdoscopie souple ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACG : *American College of Gastroenterology* ; ASGE : *American Society of Gastrointestinal Endoscopy* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie.

**Tableau 12 (suite).** Recommandations pour la prise en charge endoscopique des patients à risque très élevé de cancer colorectal par polypose adénomateuse familiale (PAF) ou cancer colique héréditaire non polyposique (HNPPC).

Auteurs, année (références)	Organisme	Maladie*	Lésion**	Recommandations
SSAT, 1999 (9)	SSAT	---	---	---
ACS, 2001 (8)	ACS	PAF HNPPC	Aucune Aucune	RSS <sup>†</sup> à partir de la puberté Coloscopie tous les 1-2 ans à partir de 21 ans et tous les ans après 40 ans
BSG, 2002 (16)	BSG	PAF HNPPC	Aucune Aucune	RSS <sup>†</sup> tous les ans à partir de la puberté Coloscopie tous les 2 ans à partir de 25 ans ou 5 ans avant le cancer colique le plus précoce Fibroscopie tous les 2 ans à partir de 50 ans ou 5 ans avant le diagnostic de cancer gastrique dans la famille Coloscopie tous les 2 ans de 15 à 35 ans puis tous les 5 ans Coloscopie à partir de 18 ans et fibroscopie à partir de 25 ans et tous les 3 ans
AGA, 2003 (7)	AHCPR PA	PAF HNPPC	Aucune PA Aucune	RSS <sup>†</sup> tous les ans à partir de 12 ans Colectomie Coloscopie tous les 1-2 ans à partir de 20-25 ans ou 10 ans avant le cancer le plus précoce

† RSS : rectosigmoïdoscopie souple ; †† PJ : polypose juvénile, SPJ : syndrome de Peutz-Jeghers ; SSAT : *Society for Surgery of the Alimentary tract* ; BSG : *British Society of Gastroenterology* ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACS : *American Cancer Society*

### III.1.2. Le syndrome HNPCC

#### — *Définition*

La définition du CCR héréditaire sans polypose ou HNPCC, nouvelle dénomination du syndrome de Lynch, retenue à la conférence de consensus en 1998 reposait sur les critères d'Amsterdam I (2) mais les recommandations récentes proposent d'adopter les critères d'Amsterdam II (7) pour prendre en compte l'augmentation de survenue des cancers autres que les CCR dans ce syndrome.

Selon ces critères, le syndrome HNPCC est défini par l'atteinte de 3 membres de la même famille d'un cancer associé au syndrome HNPCC (cancer colorectal, de l'endomètre, du grêle, de l'uretère, du rein ou des voies excréto-urinaires) et tous les critères suivants :

- 1 des sujets est uni aux 2 autres par un lien de parenté au 1<sup>er</sup> degré ;
- au moins 2 générations successives sont atteintes ;
- au moins 1 des sujets a eu un CCR avant l'âge de 50 ans ;
- la PAF est exclue en cas de CCR ;
- le diagnostic de CCR repose sur un examen anatomique et pathologique.

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Toutes les recommandations soulignent que dans ce syndrome tout doit être mis en œuvre pour proposer un conseil génétique à l'ensemble de la famille afin d'exclure de la détection et de la surveillance les membres ne présentant pas la mutation du sujet exprimant le phénotype appartenant à cette famille.

La détection et la surveillance proposées par les recommandations (cf. *tableau 12*) reposent sur la coloscopie totale tous les 2 ans à partir de l'âge de 20-25 ans ou 5 à 10 ans avant l'âge du cas le plus précoce dans la famille considérée.

Les recommandations américaines de 1997 (10) préconisaient le passage à une surveillance annuelle dès l'âge de 35-40 ans. Depuis, les recommandations plus récentes de la *British Society of Gastroenterology* en 2002 (16) et de la *Multisociety Task-force on Colorectal Cancer* en 2003 (7) ne confirment pas l'intérêt d'une surveillance annuelle par rapport à une surveillance tous les 2 ans.

#### — *Discussion*

##### **Début de la surveillance**

Les arguments issus des recommandations pour débiter la surveillance à 25 ans reposent sur des données d'observation de familles à risque ou de groupes de patients sujets sont atteints de CCR, l'âge moyen de survenue du cancer colique est de 45 ans (min-max : 26-68 ans). La survenue d'un CCR avant l'âge de 25 ans serait inhabituelle (250).

## **Rythme de la surveillance**

La stratégie de surveillance tous les 2 ans est basée sur des données d'observation issues d'un programme de surveillance réalisé tous les 18 mois (251,252) et sur la diminution de la mortalité par cancer dans une étude contrôlée évaluant la pertinence d'une surveillance intensive de ces patients (253).

D'après les données de registres de familles HNPCC, le risque cumulé de CCR s'élèverait à 80 % à 70 ans (252,254).

Une surveillance après chirurgie pour un premier cancer colique (en particulier par colectomie subtotale) est préconisée.

D'après les résultats d'une enquête au sein d'un registre (n = 71 patients suivis), le risque de cancer rectal métachrone est de 12 %, 12 ans après la colectomie (255). Enfin, dans une étude de modélisation selon le modèle de Markov (256), le risque de CCR métachrone était de 4 % et 16 % (257) 10 ans après respectivement une colectomie subtotale ou une hémicolectomie. Le gain de survie était de 2,3 ans, 1 an et 0,3 an après colectomie subtotale comparée à la colectomie segmentaire respectivement à l'âge de 27 ans, 47 ans et 67 ans.

Dans les familles HNPCC, il n'existe pas d'argument supplémentaire en 2004 pour préconiser un raccourcissement du rythme de surveillance, c'est-à-dire le passage d'une surveillance tous les 2 ans à une surveillance annuelle.

## **Recommandations sur la surveillance des familles et des sujets atteints d'un syndrome de cancer colique héréditaire sans polypose (HNPCC)**

- **Une surveillance par coloscopie totale est recommandée chez les membres d'une famille porteurs de la mutation ou pour lesquels il n'a pas été possible d'affirmer qu'ils n'en avaient pas hérité, à partir de 20-25 ans (grade B) et tous les 2 ans (grade C).**

**Après traitement chirurgical d'un premier cancer colorectal, il est recommandé de maintenir cette surveillance à la recherche d'une lésion métachrone (grade C), au même rythme (accord professionnel).**

### III.1.3. La polypose juvénile et le syndrome de Peutz-Jeghers

#### — *Définitions*

La polypose juvénile est définie par la présence de multiples polypes hamartomateux typiques du côlon et du rectum débutant dans l'enfance associée à une augmentation du risque de CCR et dans 50 % des cas à une mutation du gène SMAD4. Le nombre de polypes permettant d'isoler la polypose juvénile du polype juvénile sporadique est de 3.

Le syndrome de Peutz-Jeghers est un syndrome héréditaire autosomique dominant à forte pénétrance défini par la présence de polypes hamartomateux de l'intestin grêle, du côlon et du rectum associés à une pigmentation mucocutanée : une mutation du gène STK11 (LKB1) est décrite dans 20 % à 63 % des cas (16).

— *Synthèse des recommandations existantes et discussion*

Ces deux syndromes n'ont pas été abordés dans les recommandations françaises de 1996 et 1998. Seule la BSG en 2002 (16) propose des recommandations pour la détection et la surveillance de ces patients (cf. *tableau 12*).

- Pour la polypose juvénile, du fait d'un risque cumulé de cancer colorectal de 20 % (IC 95 % = [10 % - 38 %]) (16), il est proposé une coloscopie tous les 2 ans dès l'âge de 15-18 ans ou plus tôt si le patient est symptomatique. La BSG propose que l'ensemble du côlon soit surveillé de préférence par coloscopie totale, de nombreux polypes siégeant sur le côlon droit.

Le nombre de polypes permettant d'isoler la polypose juvénile du polype juvénile sporadique est de 3. La fréquence du cancer colorectal dans une série rétrospective était observée chez 9 des 19 et 1 des 28 patients présentant respectivement 3 ou plus, ou moins de 2 polypes juvéniles (258).

Chez les patients atteints de polypose juvénile, la fréquence cumulée de CCR de 15 % à 35 ans et de 68 % à 60 ans justifierait une surveillance jusqu'à l'âge de 70 ans (259).

- Pour la surveillance des syndromes de Peutz-Jeghers, pour lesquels la fréquence cumulée de CCR oscille entre 10 % et 20 % (16), la BSG propose une surveillance de l'ensemble du côlon par coloscopie tous les 3 ans à partir de l'âge de 18 ans. Le risque de cancer colique s'élève à 84 (IC 95 % = [47 - 137]) dans une méta-analyse évaluant les risques de cancer dans ces familles. Parmi les 210 patients atteints du syndrome de Peutz-Jeghers, les âges extrêmes de survenue des 9 cancers colorectaux observés étaient de 27 et 71 ans (260,261).

**Recommandations sur la surveillance des familles et des sujets atteints de polypose juvénile ou d'un syndrome de Peutz-Jeghers**

- **Chez les membres de la famille d'un sujet atteint de polypose juvénile, une coloscopie totale dès l'âge de 10-15 ans, ou plus tôt en cas de symptômes, est recommandée tous les 2-3 ans (grade C). Chez le sujet atteint par la polypose juvénile, le rythme de la surveillance par coloscopie est identique.**
  
- **Chez les membres d'une famille atteinte de syndrome de Peutz-Jeghers, en l'absence de symptômes, la surveillance par coloscopie totale est recommandée à partir de 18 ans (grade C) puis tous les 2-3 ans. Chez le sujet atteint par un syndrome de Peutz-Jeghers, le rythme de la surveillance par coloscopie sera identique.**

**III.2. Surveillance des sujets asymptomatiques à risque élevé de cancer colorectal (en dehors de la maladie de Crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique)**

Les recommandations pour la surveillance des patients à risque élevé de CCR s'adressent à 4 groupes de patients : ceux présentant des antécédents familiaux de CCR ou d'adénome colique et ceux avec antécédents personnels de cancer recto-colique ou d'adénome colique.

Pour la plupart des auteurs, la rectosigmoïdoscopie souple permet d'explorer le rectum et le côlon sigmoïde, soit les 60 cm distaux du côlon. Une lésion est localisée sur le côlon distal, lorsqu'elle est localisée sur le rectum ou le sigmoïde et accessible au diagnostic par rectosigmoïdoscopie souple.

**Tableau 13.** Recommandations pour la surveillance des patients avec antécédents de cancer colorectal à risque élevé de cancer colorectal (hors risque très élevé).

Auteurs, année (référence)	Antécédents	Recommandations pour la prise en charge
<b>Andem</b> , 1996 (1)	Familial 1 x au 1 <sup>er</sup> degré Personnel	Coloscopie à 45 ans si diagnostic > 55 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic ?
<b>AGA</b> , 1997 (10)	Familial ou 1 x au 1 <sup>er</sup> degré Personnel	Dépistage comparable à celui du sujet à risque moyen dès 40 ans Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans ou dans l'année si pas de coloscopie préop
<b>SNFGE</b> , 1998 (2)	Familial 1 x au 1 <sup>er</sup> degré < 60 ans ou 2 x au 1 <sup>er</sup> degré Personnel si en plus ≥ 3PA dont 1 ≥ 1 cm ou villex Personnel	Coloscopie à 45 ans ou 5 ans avant le diagnostic puis tous les 5 ans Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans jusqu'à 75 ans Coloscopie à 1 an Coloscopie à 1 an, puis à 1 an (si adénome avancé) ou 3 et 5 ans (si coloscopie normale)
<b>(EPAGE)</b> , 1998	Personnel * Pas de coloscopie depuis la chirurgie Personnel * Coloscopie depuis la chirurgie	Coloscopie appropriée 5 ans après la chirurgie Coloscopie appropriée à 1 an (si polype à haut risque), 3 ans (si polype à faible risque) ou 5 ans (si pas de polype) Coloscopie appropriée si augmentation du marqueur ACE et examen morphologique négatif Coloscopie inappropriée si polype à faible risque ou absent depuis moins de 3 ans
<b>ACG</b> , 2000 (5)	Familial x au 1 <sup>er</sup> degré ou 1 x < 40 ans 1 x au 1 <sup>er</sup> degré > 60 ans	Coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic puis tous les 3-5 ans Dépistage comparable à celui du sujet à risque moyen dès 40 ans
<b>ACS</b> , 2001 (8)	Familial 1 x au 1 <sup>er</sup> degré < 60 ans ou 2 x au 1 <sup>er</sup> degré Personnel	Coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant diagnostic puis tous les 5-10 ans Coloscopie à 1 an, 3 ans puis tous les 5 ans
<b>BSG</b> , 2002 (16)	Familial 1 x au 1 <sup>er</sup> degré < 45 ans ou x 1 <sup>er</sup> degré Personnel	Coloscopie à la première consultation ou à 35-40 ans, si négative contrôle à 55 ans Coloscopie tous les 5 ans jusqu'à 70 ans (dans les 6 mois si pas de coloscopie préop)
<b>AGA</b> , 2003 (7)	Familial 1 x au 1 <sup>er</sup> degré < 60 ans ou 2 x au 1 <sup>er</sup> degré 1 x au 1 <sup>er</sup> degré ≥ 60 ans ou 1 x au 2 <sup>e</sup> degré Personnel	Coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant diagnostic Dépistage comparable à celui du sujet à risque moyen dès 40 ans Coloscopie à 3 ans puis à 5 ans post-op si pas de coloscopie préop

AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACG : *American College of Gastroenterology* ; ACS : *American Cancer Society* ; BSG : *British Society of Gastroenterology* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie.

### III.2.1. Antécédent familial de cancer rectocolique

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations de 1996 (1) (cf. *tableau 13*) proposaient une surveillance par coloscopie totale à partir de 45 ans chez les sujets dont un parent au 1<sup>er</sup> degré (père, mère, frère, sœur, enfants) avait été atteint d'un cancer colorectal après l'âge de 55 ans ou 10 ans avant l'âge d'apparition du cancer du parent atteint si celui-ci avait moins de 55 ans. La conférence de consensus de 1998 (2) conseillait de limiter cette surveillance à tout apparenté au 1<sup>er</sup> degré d'un malade atteint de CCR avant 60 ans et aux sujets dont 2 parents au 1<sup>er</sup> degré étaient atteints d'un CCR quel que soit l'âge du diagnostic. La coloscopie était proposée à partir de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index. Après une coloscopie normale, une surveillance tous les 5 ans était jugée suffisante. En l'état des connaissances, aucune stratégie n'était proposée en cas d'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR survenant après 60 ans.

Les recommandations de la BSG en 2002 (16) sont plus restrictives. Elles proposent une coloscopie à l'âge de 35-40 ans uniquement pour les patients présentant 2 antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré ou un seul antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de cancer colique mais survenu avant l'âge de 45 ans.

Les recommandations américaines de 2003 proposent de retenir la même définition que la conférence de consensus de 1998 pour les sujets à risque élevé de CCR par antécédent familial (un antécédent au 1<sup>er</sup> degré avant 60 ans ou 2 antécédents au 1<sup>er</sup> degré quels que soient les âges de survenue). En revanche, elles proposent la réalisation de la première coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant l'âge d'apparition du cancer du cas index.

#### — *Discussion*

##### **Âge d'apparition du CCR chez l'apparenté**

Une revue systématique de la littérature publiée en 1994 (262) montre que la fréquence cumulée d'adénome ou de carcinome chez les sujets présentant un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de CCR varie avec l'âge du sujet présentant cet antécédent : le risque augmente lorsque l'âge au moment du diagnostic du cas index est plus bas. Dans cette revue de la littérature, chez des sujets présentant un antécédent familial de CCR au 1<sup>er</sup> degré, sur 20 études (12 prospectives, 5 rétrospectives et 3 mixtes) dont 12 permettent une analyse par tranche d'âge, la fréquence des adénomes en fonction de l'âge est :

- de 2 % chez les sujets âgés de moins de 40 ans (n = 762) ;
- de 5 % chez les sujets âgés de 40 à 49 ans (n = 1 513) ;
- de 6 % chez les sujets âgés de 50 à 59 ans (n = 1 387).

La fréquence des carcinomes est de 0 %, 0,7 % et 1 % respectivement pour les mêmes tranches d'âge. Les conclusions de cette revue de la littérature doivent être interprétées avec précaution car la méthode de dépistage des différentes études était hétérogène et basée soit sur la recherche de sang dans les selles (n = 3 206), soit sur

la rectosigmoïdoscopie souple (n = 1 199), soit sur la coloscopie (n = 2 562). De façon attendue, la fréquence des adénomes avec ces différents modes de dépistage était respectivement de 1 %, 10,4 % et 21,3 % et celle des carcinomes de 0,7 %, 0,08 % et 3 %.

La prise en compte de l'âge du sujet ayant présenté un CCR (âge < 45 ans) est basée sur des études qui montrent que le risque relatif de CCR est multiplié par 2 si l'âge de l'apparenté n'est pas pris en compte et par 4 ou 5 lorsque l'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré concerne un patient âgé de moins de 45-50 ans (263). Dans une méta-analyse portant sur 26 études, le risque de CCR est globalement RR = 2,25 (IC 95 % = [2,00 - 2,53]) chez les patients avec antécédent de CCR chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré. Lorsque l'âge de l'apparenté au 1<sup>er</sup> degré présentant un CCR est pris en compte, les risques relatifs sont (264) :

- RR = 3,9 (IC 95 % = [2,4 - 6,2]) si l'apparenté avait moins de 45 ans ;
- RR = 2,2 (IC 95 % = [1,9 - 2,7]) s'il était âgé de 45 à 59 ans ;
- RR = 1,8 (IC 95 % = [1,5 - 2,2]) s'il était âgé de plus de 60 ans.

Dans une étude transversale (EPIC) portant sur 30 353 sujets dont 6,8 % présentaient au moins un antécédent familial de CCR au premier degré au moment de l'enquête, le risque de CCR ajusté (sur la consommation de tabac, l'indice de masse corporelle et le niveau d'éducation) était de 4,9 (IC 95 % = [1,17 - 20,70]), 3,26 (IC 95 % = [1,57 - 6,75]) et 1,42 (IC 95 % = [0,66 - 3,08]) en fonction de l'âge du cas index respectivement de moins de 45 ans, de 45 à 64 ans et de plus de 64 ans (265).

### **Localisation du CCR chez l'apparenté et nombre d'apparentés atteints**

D'après la méta-analyse de Johns *et al.* les risques de CCR sont respectivement RR = 2,4 (IC 95 % = [2,20 - 2,65]) et RR = 1,9 (IC 95 % = [1,62 - 2,21]) en cas d'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de cancer colique et de cancer rectal. En cas d'antécédents multiples au 1<sup>er</sup> degré de CCR quel que soit l'âge de survenue, le risque global de CCR est RR = 4,25 (IC 95 % = [3,01 - 6,02]), avec RR = 5,81 (IC 95 % = [3,70 - 9,20]) en cas d'antécédents multiples de cancer colique et RR = 2,34 (IC 95 % = [1,21 - 4,56]) pour celui de cancer rectal (264).

### **Cas des antécédents familiaux au 2<sup>d</sup> degré**

Pour des antécédents familiaux uniques ou multiples au 2<sup>d</sup> degré, il n'existe pas de données dans la littérature permettant de déterminer formellement le risque. L'*American College of Gastroenterology* en 2000 et la révision des recommandations américaines en 2003 proposent de prendre en charge ces patients de façon comparable aux sujets à risque moyen de CCR (c'est-à-dire comme la population générale) mais dès l'âge de 40 ans et non pas à l'âge de 50 ans comme cela est préconisé.

Cette recommandation repose sur les résultats d'une étude prospective où le risque relatif de CCR en cas d'antécédent familial au 2<sup>d</sup> degré est plus élevé que celui de la population générale : RR = 1,5 (IC 95 % = [1,1 - 2,0]) chez les hommes et RR = 1,26 (IC 95 % = [0,93 - 1,70]) chez les femmes (266). Il faut cependant rappeler qu'aux États-Unis où cette recommandation est proposée, la prise en charge des patients à

risque moyen dès 50 ans en l'absence d'antécédent ou comme proposé dès 40 ans en cas d'antécédent familial de CCR après 60 ans, repose au choix :

- sur une recherche de sang dans les selles tous les ans suivie d'une coloscopie totale en cas de dépistage positif ;
- sur une rectosigmoïdoscopie souple tous les 5 ans ;
- sur l'association de ces 2 stratégies en commençant par la rectosigmoïdoscopie souple ;
- ou sur une coloscopie totale tous les 10 ans.

### **Rythme de surveillance**

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de recommander un rythme de surveillance. Une étude appliquant les recommandations de la BSG de 2002 pour la surveillance des patients avec antécédent familial de CCR<sup>2</sup> a montré que le recours à la coloscopie chez 123 sujets remplissant ces critères à partir de l'âge de 35 ans ne permettait d'observer un adénome que chez 5 sujets (4 %) âgés de 36 à 70 ans. Ce pourcentage était de 2 % et de 9 % avant et après 50 ans (267).

Dans 3 séries de cas (recrutements prospectifs) chez des patients présentant des antécédents identiques la fréquence des adénomes variait entre 4 % et 15 % avant 50 ans et entre 10 % et 27 % après 50 ans (268-270).

### **Recommandations sur la surveillance des sujets asymptomatiques ayant des antécédents familiaux de cancer colorectal**

- **Une coloscopie de détection est recommandée chez les personnes ayant un antécédent familial de cancer colorectal au 1<sup>er</sup> degré (père, mère, frère, sœur, enfant) survenu avant 60 ans ou en cas de deux ou plusieurs antécédents familiaux au 1<sup>er</sup> degré quel que soit l'âge de survenue (grade B). Il est recommandé de débiter la surveillance à l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de cancer colorectal chez le cas index (grade C).**
- **En cas d'antécédent familial de cancer colorectal survenu chez un apparenté au 1<sup>er</sup> degré après 60 ans, le risque de cancer colorectal est supérieur à celui de la population générale mais il n'est pas possible de proposer des recommandations sur la détection à partir des données disponibles actuellement.**
- **Après 3 coloscopies normales espacées chacune de 5 ans, la surveillance peut être espacée. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans la surveillance peut être interrompue (accord professionnel).**

---

<sup>2</sup> 1 seul antécédent survenu avant 45 ans ou 2 antécédents dont un avant 55 ans.

- **En cas d'adénome non avancé<sup>3</sup> à la coloscopie, l'existence d'antécédents familiaux de cancer colorectal au 1<sup>er</sup> degré conduit à recommander une coloscopie de contrôle à 3 ans, délai identique à celui recommandé pour les adénomes avancés (grade B).**
  
- **En cas d'antécédent familial au 2<sup>d</sup> degré (grands-parents, oncles et tantes), les données actuelles de la littérature ne permettent pas de conclure sur les modalités de détection ou de surveillance (accord professionnel).**

---

<sup>3</sup> Un adénome avancé est défini par une taille  $\geq 1$  cm, ou la présence d'un contingent villositaire ( $> 25$  % de l'adénome), ou la présence de lésion de dysplasie de haut grade ou de carcinome *in situ* (catégorie 4.1 ou 4.2 de la classification de Vienne présentée en annexe).

**Tableau 14.** Recommandations pour la surveillance des patients avec antécédent de polype rectocolique en dehors des sujets à risque très élevé (PAF, HNPCC) ou à risque élevé de cancer colorectal (antécédent familial ou personnel de cancer colique).

Auteurs, année (référence)	Organisme	Lésion <sup>†</sup>	Antécédent	Recommandations pour la prise en charge
<b>Andem</b> , 1996 (1)	SFED/Andem SNFGE	PA	Familial 1 <sup>er</sup> degré	Pas de recommandation
		PA	Personnel > 1 cm ou n ≥ 2 sessile et > 2 cm ou n > 5 < 1 cm	Coloscopie totale à 3 ans puis tous les 5 ans Coloscopie totale à 3 ou 6 mois, puis tous les 5 ans Identique à la population générale (reste à définir)
<b>Hoff et al.</b> , 1996 (6)		PH	Personnel	Pas de coloscopie totale ni de surveillance
		PA	Personnel > 1 cm et < 75 ans	Coloscopie tous les 10 ans
		PA	Personnel n > 3	Coloscopie tous les 5 ans
		PA	Personnel < 1 cm	Pas de surveillance
<b>AGA</b> , 1997 (10)	ACS/ACG ASGE/AGA ASCRS	PA	Familial 1 <sup>er</sup> degré	Identique à la population générale mais à partir de 40 ans
		PA	Personnel > 1 cm	Coloscopie totale à 3 ans puis tous les 5 ans
<b>SNFGE</b> , 1998 (2)	SNFGE/Anaes	PA	Familial 1 <sup>er</sup> degré et > 1 cm	Pas de recommandation actuelle
<b>EPAGE</b> , 1999 (15)	Experts européens EPAGE	PA	Personnel > 1 cm ou vilieux	Coloscopie totale à 3 ans, puis tous les 5 ans
		PA	Familial 1 <sup>er</sup> degré et > 1 cm	Pas de recommandation actuelle
		PA	Personnel 1 seul < 1 cm et tubuleux > 1 cm ou vilieux ou multiple ou DHG****	Coloscopie appropriée si pas de coloscopie depuis > 5 ans Coloscopie inappropriée si coloscopie depuis ≤ 3 ans Coloscopie appropriée si coloscopie ≥ 1 an
<b>ACG</b> , 2000 (4)	ACG/ASGE AGA	PA	Familial AD avancé* < 60 ans + ATCD **	Coloscopie à 40 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic du cas index puis tous les 3-5 ans
			Personnel < 1 cm sans ATCD***	Coloscopie à 5 ans
			> 2 cm et sessile	Coloscopie à 3-6 mois
			≥ 1 cm ou n > 2 ou vilieux ou DHG**** ou ATCD***	Coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans

<sup>†</sup> PA : polype adénomateux ; PH : polype hyperplasique ; \* : AD avancé (> 1 cm ou contingent vilieux ou dysplasie de haut grade ou cancer invasif) ; \*\* : âge du diagnostic de PA < 60 ans et antécédent familial de cancer colorectal pour l'apparenté porteur de PA ; \*\*\* : antécédent familial de CCR et âge du diagnostic de PA > 60 ans ; \*\*\*\* DHG : (dysplasie de haut grade) ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACG : *American College of Gastroenterology* ; EPAGE : *European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy* ; SNFGE : Société nationale française de gastro-entérologie.

**Tableau 14 (suite).** Recommandations pour la surveillance des patients avec polype rectocolique en dehors des sujets à risque très élevé (PAF, HNPCC) ou à risque élevé de cancer colorectal (antécédent familial ou personnel de cancer colique).

Auteurs, année (référence)	Organisme	Antécédent d'adénome	Recommandations pour la prise en charge
SSAT, 1999 (9)	SSAT	Personnel < 1 cm > 1 cm Sessile > 2 cm	Pas de surveillance Coloscopie à 3 ans puis à 5 ans Chirurgie ou mucosectomie et contrôle à 3-6 mois (< 3 essais de mucosectomie)
ACS, 2001 (8)	ACS	Familial 1 <sup>er</sup> degré < 60 ans Personnel < 1 cm > 1 cm ou multiple ou vilieux	Coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant le diagnostic puis tous les 5-10 ans  Coloscopie à 3-6 ans et si négative rejoint les sujets à risque moyen Coloscopie à 3 ans et si négative à 3 ans
BSG, 2002 (16)	BSG ACBG & I	Personnel risque faible 1 ou 2 PA < 1 cm Risque moyen 3 ou 4 PA ou 1 PA ≥ 1 cm Risque élevé ≥ 5 PA ou ≥ 3 dont 1 ≥ 1 cm Large et sessile (ablation fractionnée)	Pas de surveillance ou coloscopie à 5 ans et arrêt après 2 coloscopies négatives Coloscopie à 3 ans, puis tous les 3 ans et arrêt après 2 coloscopies négatives Coloscopie à 1 an annuelle jusqu'à classement en risque moyen ou faible  Coloscopie et/ou rectosigmoïdoscopie tous les 3 mois jusqu'à histologie négative (chirurgie à discuter)
AGA, 2003 (7)	AHCPR	Familial 1 <sup>er</sup> degré de PA < 60 ans Familial 1 <sup>er</sup> degré de PA ≥ 60 ans Personnel AD* ou ≥ 3 1 ou 2 < 1 cm et tubuleux	Coloscopie à 40 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic et surveillance tous les 5 ans Dépistage comparable à celui des sujets à risque moyen mais dès 40 ans Coloscopie à 3 ans Coloscopie à 5 ans

\* : AD avancé (> 1 cm ou contingent vilieux ou dysplasie de haut grade ou cancer invasif) ; SSAT : *Society for Surgery of the Alimentary tract* ; ACS : *American Cancer Society* ; AGA : *American Gastroenterological Association* ; BSG : *British Society of Gastroenterology*.

### III.2.2. Antécédent familial d'adénome colique

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations de 1996 (1) ainsi que la conférence de consensus de 1998 (2) ne formulait pas de recommandations pour la surveillance des patients présentant un antécédent familial d'adénome colique y compris pour ceux présentant un antécédent au 1<sup>er</sup> degré d'adénome de plus de 1 cm.

Depuis (cf. *tableaux 14 et 14 bis*), les recommandations américaines de 2000 réactualisées en 2003 proposent, en cas d'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré d'adénome avancé (c'est-à-dire un adénome de plus de 1 cm ou comportant un contingent vilieux ou une dysplasie de haut grade) ou d'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré d'adénome survenu avant 60 ans, une surveillance par coloscopie à partir de l'âge de 40 ans ou 10 ans avant l'âge du diagnostic du cas index, puis une surveillance tous les 5 ans.

#### — *Discussion*

Les recommandations reposent sur la méta-analyse de Johns *et al.* publiée en 2001 (264) qui met en évidence une augmentation significative du risque relatif de CCR multiplié par 1,99 (IC 95 % = [1,55 - 2,55]) chez les patients présentant des antécédents familiaux d'adénome colique. Le risque relatif était égal à 4,4 (IC 95 % = [2,24 - 8,80]) et 2,6 (IC 95 % = [1,5 - 4,6]) si cet antécédent survenait respectivement chez le cas index avant 50 ans et avant 60 ans.

Antérieurement, une étude cas-témoins chez des patients âgés de 30 à 79 ans montrait une augmentation du risque de CCR : RR = 2,1 (IC 95 % = [1,3 - 3,4]) chez des sujets avec des antécédents d'adénomes de taille > 1 cm (comparativement à des sujets sans antécédents familiaux d'adénomes) (271).

#### **Recommandations sur la surveillance des sujets asymptomatiques ayant des antécédents familiaux d'adénome colique**

- **Une coloscopie de détection est recommandée en cas d'antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré d'adénome survenu avant 60 ans (grade B).**
- **Il est recommandé de débiter la surveillance à l'âge de 45 ans ou 5 ans avant l'âge du diagnostic de l'adénome chez le cas index (grade C).**

### III.2.3. Antécédent personnel de cancer colorectal

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Le cas de l'antécédent personnel de CCR n'avait pas été envisagé dans les recommandations de 1996 (1) mais la conférence de consensus en 1998 (2) proposait dans ce cas une surveillance par coloscopie totale 3 ans après la chirurgie puis tous les 5 ans jusqu'à l'âge de 75 ans. Le premier contrôle coloscopique pouvait être avancé à 1 an s'il existait lors de la chirurgie pour CCR 3 polypes ou plus, adénomateux et synchrones, dont un polype adénomateux synchrone de plus de 1 cm et/ou comportant un contingent vilieux.

Les recommandations de la BSG de 2002 (16) (cf. *tableau 13*) proposent une surveillance des patients par coloscopie tous les 5 ans jusqu'à 70 ans, alors que l'actualisation des recommandations américaines en 2003 propose une coloscopie à 3 ans puis tous les 5 ans.

En outre, toutes les recommandations proposent une coloscopie postopératoire à 6 ou 12 mois lorsque l'exploration colique avant l'intervention pour CCR est incomplète.

Il faut souligner que l'ACS dans sa recommandation datant de 2001 (8) et les recommandations de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer publiées en 1998 (272) et actualisées en 2000 proposent la réalisation d'une coloscopie systématiquement à 1 an en cas d'antécédent personnel de CCR opéré.

Enfin, un panel d'experts européens (EPAGE) (273) a jugé appropriée la coloscopie, selon une méthode de consensus formalisé, dans les circonstances suivantes :

- à 5 ans après une chirurgie à visée curative de CCR ;
- à 1, 3 ou 5 ans si la « dernière coloscopie réalisée après la chirurgie » avait respectivement montré un adénome à haut risque, faible risque ou aucune néoplasie.

La coloscopie 1 an après une chirurgie à visée curative était jugée « possiblement appropriée ».

Les recommandations existantes ne sont donc pas concordantes pour définir le délai (1 an, 3 ans ou 5 ans) à partir duquel réaliser le premier contrôle colique par coloscopie totale après chirurgie pour CCR, lorsque l'exploration colique préopératoire a été complète.

#### — Discussion

### **Risque de cancer métachrone, délais de survenue et populations à risque**

Le risque de cancer métachrone à long terme est diversement apprécié et varierait de 1,5 % à 5,3 % selon les études d'après la revue bibliographique de la conférence de consensus de 1998 (274). Il a été établi à 1,3 % après un suivi médian de 18 mois dans une cohorte prospective (cohorte SEER) de 5 716 patients de plus de 65 ans avec au moins un antécédent personnel de CCR, suivis entre 1991 et 1994 (275).

Dans une étude réalisée auprès de 3 278 patients atteints d'un CCR (de stade II ou III selon la classification OMS) (276), l'incidence de cancer métachrone était de 274 pour 100 000 patients/année soit une incidence cumulée de 1,5 % (IC 95 % = [1,1 - 2,0]) à 5 ans. Dans cette étude, le risque relatif (RR) de CCR métachrone était de 1,6 (IC 95 % = [1,2 - 2,2]) ou 6,8 (IC 95 % = [2,7 - 22,0]) en fonction de la population prise comme référence qui était respectivement la population du programme NCI de surveillance (SEER) de l'incidence du CCR correspondant à des sujets à risque moyen de CCR (<http://seer.cancer.gov>) ou la population de l'étude prospective de l'incidence des néoplasies coliques correspondant à des patients ayant eu une polypectomie (*National Polyp Study*) (277). Ce risque restait significatif si les 2 premières années après l'intervention chirurgicale étaient exclues de la période de suivi, permettant ainsi d'éliminer la possibilité de lésions synchrones passées inaperçues. Le délai médian de survenue du CCR métachrone était de 18 mois (min-max = 3-78 mois) par rapport au premier CCR et 43 % des CCR métachrones survenaient plus de 2 ans après le premier CCR.

Il est difficile de définir au cours du CCR sporadique un groupe à risque devant bénéficier d'un suivi plus intensif. Les données du registre de CCR du sud-est de l'Angleterre (278) (1,5 million de CCR incidents et 14 millions d'habitants surveillés depuis 1960) ont montré que le risque de CCR métachrone chez l'homme et chez la femme n'était pas significativement augmenté si l'âge au moment du diagnostic du premier CCR n'était pas pris en considération. En tenant compte du sexe et de l'âge :

- $RR^4 = 2,3$  (IC 95 % = [1,80 - 2,90]) en cas d'antécédent personnel de CCR survenu chez l'homme avant l'âge de 60 ans ;
- $RR^9 = 1,28$  (IC 95 % = [1,02 - 1,60]) en cas d'antécédent personnel de CCR survenu chez la femme avant 65 ans.

En cas d'adénome(s) synchrone(s) au CCR, des fréquences augmentées de carcinome métachrone (5 % *versus* 3 % à 20 ans) ainsi que d'adénomes métachrones (54 % *versus* 26 % (279) et 73 % *versus* 52 % (280) ont été décrites. Une étude prospective (281) chez 313 patients parmi 417 CCR opérés à visée curative et suivis au moins 3 ans (surveillés par au moins 3 coloscopies) a montré que la fréquence cumulée de CCR métachrone était de 2,9 %. Cette fréquence était de 6,7 % et 0 % respectivement chez les 138 et les 175 patients avec et sans adénomes synchrones du CCR. Sept des 9 CCR métachrones diagnostiqués dans l'ensemble des 2 groupes l'étaient dans les 3 premières années de suivi.

### Rythme de la surveillance

Plusieurs études contrôlées de suivi des malades opérés d'un CCR n'ont pas mis en évidence de différence de survie à 5 ans entre le groupe de patients ne se prêtant à aucun suivi ou à un suivi « allégé » par rapport au groupe de patients faisant l'objet d'un suivi plus « intensif » (282-285). Une étude contrôlée et randomisée a montré chez 325 patients qu'un « suivi intensif » incluant une coloscopie totale annuelle n'améliorait pas la survie à 5 ans des patients présentant un antécédent personnel de CCR : le risque relatif de décès à 5 ans dans le groupe soumis au suivi intensif<sup>5</sup> comportant une coloscopie annuelle par rapport à une surveillance élargie<sup>10</sup> était de 0,69 (IC 95 % = [0,47 - 1,04]) (285). Ces résultats ne sont pas confirmés par une étude de cohorte réalisée auprès de 3 546 patients ayant des antécédents personnels de CCR et qui montre que la mortalité à 5 ans est diminuée de 43 % chez les patients ayant eu au moins une coloscopie totale à la recherche d'une néoplasie métachrone dans leur suivi par rapport à ceux n'ayant jamais eu cette exploration lors de leur prise en charge. Le risque de décès à 5 ans était significativement diminué après ajustement sur l'âge, l'origine ethnique, le siège du CCR, le traitement et les comorbidités associées :  $RR = 0,57$  (IC 95 % = [0,51 - 0,75]) (286). Deux méta-analyses ont également été identifiées sur le sujet :

- la première méta-analyse a été réalisée à partir de 7 études non randomisées chez des patients aux antécédents personnels de CCR, suivis pendant au moins 2 ans. Trois études ont comparé une surveillance à l'absence de surveillance du côlon et les 4 autres, une surveillance élargie à une surveillance annuelle chez 3 283 patients, dont un suivi endoscopique (287).

---

<sup>4</sup> RR ajusté sur la durée de suivi.

<sup>5</sup> « Suivi intensif » : radiographie pulmonaire annuelle, coloscopie totale annuelle, scanner hépatique tous les 5 ans + examens proposés pour un « suivi élargi » : examen clinique, bilan hépatique, dosage de l'ACE et recherche de sang dans les selles tous les mois pendant 2 ans puis une fois tous les 6 mois pendant 3 ans.

Cette méta-analyse a montré une augmentation de la probabilité de diagnostic de néoplasie métachrone asymptomatique dans le groupe suivi (1,7 % ; IC 95 % = [0,4 - 2,9]). En revanche, le nombre d'interventions à visée curative et la survie à 5 ans n'étaient pas modifiés chez les patients atteints de CCR soumis à un suivi régulier par rapport à ceux non suivis (respectivement 20,8 % ; IC 95 % = [0 - 49,7] et 12,4 % ; IC 95 % = [0 - 30,1]). Dans 5 des 7 études incluant un dosage régulier du marqueur sérique ACE, il existait une augmentation significative du pourcentage de patients chez lesquels le diagnostic de tumeur métachrone était porté (+ 1,8 % ; IC 95 % = [0,4 - 3,2]), d'opérations à visée curative (+ 50 % ; IC 95 % = [1,0 - 99,0]), et de la probabilité actuarielle de survie à 5 ans (+ 9,1 % ; IC 95 % = [2,2 - 16,0]). Néanmoins, seules 4 des 7 études de cette méta-analyse incluaient dans le suivi intensif une coloscopie totale tous les ans pendant 5 ans. Dans 3 études le suivi annuel était réalisé par rectosigmoïdoscopie souple annuelle ;

- la seconde méta-analyse, plus récente, n'a inclus, parmi les 27 études identifiées abordant la question de la surveillance des patients aux antécédents personnels de CCR, que 5 études contrôlées et randomisées. Cette méta-analyse montrait que le suivi intensif comparé à un suivi moins fréquent (en particulier devant la survenue de symptômes cliniques) était associé à une diminution significative de la mortalité (RR = 0,67 ; IC 95 % = [0,53 - 0,84]) mais pas du risque de récurrence (RR = 0,91 ; IC 95 % = [0,72 - 1,14]) ou de lésion métachrone (11 *versus* 7 dans les 5 études) (288).

Le rôle de la coloscopie après résection à visée curative d'un CCR pour la détection de lésions métachrones apparaît plus clairement que celui pour détecter les récurrences locales. Il existe une discordance dans les recommandations (cf. *tableau 13*) sur la place et pertinence de la coloscopie 1 an après résection à visée curative d'un CCR. Alors que dans les recommandations de l'ACS aucun argumentaire n'est fourni, les arguments retenus par ailleurs pour une coloscopie à 1 an (272) reposent sur une étude rétrospective (289) réalisée chez 481 patients suivis dont la médiane de suivi était de 62 mois (min-max = 37-142 mois). Cette étude comparait, après la coloscopie faite 1 an après la chirurgie, un rythme de surveillance annuel (n = 106) et bisannuel (n = 106). Le nombre de récurrences ou de lésions métachrones était identique dans les 2 groupes. Il n'y avait pas de différence du nombre de récurrences asymptomatiques mais les résultats en termes de traitement curatif ou de survie ne sont pas précisés. Ces auteurs, devant un délai moyen de récurrence (n = 46) ou de lésions métachrones (n = 12) de 25 mois (min-max = 10-73 mois), proposent que la première coloscopie après chirurgie à visée curative soit faite entre 12 et 15 mois.

La méta-analyse de Jeffery *et al.* a montré que lors d'un « suivi intensif » le délai du diagnostic de récurrence était raccourci (- 6,75 mois, IC 95 % = [- 11,06 ; - 2,44]). Il existait cependant une forte hétérogénéité (test d'hétérogénéité des études incluses dans la méta-analyse) dans les 3 des 5 études où cette donnée était disponible, ce qui limite la portée de ces résultats (288).

Enfin, le nombre de coloscopies normales et l'âge au-delà duquel une surveillance par coloscopie peut être stoppée ne peuvent être déterminés sur les données de la littérature. Une seule étude rétrospective (290) chez 389 patients opérés pour CCR

(389 étaient suivis à 1 an, 259 à 2 ans, 165 à 3 ans et 83 à 4 ans) a montré que le pourcentage de coloscopies positives (présence d'un cancer métachrone ou d'un polype néoplasique) était de 10,4 % si la première coloscopie à 1 an était négative (n = 405) et respectivement de 43 % et de 70,4 % si cette dernière était positive (n = 100) ou avait mis en évidence un ou plusieurs polypes (n = 27). L'âge au-delà duquel la surveillance coloscopique doit être interrompue dépend de facteurs individuels. L'efficacité de la coloscopie à la recherche de néoplasie métachrone n'a pas été évaluée spécifiquement chez le sujet âgé même dans les études comparant les résultats de la coloscopie chez les sujets « âgés » *versus* « jeunes » (cf. *tableau 15*) (291-293).

### **Recommandations sur la surveillance des sujets asymptomatiques ayant des antécédents personnels de cancer colorectal**

- **Après chirurgie d'exérèse d'un cancer colorectal :**
- **si la coloscopie avant l'intervention n'a pas été complète : une coloscopie de contrôle est recommandée dans les 6 mois (accord professionnel) puis à 2-3 ans puis à 5 ans si elle est normale (grade B) ;**
  - **si la coloscopie avant l'intervention a été complète : une coloscopie de contrôle est recommandée à 2-3 ans puis à 5 ans si elle est normale (grade B).**
- Après 3 coloscopies normales, le rythme de surveillance peut être espacé. Lorsque l'espérance de vie estimée est inférieure à 10 ans, la surveillance peut être interrompue (accord professionnel).**

**Tableau 15.** Résultat et complication de la coloscopie chez le sujet âgé.

Auteurs, année (référence)	Nbre et âge à l'inclusion	Coloscopie totale (%)	Cancer colique (%)	Adénome ≥ 1 cm (%)	Adénome n (%)	Complications (%)	
						Hémorragie	Perforation
<b>Bat et al.</b> , 1992 (291)	101* ≥ 80 ans	89	29 (29)	---	5 (5)	2 (0,4) <sup>†</sup>	1 (0,1) <sup>†</sup>
	35** < 80 ans	87	33 (10)	---	63 (21)	---	---
<b>Grasset et al.</b> , 1992 (294)	85 ≥ 80 ans	59	13 (15)	19 (22)	---	0	0
	369 < 80 ans	78	11 (3)	4 (1)	---	0	0
<b>Chatrenet et al.</b> , 1993 (295)	200 > 80 ans	84	29 (15)	43 (22)	---	0	1 (0,5)
<b>Ure et al.</b> , 1995 (292)	354 ≥ 70 ans	78	21 (6)	---	85 (24)	4 (1,1)	0
	302 50-70 ans	93	6 (2)	---	75 (25)	1 (0,3)	0
<b>Cabi et al.</b> , 1995 (296)	142 ≥ 80 ans	---	---	---	---	0	0
	3 534 < 80 ans	---	---	---	---	11 (0,3)	0
<b>Burtin et al.</b> , 1995 (297)	20 > 80 ans	52	---	---	---	0	0
<b>Lipscomb et al.</b> , 1996 (298)	72 > 70 ans	67	6 (8)	---	9 (12)	0	2(3)
<b>Sardinha et al.</b> , 1999 (299)	403 > 80 ans	94	18 (4,5)	32 (16)	236 (59)	1 (0,2)	0
<b>Clarke et al.</b> , 2001 (300)	95 > 85 ans	---	12 (13)	---	21 (33)	0	1 (1)
<b>Mitchell et al.</b> , 2002 (301)	209 > 75 ans	72	14 (6,7)	--	73 (35)	0	0
<b>Métivier et al.</b> , 2003 (302)	95 > 80 ans	91	19 (20)	5 (5)	21 (22)	0	0
<b>Stevens et Borke</b> , 2003 (293)	125***61-70 ans	---	---	7 (5,6) <sup>††</sup>	38 (30)	---	---
<b>Lagares-Garcia et al.</b> , 2001 (303)	103 > 80 ans	90	12 (12)	---	11 (10)	---	---

\* : coloscopie pour rectorragie ; \*\* : coloscopie pour autre motif ; † : complication pour les 2 cohortes (\* et \*\*), \*\*\* : coloscopie de dépistage chez le sujet à risque moyen de CCR, †† : adénome avancé.

### III.2.4. Cas des patients atteints d'acromégalie

#### — *Synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations françaises ne proposaient pas de dépistage endoscopique chez les patients atteints d'acromégalie. Seules les recommandations de 2002 de la BSG (16) ont proposé chez ces patients une surveillance par coloscopie totale débutant à 40 ans puis tous les 5 ans en l'absence de néoplasie et tous les 3 ans en présence d'adénome ou d'un taux d'IGF-1 au-dessus de la normale.

#### — *Discussion*

Il existe une controverse quant à l'intérêt de recommander un contrôle par coloscopie totale des sujets atteints d'acromégalie.

D'après les données de 13 études prospectives (304-316) totalisant 681 patients atteints d'acromégalie, la fréquence cumulée des carcinomes colorectaux était de 3,7 % et celle des adénomes tubuleux ou tubulo-villeux de 21 %.

À partir des résultats de 5 études comportant un groupe contrôle (309-312,315), (cf. *tableau 16*), la fréquence cumulée des adénomes colorectaux a été estimée chez les 253 patients atteints d'acromégalie. Elle était de 25,6 % chez les cas et de 8,9 % chez les 796 contrôles.

Dans une étude chez 166 patients atteints d'acromégalie qui avaient eu une deuxième coloscopie totale réalisée en moyenne à 33 mois (3 - 76 mois), 9 patients (14 %) avaient un adénome récidivant. L'âge moyen (66 ans *versus* 63 ans), le délai depuis la première coloscopie (30 mois *versus* 33 mois), le délai d'évolution de l'acromégalie (26 ans *versus* 21 ans) n'étaient pas différents chez les patients avec ou sans adénome colique à la deuxième coloscopie, mais le taux d'IGF-1 était significativement augmenté chez ceux ayant des adénomes à la seconde coloscopie (317).

Parmi les études de mortalité (318-323), 4 des 6 études identifiées ont mis en évidence une augmentation du risque relatif de cancer digestif (dont des CCR) ou extra-digestif chez les patients atteints d'acromégalie. Dans une étude de cohorte historique de 1 362 patients atteints d'acromégalie (323), il existait une augmentation significative de la mortalité par cancer colique multipliée par 2,5 sans augmentation de la mortalité ou de l'incidence du cancer rectal. Dans cette étude, le risque relatif de CCR était  $RR = 2,47$  ( $IC\ 95\ \% = [1,31 - 4,22]$ ).

**Tableau 16.** Fréquence des néoplasies coliques dans les études cas-contrôle de sujets atteints d'acromégalie.

<b>Auteurs, année (référence)</b>	<b>Groupe</b>	<b>n</b>	<b>Âge (extrêmes)</b>	<b>Sex ratio (H/F)</b>	<b>Critère d'inclusion</b>	<b>PH (%)</b>	<b>AD (%)</b>	<b>DHG (%)</b>	<b>CCR (%)</b>	<b>AD mul. (%)</b>
<b>Vasen et al., 1994 (309)</b>	Acromégales	49	54 (30-75)	30/19	acr. active 16/49	5 (10)	5 (9)*	0 (0)	---	3 (6)
	Contrôles	57	54 (34-72)	28/29	TFI ou constipation	2 (4)	11 (22)*	1 (2)	---	0 (0)
<b>Terzolo et al., 1994 (310)</b>	Acromégales	31	52 (27-85)	11/20	acr. active 12/31	8 (26)*	12 (38)*	---	1 (3)	7 (23)*
	Contrôles	236	50 (23-84)	127/109	rectorragie	24 (10)*	34 (14)*	---	0 (0)	10 (4)*
<b>Delhougne et al., 1995 (311)</b>	Acromégales	103	51 ± 12	49/54	acr. active 50/103	25 (24)*	23 (22)*	---	---	6 (6)
	Contrôles	138	53 ± 15	55/83	TFI	6 (4)*	11 (8)*	---	---	0 (0)
<b>Colao et al., 1997 (312)</b>	Acromégales	50	(20-70)	25/25	acr. active 40/50	12 (24)	11 (22)*	7 (14)*	1 (2)	9 (18)*
	Contrôles	318	---	---	TFI	20 (6)	18 (6)*	3 (1)*	4 (1)	8 (2)*
<b>Tzoiti et al., 2000 (315)</b>	Acromégales	20	51 (22-74)	13/7	---	2 (10)	8 (40)*	---	1 (5)	4 (20)*
	Contrôles	47	---	---	TFI	---	3 (7)*	---	0 (0)	1 (2)*

TFI : troubles fonctionnels intestinaux ; AD : adénome ; PH : polype hyperplasique ; DHG : dysplasie de haut grade ; CCR : cancer colorectal ; AD mul. : adénome multiple ; \* < p 0,05.

Ces résultats sont retrouvés dans une autre étude rétrospective chez 1 041 hommes atteints d'acromégalie (324) : une augmentation significative uniquement du cancer colique était observée (RR = 3,1 ; IC 95 % = [1,7 - 7,1]) comparativement à une population à risque moyen sans acromégalie. Il n'y avait pas d'accroissement significatif du risque de cancer rectal (RR = 0,4 ; IC 95 % = [0,0 - 2,2]) chez les patients qui avaient une acromégalie. En revanche, dans une étude prospective totalisant 1 634 patients atteints d'acromégalie (325), les incidences de cancers colique et rectal étaient significativement augmentées et multipliées respectivement par 2,6 (IC 95 % = [1,6 - 3,8]) et 2,5 (IC 95 % = [1,3 - 4,2]). Une méta-analyse (326) basée uniquement sur les études en population et les données issues de registres a mis en évidence une augmentation significative du risque de CCR : RR = 2,0 ; IC 95 % = [1,4 - 2,9].

Ces données sont en faveur d'une augmentation du risque relatif de cancer colique multiplié par 2 à 3 chez les patients atteints d'acromégalie. C'est pourquoi ils ont été classés par le groupe de travail dans la catégorie des patients à risque élevé de CCR. Il semble en outre exister une augmentation de la fréquence des adénomes chez ces patients mais une méta-analyse s'avérerait nécessaire pour établir l'intensité de ce risque. Il n'existe pas de données de la littérature permettant de recommander un rythme spécifique de surveillance par coloscopie chez des patients atteints d'acromégalie.

#### **Recommandations sur la surveillance des sujets acromégales**

- **Les patients atteints d'acromégalie sont à risque élevé de cancer colorectal (grade B).**
- **Une coloscopie de détection est recommandée chez les patients acromégales (grade C) une fois le diagnostic d'acromégalie établi.**
- **La surveillance ultérieure dépend du résultat de la première coloscopie. En cas de néoplasie, elle est identique à celle de la population à risque élevé de cancer colorectal sans acromégalie (accord professionnel).**

### **III.3. Surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux**

Il s'agit du quatrième groupe de patients à risque élevé de CCR.

D'après les données de la littérature exposées dans ce paragraphe et en tenant compte de la classification de Vienne des néoplasies intra-épithéliales et des cancers superficiels faisant référence dans le domaine (cf. *annexe*), le groupe de travail propose de distinguer :

- les adénomes bénins (catégorie 3 de la classification de Vienne) ;
- les adénomes avancés (catégories 4.1 et 4.2 de la classification de Vienne ou adénome  $\geq$  1 cm ou contingent villositaire  $>$  25 % de l'adénome) ;
- les adénomes transformés (catégories 4.3, 4.4 et 5 de la classification de Vienne).

Les adénomes bénins et les adénomes avancés sont traités dans le même paragraphe.

### III.3.1. Cas des adénomes bénins

— *Définitions et synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations françaises proposaient en 1996 (1) une surveillance par coloscopie totale à 3 ans puis tous les 5 ans après un examen négatif pour les polypes à haut risque définis par une taille > 1 cm ou de nombre  $\geq 2$  (cf. *tableau 14*). La conférence de consensus de 1998 (2) proposait le même rythme de surveillance en ajoutant à la définition des polypes à haut risque la présence d'un contingent vilieux quels que soient le nombre et la taille des polypes.

Pour les polypes mesurant moins de 1 cm, il n'existait pas de donnée dans la littérature permettant de proposer des recommandations concernant leur surveillance.

Depuis, les recommandations de la BSG (16) ont proposé de classer les polypes en trois classes (risques faible, moyen et fort) :

- le risque fort est défini par la présence d'un nombre de polypes  $\geq 5$  ou  $\geq 3$  dont 1 de plus de 1 cm. Dans ce cas une surveillance annuelle par coloscopie est recommandée jusqu'au passage à un niveau de risque moyen ou faible ;
- le risque moyen est défini par la présence d'un adénome de plus de 1 cm ou de 3-4 adénomes quelle que soit leur taille. Un contrôle coloscopique est recommandé à 3 ans puis tous les 3 ans avec arrêt des contrôles coloscopiques après 2 coloscopies successives négatives ;
- le risque faible est défini par un nombre de 1 ou 2 polypes de moins de 1 cm. Une surveillance par coloscopie totale à 5 ans est recommandée avec arrêt de cette surveillance après 2 coloscopies négatives.

Les recommandations américaines de l'ASGE de 1997 réactualisées en 2003 ainsi que les recommandations de l'ACS en 2001 proposent également un contrôle coloscopique à 3 ans pour les adénomes à haut risque définis par un nombre  $\geq 3$  ou par un antécédent personnel d'adénome avancé (de plus de 1 cm ou comportant un contingent vilieux ou une dysplasie de haut grade). Les adénomes à risque faible définis par la présence d'1 ou 2 adénomes de moins de 1 cm et exclusivement tubuleux doivent faire l'objet d'un contrôle par coloscopie à 5 ans (cf. *tableau 14*).

D'après le panel d'experts européens EPAGE, un contrôle par coloscopie à 1 an est jugé approprié en cas d'adénome à fort risque défini entre autres par la présence d'adénomes multiples (sans préciser le nombre minimal) (15).

**Tableau 17.** Facteurs influençant la récurrence (Rec+) des adénomes (Ad) après polypectomie (Pol).

Auteurs, année (référence)	n	Antécédents de CCR, MICI, PAF*		Suivi moyen**	Délai (ans)	% patients avec récurrence	Facteur de récurrence† (%)
		Familiaux	Personnels				
<b>Morson et Bussey</b> , 1985 (327)	1 697	Exclusion	PA exclusion	C	5-10-15 ans	20-40-50	n : ≤ 1 (14/33/50) n : > 1 (33/66/80)
<b>Matek et al.</b> , 1985 (328)	592	Exclusion	?	C	1-3-5 ans	2,1-5,7-12,9	n : ≤ 1 (1,5/3,9/8,9) n : > 1 (2,7/10,8/29,4)
<b>Neugut et al.</b> , 1985 (329)	118	?	?	C	Moy. 2,2 ans	30	t : ≤ 1 (29), 1-2 (15), ≥ 3 (31)
<b>Nava et al.</b> , 1988 (330)	44	Exclusion	Exclusion	C	3	59	Dysplasie ((-) (50) et (+) (100))
<b>Kellokumpu et Husa</b> , 1987 (331)	56	Exclusion	CCR 14 %	R + LB ± C	Moy. 3 ans	25	n : ≤ 1 (21), ≥ 2 (85)
<b>Woolfson et al.</b> , 1990 (332)	109	Exclusion	?	C	1 an	50	---
<b>Grossman et al.</b> , 1989 (333)	133	Exclusion	Ad < 10 mm	C	?	29	d : < 5 (26), ≥ 5 (31)
<b>Winawer et al.</b> , 1993 (334)	428	Exclusion	Ad et CCR	C	3 ans	32	n : ≤ 1 (23), 2 (33), ≥ 3 (46)
	545	Exclusion	Exclusion	C	1 et 3 ans	42	d : 6 (21), 6-10 (31), > 10 (35) a : < 60 (25), ≥ 60 (33)
<b>Jorgensen et al.</b> , 1993 (335)	1 056	Exclusion	CCR Exclusion	C	?	27	---
<b>Greenberg et al.</b> , 1993 (336)	593	Exclusion	Pol ≤ 3 mois	C	1 an	35	---
<b>Neugut et al.</b> , 1995 (22)	178	10 %	Ad 88 %	C	3 ans	45	n : ≤ 1 (42), 2 (48), ≥ 3 (65) a : < 55 (29), > 65 (56)
<b>Jorgensen et al.</b> , 1995 (337)	305	Exclusion	CCR exclusion	C	2 et 4 ans	20 et 19	n = 2 : 1,6 (1,2-2,3)††
	315	Exclusion	CCR exclusion	C	4 ans	28	n ≥ 3 : 4,2 (2,8-6,2)††
<b>Hofstad et al.</b> , 1996 (338)	58**	?	Ad > 10 mm 14 %	C	3 ans	75	---
<b>Fornasarig et al.</b> , 1998 (339)	164	PAF exclus	Exclusion	C	1 et 3 ans	21-13	n = 1 et d < 10 : 11-5 n = 1 et d ≥ 10 : 15-10 n > 1 et d < 10 : 30-9 n > 1 et d ≥ 10 : 29-27

\* CCR : cancer colorectal ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; PAF : polyposse adénomateuse familiale ; \*\* R : rectosigmoïdoscopie ; LB : lavement baryté ; C : coloscopie totale ; † : facteur (n : nombre, d : diamètre en mm, a : âge, t : délai pour 2<sup>e</sup> colo) ; †† : risque relatif (IC 95 %) ; § : groupe contrôle étude épidémiologique de prévention nutritionnelle ; §§ : PA à fort/faible risque de CCR.

**Tableau 17 (suite).** Facteurs influençant la récurrence (Rec+) des adénomes (Ad) après polypectomie (Pol).

Auteurs, années (référence)	n	Antécédents de CCR, MICI, PAF*	Suivi moyen**	Délai (ans)	% patients avec récurrence	Facteur de récurrence† (%)	
		Familiaux	Personnels				
van Stolk <i>et al.</i> , 1998 (340)	479	?	Pol ≤ 3 mois	C	4 ans	35	n : ≤ 1(21), 2 (8), ≥ 3 (6)
Baron <i>et al.</i> , 1999 (341)	423§	Exclusion	?	C	1-3 ans	33-36	--- --- ---
Schatzkin <i>et al.</i> , 2000 (342)	947§	CCR 25 %	Ad 17 %	C	3 ans	36	--- --- ---
Blumberg <i>et al.</i> , 2000 (343)	204	CCR 33 %	Exclusion	C	3 et 5 ans	50-70	Colosc. à 3 ans (+) (40) Colosc. à 3 ans (-) (15)
Bonithon-Kopp <i>et al.</i> , 2000 (344)	178	CCR 15 %	?	C	3 ans	20	--- --- ---
Lund <i>et al.</i> , 2001 (345)	86/134§§	Exclusion	?	C	?	37-19	--- --- ---
Noshirwani <i>et al.</i> , 2000 (346)	697	?	Exclusion	C	Moy. 1,5 an	9 %	n > 1, r = 1,25 (IC : 1,13-1,38)†† d ≥ 10 r = 3,68 (IC : 2,01-6,76) ††
Martinez <i>et al.</i> , 2001 (347)	1 287§	CCR 17 %	Ad 35 %	C	1 à 3 ans	49	n : ≤ 1 (42), 2 (50), ≥ 3 (66) d : 6 (44), 6-10 (47), > 10 (55)

\* : CCR : cancer colorectal ; MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale ; PAF : polypose adénomateuse familiale ; \*\* : R : rectosigmoïdoscopie ; LB : lavement baryté ; C : coloscopie totale ;  
† : facteur (n : nombre, d : diamètre en mm, a : âge, t : délai pour 2° colo) ; †† : risque relatif (IC 95 %) ; § : groupe contrôle étude épidémiologique de prévention nutritionnelle ; §§ : PA à fort/faible  
risque de CCR.

— *Discussion*

Les études de cohorte montrent que le taux de récurrence des adénomes varie de 15 % à 60 % toutes caractéristiques confondues (*tableau 17*). Dans les études plus récentes, en particulier dans les groupes placebo des études d'intervention visant à prévenir la récurrence des adénomes par adaptation alimentaire (341,342,344,348) ou médicamenteuse (349,350), les fréquences de récurrence demeurent élevées et varient de 20 % à 47 %, 3 à 4 ans après la polypectomie initiale et s'élèvent dans des études de pratique récentes jusqu'à 41 % et 51 % après 28 mois ou 5 ans de suivi (351,352). Pour les adénomes avancés, cette fréquence de récurrence varie de 3 % à 13 %, les fréquences les plus basses (3,3 % et 5,6 %) étant observées dans les essais contrôlés randomisés évaluant l'impact de la fréquence de la coloscopie sur la fréquence de récurrence des adénomes (334,337) et les plus élevées (7 % à 13 %) dans les groupes contrôles des études d'intervention. Il faut souligner que ces fréquences étaient respectivement de 38 % pour l'ensemble des adénomes et de 5 % pour les adénomes avancés, dans le suivi de 58 patients ayant bénéficié initialement de 2 coloscopies successives le même jour pour s'assurer de l'absence de polypes laissés en place (353).

**Taille des polypes**

Le risque relatif ajusté<sup>6</sup> d'adénome à 5 ans pour un antécédent d'adénome de plus de 1 cm est de 2,6 (IC 95 % = [1,99 - 3,11]) (354) alors que celui d'adénome avancé en cas d'antécédent d'adénomes tubuleux de plus de 1 cm est de 1,8 (IC 95 % = [1,42 - 2,31]) (355). Ces risques relatifs sont calculés par rapport à des adénomes de moins de 1 cm pour lesquels le risque de récurrence n'est cependant pas nul.

Une étude en 1984 avait montré l'absence d'augmentation de survenue de CCR chez 751 patients avec un suivi de 10 000 patients/année après polypectomie pour polypes < 1 cm pour lesquels cependant l'analyse histologique n'était pas disponible : 18 cas observés contre 15 attendus, RR = 1,2 (356). Il existe peu de données sur le risque de CCR chez les patients ayant un antécédent d'adénome tubuleux de moins de 1 cm. La proposition de surveillance des adénomes à faible risque repose néanmoins sur plusieurs arguments :

- le risque de CCR après résection de polypes de taille < 1 cm n'est pas nul : parmi les études non randomisées ayant mis en évidence une réduction du risque relatif de CCR après polypectomie (334,357-360), seuls 35 % à 57 % des polypes enlevés selon les études avaient une taille > 1 cm. Dans 2 de ces études (334,360), portant sur 1 418 sujets (suivi de 8 401 patients-année) et sur 1 693 sujets (suivi de 14 211 patients-année) ayant eu recours à la coloscopie totale, respectivement 5 et 6 cancers colorectaux avaient été observés lors du suivi. La polypectomie initiale avait enlevé respectivement dans 2 sur 5 et 3 sur 6 cas des polypes de taille inférieure à 1 cm. Enfin, dans une étude de 1 159 patients la probabilité d'adénome avancé au cours du suivi était à 10 ans 12 ans et 16 ans après polypectomie initiale d'adénomes à faible risque (adénomes < 1 cm, exclusivement tubuleux, en l'absence

<sup>6</sup> RR ajusté sur l'âge, le sexe, l'origine ethnique, les antécédents familiaux de CCR, le nombre, la taille, l'existence d'un contingent villositaire et la localisation proximale ou distale de l'adénome.

d'antécédents familiaux de CCR) respectivement de 5 %, 10 % et 20 % alors que ce risque était atteint à 6 mois, 6 ans et 16 ans après polypectomie d'adénomes à fort risque de récurrence (les autres cas, par opposition aux adénomes à faible risque) (355) ;

- le risque de polypes non vus à la coloscopie est plus important pour les polypes de petite taille : s'il est montré que le risque de nouveaux polypes est corrélé à la taille des polypes enlevés initialement (334,354,355,361,347), le risque de « rechute » ou de polypes non vus lors de 2 coloscopies successives est plus important pour les adénomes de petite taille que pour ceux  $\geq 1$  cm. D'après les études analysées (cf. *tableau 2*) la fréquence de polypes « non vus » varie de 6 % à 14 % pour les polypes de plus de 1 cm et de 21 % à 27 % pour ceux de moins de 5 mm. Lorsque la première coloscopie est anormale, la fréquence des polypes non vus est supérieure à celle estimée en cas de première coloscopie strictement normale (27).

### Nombre des polypes

Le nombre d'adénomes lors de la coloscopie initiale est un facteur de récurrence ou de rechute (polypes non vus) dans plusieurs études (cf. *tableau 17*). Ces études montrent qu'un nombre d'adénomes  $> 3$  (ou 4) est un facteur de récurrence :

- dans l'étude nationale américaine de suivi des polypes portant sur 1 418 patients (334) le risque global d'adénome avancé à 3 ans était de 3 % et de 9 % si le nombre initial d'adénomes était  $\geq 3$  ;
- dans une étude prospective incluant 2 915 patients issus de 3 essais contrôlés et randomisés de chimioprévention pour la récurrence des adénomes (362), une récurrence des adénomes après polypectomie (suivi en moyenne 3,3 ans), était retrouvée chez 0,9 % des patients (26 néoplasies dont 7 adénomes de dysplasie de haut grade et 19 carcinomes). Les patients ayant des lésions métachrones étaient plus âgés (65,5 ans  $\pm$  6,5 ans *versus* 59,6 ans  $\pm$  9,3 ans ;  $p < 0,001$ ) et présentaient initialement plus d'adénomes (4,3  $\pm$  3,9 *versus* 2,5  $\pm$  2,6 :  $p < 0,02$ ) ;
- dans une étude prospective sur 697 polypectomies dont la médiane de suivi était de 18 mois (10-42 mois) (346), le risque ajusté<sup>7</sup> de récurrence sous la forme d'un adénome avancé augmentait de 1,25 (IC 95 % = [1,13 - 1,38]) pour tout adénome supplémentaire observé initialement ;
- en cas d'adénomes multiples, le risque ajusté<sup>8</sup> de récurrence d'adénome avancé est de 1,5 (IC 95 % = [1,12 - 2,12]) (355) et celui d'adénome de 4,45 (IC 95 % = [2,96 - 6,64]) (354).

Le nombre élevé d'adénomes est également un facteur de non-observation d'un certain nombre d'adénomes. Deux études ayant réalisé 2 coloscopies totales le même jour chez les mêmes patients (cf. *tableau 2*) montrent que le taux de polypes non vus était augmenté pour les lésions  $\leq 5$  mm mais également lorsque la première coloscopie mettait en évidence plus de 3 polypes.

---

<sup>7</sup> Risque ajusté sur l'âge, le sexe, la taille, le caractère villositaire ou non de l'adénome, le nombre et le délai en semestres du contrôle coloscopique.

<sup>8</sup> Risque ajusté sur l'âge, le sexe, la taille, le caractère villositaire ou non de l'adénome et le nombre d'adénomes.

Parmi les 6 études ayant réalisé une analyse multivariée du risque de récurrence des adénomes après polypectomie (340,346,347,354,355,363) l'âge du patient n'était jamais un facteur indépendant de récurrence alors que le sexe (363) et l'antécédent familial de CCR (355) l'étaient chacun dans 2 études différentes. La taille et le nombre d'adénomes constituaient toujours un facteur indépendant et significatif de récurrence des adénomes (347). Le siège proximal ne l'était que dans 1 (347) des 4 études ayant inclus ces critères dans l'analyse et la présence d'un contingent villositaire de l'adénome ne l'était que dans 2 des 4 études ayant inclus ces critères dans l'analyse (347,363).

### **Rythme de surveillance**

Le rythme de surveillance et l'âge limite de surveillance proposés dans les recommandations internationales reposent sur les arguments suivants :

- une étude nationale américaine chez 1 418 patients surveillés par coloscopie totale à 3 ans ou 1 et 3 ans après polypectomie a montré que la fréquence de récurrence d'adénome était respectivement de 32 % et 42 % après polypectomie ( $p < 0,006$ ). Dans les 2 groupes la fréquence cumulée d'adénome avancé était identique et égale à 3,3 % à 3 ans (334). Par ailleurs, une étude prospective randomisée chez 673 patients a montré que la fréquence des adénomes avancés et des carcinomes après contrôle coloscopique à 4 ans était augmentée de façon non significative par rapport au groupe contrôlé à 2 et 4 ans. À 4 ans, la fréquence des adénomes avancés et des carcinomes était respectivement égale à 8,6 % et 5,2 % dans les 2 groupes (337) ;
- dans une étude sur les adénomes à faible risque (1 seul adénome tubuleux  $< 1$  cm) et les adénomes à fort risque (adénomes multiples ou  $> 1$  cm ou à contingent villositaire ou associés à un antécédent familial de CCR), les risques de récurrence après polypectomie étaient de 5 % et 10 % respectivement à 10 et 12 ans pour les adénomes à risque faible et à 0,5 et 6 ans pour les adénomes à fort risque (355) ;
- dans l'étude nationale américaine suivant des patients ayant bénéficié d'une polypectomie (364) (cf. plus haut), l'incidence cumulée d'adénome avancé était de 4 % à 3 et de 8 % à 6 ans après la polypectomie initiale. Si le nombre d'adénomes à la coloscopie initiale était  $\geq 3$ , le risque relatif d'adénome avancé était égal à 5,2 (IC 95 % = [2,5 - 10,6]). Si l'âge du diagnostic de l'adénome initial était  $> 60$  ans et associé à un antécédent familial de CCR, le risque relatif était égal à 4,3 (IC 95 % = [1,7 - 10,8]). Dans le groupe à faible risque défini par la présence initialement de moins de 2 adénomes diagnostiqués avant l'âge de 60 ans ou après 60 ans mais sans antécédent familial de CCR, la fréquence d'adénome avancé à 6 ans était de 4 % comparée à 20 % dans le groupe à haut risque, défini par la présence d'un nombre  $\geq 3$  adénomes ou d'un âge de survenue après 60 ans avec antécédent familial de CCR.

### **Arrêt de la surveillance**

Seules les recommandations de la BSG (16) ont abordé la question de l'arrêt de la surveillance et proposé de la stopper après 2 coloscopies totales normales observées chez des patients avec antécédent personnel d'adénomes à faible risque de récurrence.

Cette proposition repose sur les résultats d'une étude rétrospective chez 389 patients suivis jusqu'à 4 ans après chirurgie curative de CCR<sup>9</sup>. Dans cette étude la fréquence cumulée des adénomes était de 10 % à 1 an si la coloscopie précédente et initiale postopératoire était négative et de 40 % si celle-ci était positive, c'est-à-dire ayant mis en évidence la présence d'un polype néoplasique (290).

Une autre étude rétrospective (343) chez 204 patients suivis après polypectomie (médiane de suivi = 55 mois) a montré que la fréquence des adénomes à 3 ans était de 15 % si la coloscopie préalable (faite dans l'intervalle) était négative (c'est-à-dire ne détectant pas d'adénome colique) et de 40 % si la coloscopie était positive ( $p < 0,0001$ ). Cependant, les risques d'adénome de plus de 1 cm (RR = 1,1 ; IC 95 % = [0,5 - 5,7]) ou en nombre  $\geq 3$  (RR = 2,2 ; (IC 95 % = [0,8 - 5,5]) n'étaient pas significativement différents selon les résultats de la coloscopie antérieure.

Quant à l'âge limite au-delà duquel une surveillance endoscopique n'est pas légitime, Feingold et Forde (365) ont montré, chez 689 sujets asymptomatiques âgés de 60 à 65 ans et ayant eu une coloscopie totale de dépistage négative, que 23 % (13/56) des patients examinés par coloscopie totale après 65 ans présentaient encore des adénomes. Six de ces 13 patients avaient un antécédent familial de CCR, un seul de ces adénomes mesurait plus de 1 cm. Selon certains auteurs, un délai de 7 ans en moyenne (min-max = 4-14 ans) serait nécessaire pour le développement d'un CCR sur un petit adénome (366). Miller et Wayne proposent donc d'arrêter la surveillance des patients par coloscopie en l'absence de comorbidités associées lorsque l'espérance de vie est  $\leq 10$  ans, ce qui dans la population occidentale est atteint vers l'âge de 79 ans. En cas de polype à haut risque de type adénome avancé, une surveillance à 3 ans n'est pas envisageable si l'espérance de vie est  $\leq 5$  ans ce qui est atteint, dans la population occidentale, vers 90 ans en l'absence de comorbidités associées (367).

### **Recommandations sur la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs adénomes colorectaux, en dysplasie de bas grade (catégorie 3 de la classification de Vienne modifiée) et/ou avancés**

**Un adénome est par définition un état dysplasique. Un adénome en dysplasie de bas grade ou appelé « bénin » appartient à la catégorie 3 de la classification de Vienne.**

- **En cas de doute sur le caractère complet de l'exérèse endoscopique ou en cas de confirmation histologique du caractère incomplet de l'exérèse d'un adénome en dysplasie de bas grade (catégorie 3 de la classification de Vienne) ou d'un**

---

<sup>9</sup> Suivi par 1, 2, 3 ou 4 coloscopies séparées chacune de 13 à 15 mois chez respectivement 389, 259, 165 et 83 patients.

**adénome avancé de catégories 4.1 et 4.2 de la classification de Vienne, un contrôle coloscopique à 3 mois est recommandé (accord professionnel).**

- **En cas d'exérèse complète à la coloscopie, un contrôle est recommandé à 3 ans en cas :**
  - **d'adénome avancé (grade B) ;**  
**ou**
  - **d'un nombre d'adénomes  $\geq 3$  (grade B) ;**  
**ou**
  - **d'adénome chez un patient ayant un antécédent familial de cancer colorectal (grade B).**

**Si la coloscopie à 3 ans est normale, une coloscopie de contrôle à 5 ans est recommandée (grade C). Après 2 coloscopies de surveillance normales, séparées de 5 ans, une surveillance à 10 ans est recommandée (accord professionnel). Soit après T 0 (temps de l'exérèse), une surveillance à : T 3 (ans) puis T 8 (ans) puis T 13 (ans) puis T 23 (ans).**

- **Dans tous les autres cas (adénome non avancé, en nombre inférieur à 3 et en absence d'antécédent familial de cancer colorectal), un premier contrôle par coloscopie est recommandé à 5 ans (grade C). Après deux coloscopies de surveillance normales, séparées de 5 ans, une surveillance à 10 ans est recommandée (accord professionnel). Soit après T 0 (temps de l'exérèse), une surveillance à : T 5 (ans) puis T 10 (ans) puis T 20 (ans).**

### III.3.2. Cas des adénomes plans et des adénomes festonnés

Aucune recommandation pour la pratique clinique n'a abordé la question de la surveillance des adénomes plans ou festonnés.

#### — Adénomes plans

Les adénomes plans sont définis histologiquement par une épaisseur inférieure au double de celle de la muqueuse saine adjacente. En endoscopie, ils correspondent à une surélévation de la muqueuse d'une hauteur inférieure à l'épaisseur d'une pince à biopsie standard fermée (368).

D'après des études descriptives (séries de cas « occidentales ») (cf. *tableau 3*) (33-40) les adénomes plans sont observés chez 11 % à 49 % des patients porteurs d'adénome.

Des lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome intra-épithélial sont plus fréquemment observées dans les adénomes plans que dans les adénomes polypoïdes classiques. Ainsi, la fréquence des dysplasies de haut grade est plus élevée dans les adénomes plans que dans les adénomes polypoïdes classiques dans des études endoscopiques prospectives :

- 13 % *versus* 7 % (36) ;
- 4,5 % *versus* 0 % (38) ;
- 18 % *versus* 2 % (39) ;
- 18,5 % *versus* 9,5 % (369).

La fréquence de lésions dysplasiques de haut grade (catégories 4 et 5 de la classification de Vienne) dans les adénomes plans demeure corrélée à la taille et à l'aspect déprimé des adénomes :

- à la taille de l'adénome : 4 % *versus* 29 % dans les adénomes plans de moins et de plus de 10 mm respectivement (36) ;
- à leur aspect macroscopique : caractère déprimé de leur aspect, avec une fréquence respective de 13 % pour les adénomes plans de type IIa (plan surélevé) et de 34 % pour ceux de type IIc ou IIa + IIc (déprimé pur ou surélevé avec dépression) (39).

Il n'existe pas de données dans la littérature permettant de décrire l'histoire naturelle des adénomes plans basée sur un suivi longitudinal ou sur une surveillance endoscopique après mucosectomie des adénomes plans non transformés. Une seule étude, après un suivi moyen de 22 mois de 56 adénomes plans surélevés, a montré une augmentation de leur taille pour prendre un aspect polypoïde ou exophytique dans 39 % des cas et un aspect central déprimé dans 13 % des cas alors que 39 % demeureraient d'aspect inchangé (370). La croissance exophytique et polypoïde des adénomes plans serait liée à la durée de leur suivi puisque leur fréquence était de 29 % pour les adénomes plans suivis moins de 24 mois et de 61 % pour ceux suivis plus de 24 mois (370).

Pour les adénomes plans, le problème concerne essentiellement le caractère complet de leur exérèse. Après analyse histologique de la pièce et confirmation du caractère plan et non transformé (catégorie 3 de la classification de Vienne), les données de la littérature ne permettent pas de définir un rythme de surveillance particulier.

Le groupe de travail propose que la surveillance soit identique à celle des adénomes polypoïdes en fonction de leur degré de dysplasie.

— *Adénomes festonnés (serrated adenoma)*

Ce sont des adénomes qui tirent leur dénomination de leur aspect histologique festonné ou dentelé au niveau de la lumière des cryptes qui les constituent (368).

Dans 2 séries de 3 575 (371) et 4 338 patients (372) avec biopsie et/ou polypectomie, les adénomes festonnés représentaient 2,1 % et 2,4 % des adénomes. D'après les résultats de 2 séries de cas, la fréquence des dysplasies de haut grade était respectivement dans le groupe des adénomes festonnés et dans le groupe des adénomes « classiques » de : 2 % *versus* 18 % (371) et de 15 % *versus* 14 % (373). La fréquence des carcinomes était respectivement de 4 % dans les adénomes festonnés et de 10 % dans les adénomes classiques exophytiques (372).

L'absence de donnée dans la littérature ne permet pas de définir l'histoire naturelle des adénomes festonnés. Leur fréquence serait de 6 % à proximité ou sur les berges des adénocarcinomes, d'après les résultats d'une étude rétrospective portant sur 466 patients ayant eu un carcinome colique droit (374). Par ailleurs, la comparaison de 106 patients présentant un cancer du côlon droit sporadique mais avec instabilité des

microsatellites et précédé d'adénomes festonnés dont 91 sur le côlon droit (médiane du délai de survenue du carcinome = 6,5 ans ; min-max = 1,2-19,3 ans) à 106 patients présentant des polypes hyperplasiques « classiques » (recrutés entre 1984 et 1987 et vivant sans CCR en 01/2002 après un suivi médian de 16,5 ans ; min-max = 13,4-18,0 ans) montre que le délai de survenue du carcinome colique droit est inversement corrélé à la taille de l'adénome festonné (375).

Les données de la littérature ne permettent pas de définir un rythme de surveillance particulier.

### **Recommandations sur la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs adénomes colorectaux, plans et/ou festonnés**

- **La surveillance des adénomes plans et des adénomes festonnés ne diffère pas de celle des adénomes en dysplasie de bas grade ou des adénomes avancés (grade C), c'est-à-dire une coloscopie de contrôle à 3 ou 5 ans selon la taille, l'existence d'un contingent vilieux > 25 %, le degré de dysplasie, le nombre et la présence d'un antécédent familial de cancer colorectal (accord professionnel).**

#### III.3.3. Cas des polypes hyperplasiques

##### — *Facteurs de risque*

Les facteurs de risque de polype hyperplasique (PH) : régime pauvre en fibres, alimentation pauvre en calcium, alcoolisme, tabagisme et les facteurs protecteurs : prise d'AINS ou d'aspirine, sont similaires à ceux des adénomes (376).

##### — *Diagnostic des polypes hyperplasiques*

L'analyse pathologique de 51 PH du côlon proximal de plus de 5 mm (8,4 mm ; min-max = 5-20 mm) prélevés consécutivement chez 37 patients avec des sections multiples (tous les mm) permettait de retrouver des lésions de type adénome dans 4 % des cas (32).

La « concordance » du diagnostic anatomopathologique de PH a été évaluée sur un panel de 20 experts à partir de plusieurs coupes de différents types de polypes dont 2 étaient des PH. Elle était égale à 75 % (30/40 coupes). Dans les cas de discordance, le diagnostic d'adénome était porté dans 90 % des cas (377). D'après les résultats de 2 autres études, la concordance entre pathologistes pour le diagnostic de PH était de 82 % et 96 % avec un indice kappa de 0,85 et 0,67 (378,379). Cependant, dans ces 2 études l'entité « adénome festonné » n'était pas proposée alors que le diagnostic différentiel entre PH et adénome festonné est dans certains cas particulièrement difficile (371,380,381).

##### — *Localisation des polypes hyperplasiques*

L'attitude vis-à-vis des PH doit être discutée en fonction de leur localisation et du sexe.

En effet, si, comme les adénomes, les PH présentent une répartition préférentielle au niveau rectal (35 %) et sigmoïdien (25 %) (78,382), leur répartition sur le cadre colique varie en fonction du sexe :

- 1 %, 11 % et 80 % respectivement au niveau du côlon droit, du sigmoïde et du rectum chez les hommes ;
- 4 %, 16 % et 58 % respectivement chez les femmes.

La localisation proximale, distale ou rectosigmoïdienne des PH doit aussi être considérée car la fréquence d'anomalies moléculaires (instabilité des microsatellites), qui pourraient concourir à l'évolution dysplasique, est associée à des différences architecturales permettant de classer les PH du côlon proximal en adénomes festonnés.

— *Valeur pronostique des polypes hyperplasiques*

### **Association avec des lésions synchrones**

La présence de PH dans le rectosigmoïde n'est associée à un adénome de plus de 10 mm ou à un cancer colique proximal que dans 4 % à 5 % des cas. Il est inconstamment associé à un adénome avancé proximal (78). D'après Lieberman *et al.*, les études n'ayant pas mis en évidence de corrélation entre la présence de PH au niveau rectosigmoïdien et l'existence concomitante d'adénome avancé au niveau du côlon proximal ne se sont intéressées qu'aux PH du rectosigmoïde et/ou ne concernaient que des sujets de sexe masculin (61). Dans ces 2 études, un adénome avancé proximal était présent respectivement chez 4,0 % et 5,1 % des patients ayant un PH distal et chez 3,7 % et 1,5 % des patients sans aucune lésion distale.

Une méta-analyse à partir de 13 études publiées avant 2001 sur la fréquence des lésions néoplasiques proximales en fonction des résultats de la rectosigmoïdoscopie souple chez des sujets à risque moyen de CCR a montré que le risque d'adénome proximal ou d'adénome avancé proximal chez les sujets porteurs de PH distaux n'était pas augmenté et respectivement égal à 1,44 (IC 95 % = [0,79 - 2,62]) pour les adénomes proximaux et 1,63 (IC 95 % = [0,61 - 4,33]) pour les adénomes avancés proximaux (73).

### **Association avec des lésions métachrones**

Trois études rétrospectives ont été identifiées sur ce thème :

- une étude chez des patients porteurs de PH (n = 56), d'adénomes (n = 90) et indemnes d'adénomes (n = 90) ne présentant pas d'autres facteurs de risque personnel ou familial de CCR a montré que le risque ultérieur d'adénome était multiplié par 2,4 après un suivi moyen de 58 mois et un nombre comparable de contrôles endoscopiques ( $m \pm sd = 2,7 \pm 1,8$  ;  $1,7 \pm 0,9$  et  $2,1 \pm 1,2$ ). Chez ces patients la fréquence cumulée d'adénome était respectivement égale à 32 %, 42 % et 13 % ( $p < 0,01$ ) dont respectivement 5/18, 9/38 et 5/12 répondaient à la définition d'adénome avancé (383) ;
- 42 patients ayant des PH ont été comparés à 362 contrôles sans lésion lors de leur première coloscopie. La présence de PH était un facteur prédictif d'adénome lors des coloscopies ultérieures après un suivi médian de 4,3 ans (min-max = 0-8 ans) : 42 % *versus* 21 %. La présence de PH était associée à un risque brut d'adénome ultérieur de 2,0 (IC 95 % = [1,2 - 3,4]) (384) ;

- chez 299 sujets ayant soit des antécédents familiaux de cancer type HNPCC (n = 108), soit 3 CCR dans la famille sans preuve biologique d'HNPCC (n = 127), soit 2 CCR chez les apparentés sans HPNCC (n = 64), la prévalence des PH augmentait avec l'âge, quel que soit l'antécédent familial. Le nombre d'adénomes était corrélé au nombre de PH dans cette étude mais la fréquence des adénomes au cours du suivi n'était pas différente chez les patients avec ou sans PH lors de la première coloscopie (17 % *versus* 14 %) et l'analyse multivariée ne retenait pas le nombre ou la présence de PH comme facteur associé à la présence ultérieure d'adénomes (385).

Une étude prospective chez 158 patients à risque moyen de CCR dont 27 présentaient initialement des PH ne retrouvait pas d'association entre PH et survenue ultérieure d'adénomes : 28 % et 22 % des patients avec ou sans PH avaient un adénome lors du contrôle par coloscopie réalisé en moyenne au 66<sup>e</sup> mois (min-max = 47-82 mois) (386).

— *Cas particuliers : le syndrome de polypose hyperplasique, mixte ou festonnée*

Les PH peuvent s'intégrer dans un cadre particulier, le syndrome de polypose hyperplasique, qui est défini par la présence (387) :

- d'au moins 5 PH en situation proximale dont 2 de plus de 10 mm ;  
ou
- quel que soit leur nombre, la présence de plusieurs PH de siège proximal chez un patient avec un antécédent familial au 1<sup>er</sup> degré de polypose hyperplasique ;  
ou
- la présence de plus de 30 PH quelle que soit leur taille siégeant sur l'ensemble du côlon.

La polypose hyperplasique est rare (0,002 % des 12 000 coloscopies consécutives réalisées entre 1984 et 2000) (388).

À partir d'une étude de dépistage (n = 40 674) du CCR par rectosigmoidoscopie souple une série de 12 cas de polypose hyperplasique a été identifiée soit une prévalence de 1/3 000. Dans cette étude il existait un risque élevé de carcinome associé chez les patients ayant une polypose hyperplasique (OR = 29 ; IC 95 % = [4 - 27]) ou des adénomes (OR = 5 ; IC 95 % = [2 - 16]) (389).

Trois études rapportant 12 cas (387), 6 cas (390) et 10 cas (391) de polypose hyperplasique montrent que des polypes de type adénome classique, dentelé ou mixte accompagnaient les PH dans 75 % des cas. De plus, 13 de ces 28 cas présentaient un adénocarcinome colique synchrone ou métachrone. Dans ce contexte, la présence d'adénomes ou de polypes mixtes n'est pas prédictive de la présence d'un adénocarcinome bien que le pourcentage d'adénomes chez les patients avec adénocarcinome soit de 30 % alors qu'il n'est que de 10 % chez ceux n'en présentant pas (387). La taille des PH n'est pas prédictive de la présence d'un adénocarcinome synchrone ou métachrone. Cependant, dans leur forme solitaire, les PH « géants » comportent plus fréquemment une composante adénomateuse (392,393). La possibilité d'une polypose adénomateuse festonnée a été également décrite (394) et dans cette série de 6 patients, 4 présentaient un adénocarcinome synchrone ou métachrone sans que le nombre de polypes ou la taille des adénomes festonnés ainsi que leur siège soient prédictifs de cette association.

La polypose hyperplasique doit être différenciée de la polypose mixte individualisée récemment dans sa forme héréditaire (395). D'après les résultats d'une étude, les patients atteints de polypose mixte présentaient moins de 15 polypes dont l'histologie révélait des polypes hyperplasiques et mixtes avec contingent adénomateux. Dans la première famille atteinte, 42 des 74 sujets sur 4 générations ont développé des adénomes ou CCR (395) : 159 polypes (101 tubuleux, 7 villos, 25 hyperplasiques, 1 adénome plan et 25 juvéniles) ont été identifiés parmi les 23 patients explorés pour des symptômes survenant à l'âge médian de 40 ans (23-65 ans). Sa transmission autosomique dominante a été confirmée dans l'étude de 37 membres d'une famille atteinte (396) ; dans cette étude 17 des 37 apparentés étaient atteints par la polypose mixte avec un diagnostic de polypose entre 10 et 47 ans et 4 CCR entre 40 et 65 ans. La forme héréditaire est rapportée à une mutation siégeant sur le bras long du chromosome 15 et comporte 1 à 23 polypes par patient alors que dans les rares formes sporadiques décrites le nombre de polypes n'apparaît pas différent et respectivement égal à 10 (397) et 26 (398). Cette entité doit être séparée de la polypose hyperplasique ou à adénome festonné dans laquelle des polypes mixtes à double contingent sont rarement (5 %) mis en évidence alors qu'ils sont plus fréquents chez les patients atteints de polypose hyperplasique (58 % - 7/12) (387). Elle doit aussi être distinguée de la polypose hyperplasique et adénomateuse comportant les 2 types de polypes mais sans double contingent (390). Dans cette dernière entité 1 seul des 6 patients présentait un antécédent familial chez sa mère tous les patients présentant 50 à 100 polypes dont 2, 3, 4, 4, 7 et 26 étaient des adénomes purs répartis sur l'ensemble du côlon ; 3 des patients présentaient également un carcinome invasif du côlon proximal.

Concernant les entités rares comme la polypose hyperplasique ou la polypose festonnée, leur identification récente ne permet pas actuellement de codifier leur surveillance.

### **Recommandations sur la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs polypes colorectaux hyperplasiques**

- **Après exérèse de polypes hyperplasiques, une surveillance par coloscopie totale à 5 ans est recommandée (accord professionnel), quand ils sont :**
  - **de grande taille ( $\geq 1$  cm) (grade C) ;**  
ou
  - **multiples ( $n \geq 5$ ) et de siège colique (grade C) ;**  
ou
  - **siégeant sur le côlon proximal dans un contexte d'antécédent familial de polypose hyperplasique (grade C).**
  
- **Lorsque la coloscopie à 5 ans est normale, une surveillance 10 ans plus tard est recommandée en l'absence d'antécédents familiaux de polypose hyperplasique (accord professionnel).**  
*Soit après T 0 (temps de l'exérèse), une surveillance à T 5 (ans) puis T 15 (ans).*

**En présence d'antécédents familiaux de polypose hyperplasique, les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de recommander un rythme de surveillance particulier.**

- **La surveillance des polypes hyperplasiques rectosigmoïdiens de petite taille n'est pas recommandée (accord professionnel).**

### III.3.4. Cas des adénomes transformés

#### — *Définitions et synthèse des recommandations existantes*

Les recommandations de 1996 (1) (cf. *tableau 18*) proposaient en présence d'une dysplasie de haut grade une surveillance endoscopique à 3 ans comme pour les adénomes non transformés si l'intégralité du polype avait été histologiquement examinée et donc enlevée.

La conférence de consensus sur le CCR en 1998 (2) a proposé une classification des adénomes transformés en 3 stades :

- dysplasie de haut grade ;
- carcinome intramuqueux ;
- carcinome invasif c'est-à-dire dépassant la musculaire muqueuse.

L'examen histologique prend toute son importance puisqu'en cas de lésion transformée intramuqueuse si l'exérèse d'un adénome pédiculé ou sessile a été réalisée en une seule pièce, un contrôle coloscopique à 3 ans est proposé comme pour les adénomes non transformés. Lorsque la transformation franchit la musculaire muqueuse (adénome transformé invasif) et que les critères de sécurité sont tous présents<sup>10</sup>, un premier contrôle coloscopique à 3 mois est proposé.

Les recommandations américaines en 2000 ont repris la même classification en lésions invasives ou non. Les 4 critères de sécurité<sup>15</sup> ont également été adoptés. La seule différence réside dans le délai du contrôle coloscopique en cas de carcinome invasif avec les 4 critères de sécurité présents. Le contrôle est préconisé à 3 mois pour les lésions sessiles et à 3 ans pour les adénomes pédiculés présentant des lésions de carcinome invasif avec les 4 critères de sécurité présents. La conférence de consensus française de 1998 (2) proposait, dans tous les cas, un premier contrôle par coloscopie à 3 mois.

#### — *Discussion*

D'après une revue non explicite (méthodologique non décrite) de la littérature, la fréquence des lésions carcinomateuses résiduelles ou métastatiques dans les adénomes pédiculés ou sessiles lorsqu'un des 4 critères de sécurité est absent est de l'ordre de 10 % (399).

La généralisation en France du contrôle coloscopique à 3 mois pour les adénomes transformés présentant des lésions invasives et les 4 critères de sécurité est motivée par la nécessité d'obtenir la certitude d'une exérèse complète qui est plus difficile à affirmer lors de la polypectomie pour les lésions sessiles que pour les lésions pédiculées. Pour le groupe de travail, il est important de rappeler la nécessité d'un

---

<sup>10</sup> Les 4 critères de sécurité sont : absence de foyer peu différencié ou mucineux, absence d'embolie lymphatique, absence d'envahissement veineux, marge d'exérèse > 1 mm.

examen anatomopathologique précis permettant de différencier les adénomes transformés lorsqu'ils sont d'aspect sessile des adénomes plans et plus particulièrement des adénocarcinomes plans. En effet, les lésions invasives planes pT1, bien qu'elles aient une taille en moyenne inférieure aux lésions polypoïdes (1,3 cm *versus* 2,1 cm), envahissent deux fois plus souvent la partie profonde de la sous-muqueuse et génèrent trois fois plus souvent des embolies lymphatiques ou ganglionnaires. D'après les résultats de 2 études, dans les adénomes plans (n = 39 et n = 29) *versus* les adénomes classiques (n = 19 et n = 56), un envahissement sous-muqueux était décrit dans 67 % *versus* 32 % des cas (400) et 41 % *versus* 9 % des cas (401). Par ailleurs, une atteinte lymphatique ou ganglionnaire était décrite dans respectivement 41 % *versus* 16 % des cas (400) et 13 % *versus* 5 % des cas (401). Dans les lésions planes transformées il n'y a pas de taille en deçà de laquelle il n'existe pas d'envahissement de la sous-muqueuse : 30 % à 40 % des adénocarcinomes plans de moins de 10 mm de diamètre infiltrant la sous-muqueuse et 17 % de ceux infiltrant la sous-muqueuse mesurent moins de 5 mm (402-404).

**Recommandations sur la surveillance des sujets après exérèse d'un ou plusieurs adénomes colorectaux transformés (catégories 4.3, 4.4 et 5 de la classification de Vienne modifiée)**

**Un adénome dit « transformé » est un adénome présentant un foyer localisé ou étendu d'adénocarcinome superficiel, quelles que soient l'étendue et la profondeur d'infiltration. Il appartient aux catégories 4.3, 4.4 et 5 de la classification de Vienne modifiée.**

**Cette classification permet de distinguer clairement les adénocarcinomes superficiels sans risque d'envahissement lymphatique (catégories 4.3 et 4.4 ou pTis de l'OMS) et les adénocarcinomes avec risque d'envahissement ganglionnaire (catégorie 5 ou pT1 de l'OMS).**

- **Après exérèse endoscopique en une seule pièce d'un adénome transformé de catégorie 4, si la résection complète est confirmée histologiquement, un contrôle endoscopique à 3 ans est recommandé (grade C).**
  
- **Après exérèse endoscopique d'un adénome transformé, un contrôle endoscopique précoce à 3 mois, puis à 3 ans, est recommandé :**
  - **en cas de néoplasie de catégorie 4 (soit pTis de la classification OMS) quand il existe un doute sur le caractère complet de la résection (accord professionnel) ;**
  - ou**
  - **en cas de néoplasie de catégorie 5 (carcinome infiltrant la sous-muqueuse, pT1 de la classification OMS) pour lequel une colectomie complémentaire n'a pas été décidée (accord professionnel).**

**Tableau 18.** Recommandations pour la prise en charge des patients avec adénome rectocolique transformé en dehors des sujets à risque très élevé (PAF, HNPCC) ou élevé (antécédent familial personnel de cancer colique) de cancer colorectal.

Auteurs, année (référence)	Antécédent personnel	Critères	Prise en charge
<b>Andem</b> , 1996 (1)	Dysplasie de haut grade	Examen histologique de l'intégralité du polype	Idem polype bénin
<b>Hoff et al.</b> , 1996 (6)	Pédiculé exérèse en une seule pièce à l'anse et 3 critères présents	Lésion bien ou moyennement différenciée Marge de résection saine Emboles lymphatiques absents	Coloscopie ≤ 12 mois
<b>AGA</b> , 1997 (10)	Carcinome invasif	Définition ?	Coloscopie à intervalle court jugé par clinicien
<b>SFNGE</b> , 1998 (2)	Intramuqueux (< muscul muqueuse) et exérèse endoscopique complète Invasif (< musculuse) et exérèse endoscopique complète	Pédiculé ou sessile exérèse en 1 pièce  Exérèse et examen histologique complet Lésion bien ou moyennement différenciée (grade 1 ou 2) Emboles lymphatiques absents Marge sécurité > 1 mm	Coloscopie à 3 ans  Coloscopie à 3 mois et 3 ans
	Invasif et ≥ 1 des 4 critères absent ou adénome plan invasif		Colectomie segmentaire
<b>ACG</b> , 2000 (4)	Invasif (mais < musculuse) - pédiculé et 4 critères présents - sessile et 4 critères présents	Exérèse et examen histologique complet (profondeur, grade, exérèse complète) Lésion bien ou moyennement différenciée Emboles lymphatiques et vasculaires absents	Idem polype bénin Coloscopie à 3 mois
	Pédiculé ou sessile et ≥ 1 des 4 critères absent	Marge et exérèse non envahie Identiques aux critères précédents	Colectomie segmentaire car résidus 8,5 % à 14 % et mortalité chirurgicale de 0,2 % à 5 %
<b>SSAT</b> , 1999 (9)	Pédiculé et invasif - et 4 critères présents - ≥ 1 des 4 critères absent		Coloscopie à 3 mois Colectomie segmentaire

AGA : *American Gastroenterological Association* ; ACG : *American College of Gastroenterology* ; SSAT : *Society for Surgery of the Alimentary tract* ; SFNGE : Société nationale française de gastro-entérologie.

## IV. PROPOSITIONS D' ACTIONS FUTURES

### 1. Améliorer et évaluer la diffusion des recommandations

L'existence d'une stratégie ou d'un programme de diffusion de recommandations influence l'adéquation des pratiques aux recommandations publiées.

Dans une étude australienne réalisée sur une période de 16 mois entre 2000 et 2001, chez 340 patients asymptomatiques présentant un antécédent familial de cancer colorectal, 47 % répondaient aux critères nécessaires pour bénéficier du contrôle par coloscopie totale (405). Il y avait adéquation de l'indication de la coloscopie aux recommandations pour 75 % et 45 % des patients adressés respectivement par un médecin spécialiste et un médecin généraliste. Un adénome colorectal était mis en évidence chez 21 % des patients en adéquation avec les recommandations publiées et chez 15 % des patients qui ne l'étaient pas (6 % *versus* 3 % pour les adénomes avancés).

Une autre étude « avant-après », portant sur l'évaluation de la mise en œuvre d'un programme de diffusion des recommandations pour la surveillance des patients avec antécédent personnel de polypectomie ou familial de cancer colorectal (406), a montré que le pourcentage d'indications en adéquation aux recommandations passait de :

- 38 % avant et 96 % après diffusion des recommandations pour l'utilisation de la coloscopie en cas d'antécédent de polypectomie ;
- et de 62 % à 96 % en cas d'antécédent familial de cancer colorectal.

La mise en œuvre d'un programme de diffusion pourrait probablement faciliter l'évaluation ultérieure de ces recommandations et permettre de juger du caractère approprié, inapproprié voire inutile de celles-ci.

### 2. Élaboration de recommandations spécifiques sur le dépistage endoscopique individuel

Cette actualisation de la RPC endoscopie digestive basse s'est focalisée sur les indications en dehors du dépistage en population. Celui-ci est actuellement mis en œuvre dans 22 départements français par la recherche d'un saignement occulte dans les selles. Il s'agit de la seule stratégie qui a actuellement démontré par des études contrôlées et randomisées une diminution de la mortalité par cancer colorectal. Les autres méthodes de dépistage, en particulier l'endoscopie, n'ont été évaluées que dans des études cas-témoins. Cependant, dans d'autres pays européens ou nord-américains, le dépistage en population est basé sur différentes méthodes laissées au libre choix des praticiens et des patients : rectosigmoïdoscopie souple ou coloscopie totale à un âge et à un rythme spécifiques. La question du dépistage individuel ne se pose pas dans ces pays alors qu'en France, les gastro-entérologues et les médecins généralistes sont quotidiennement confrontés à cette question.

Les praticiens français se trouvent dans une situation complexe :

- s'ils exercent dans un département où il n'y a pas de dépistage organisé du cancer colorectal : soit, lors de la consultation, ils proposent à leurs patients la réalisation de tests Hémoccult à titre individuel (avec toutes

les réserves exprimées lors de la conférence de consensus de 1998 sur le dépistage du cancer colorectal), soit ils proposent un dépistage individuel endoscopique même si le patient ne répond pas aux critères d'entrée dans la catégorie des sujets à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal, soit ils attendent l'apparition de symptômes ;

- s'ils exercent dans un département où il y a une stratégie de dépistage organisé par la recherche de sang dans les selles, ils doivent inciter leurs patients à y recourir. Il convient toutefois de remarquer que la recherche de saignement occulte dans les selles n'a fait la preuve de son efficacité que dans des études en population. Sa sensibilité égale à 24 % ne permet pas de l'utiliser à l'échelon individuel (407). Ils peuvent aussi décider, lors du colloque singulier avec leur patient, d'un dépistage individuel endoscopique même si le patient ne répond pas aux critères d'entrée dans la catégorie des sujets à risque élevé ou très élevé de cancer colorectal. Il apparaît nécessaire d'éclaircir cette situation.

Des essais randomisés contrôlés britanniques, italiens et américains comparant le dépistage par examen endoscopique au non-dépistage sont en cours pour évaluer la diminution de la mortalité par CCR avec cette stratégie. Une évaluation médico-économique des différentes stratégies de dépistage en déterminant les ratios coût-efficacité au niveau national s'avérerait également utile dans ce contexte.

---

## ANNEXE

---

### GLOSSAIRE – Définitions

**Néoplasie** : tissu néoformé

- soit tumeur :
  - . bénigne (ex. : *adénome*)
  - . maligne (ex. : *adénocarcinome*)
- soit néoplasie intra-épithéliale : de bas grade ou de haut grade (synonymes : dysplasie de bas grade ou de haut grade)

**Adénome** = dysplasie = néoplasie intra-épithéliale : tumeur bénigne glandulaire correspondant à un foyer circonscrit de dysplasie. Un adénome peut être une dysplasie de bas grade ou de haut grade.

**Adénome plan** :

adénome dont l'épaisseur ne dépasse pas le double de celle de la muqueuse saine adjacente (définition microscopique). Ils correspondent à une surélévation de la muqueuse d'une hauteur inférieure à l'épaisseur d'une pince à biopsie standard fermée (définition macroscopique).

**Adénome festonné** :

adénome se caractérisant par un aspect festonné des glandes rappelant le polype hyperplasique (définition microscopique). Comme tout adénome, il est au minimum en dysplasie de bas grade.

**Côlon distal** :

partie du côlon la plus proche de l'extrémité rectale.

**Côlon proximal** :

partie du côlon la plus proche de l'extrémité cæcale.

**DALM (*dysplasia-associated lesion or mass*)** :

les DALM se présentent comme des plaques irrégulières, des masses en relief, de larges lésions polypoïdes sessiles à large base d'implantation. Elles sont presque constamment associées à des lésions de dysplasie en muqueuse plate.

Il s'agit de lésions de dysplasie de haut grade développées sur MICI, comportant fréquemment des foyers d'adénocarcinome au moins intramuqueux.

Les lésions de DALM de type *adenoma like* doivent être distinguées des adénomes sporadiques qui peuvent survenir de façon fortuite au cours des MICI sur un ensemble de critères dont aucun n'est absolument spécifique.

**HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) :**

le syndrome du cancer colorectal héréditaire sans polypose ou HNPCC est la nouvelle dénomination du syndrome de Lynch.

Ce syndrome HNPCC est défini par l'atteinte de 3 membres de la même famille d'un cancer associé au syndrome HNPCC (cancer colorectal, de l'endomètre, du grêle, de l'uretère, du rein ou des voies excréto-urinaires) et tous les critères suivants :

- 1 des sujets est uni aux 2 autres par un lien de parenté au 1<sup>er</sup> degré ;
- au moins 2 générations successives sont atteintes ;
- au moins 1 des sujets a eu un CCR avant l'âge de 50 ans ;
- la PAF est exclue en cas de CCR ;
- le diagnostic de CCR repose sur un examen anatomique et pathologique.

**PAF (polypose adénomateuse familiale) :**

la polypose adénomateuse familiale est une maladie autosomique dominante à forte pénétrance liée à une mutation du gène APC situé sur le bras long du chromosome 5. Elle est caractérisée par la présence de plus de 100 adénomes localisés au niveau du côlon ou du rectum.

**PAF atténuée (polypose adénomateuse familiale atténuée) :**

la polypose adénomateuse familiale dite « atténuée » est définie par un nombre moindre de polypes (20 à 100) avec une tendance à une localisation colique droite. Ce syndrome est un cas particulier de la PAF du fait du siège de l'anomalie moléculaire (entre les codons 1290-1330) sur le gène en cause (APC).

**Peutz- Jeghers (le syndrome de Peutz-Jeghers) :**

il s'agit d'un syndrome héréditaire autosomique dominant à forte pénétrance défini par la présence de polypes hamartomateux de l'intestin grêle, du côlon et du rectum associés à une pigmentation mucocutanée et par l'anomalie moléculaire STK11 localisée sur le chromosome 19q13.

**Polypose hyperplasique (le syndrome de polypose hyperplasique) :**

ce syndrome de polypose hyperplasique est défini par la présence :

- d'au moins 5 polypes hyperplasiques (PH) en situation proximale dont 2 de plus de 10 mm ;
- ou
- quel que soit leur nombre, la présence de plusieurs polypes hyperplasiques de siège proximal chez un patient avec un antécédent au 1<sup>er</sup> degré de polypose hyperplasique ;
- ou
- la présence de plus de 30 polypes hyperplasiques quelle que soit leur taille siégeant sur l'ensemble du côlon.

**Polypose juvénile :**

la polypose juvénile est définie par la présence de multiples polypes hamartomateux typiques du côlon et du rectum débutant dans l'enfance associée à une augmentation du risque de CCR et dans 50 % des cas à une mutation du gène SMAD4. Le nombre de polypes permettant d'isoler la polypose juvénile du polype juvénile sporadique est de 3.

**Classification de Vienne modifiée des néoplasies intra-épithéliales et des cancers superficiels du tractus digestif (Dixon MF, Gut 2002, 51 : 130-131)**

	OMS (2000)
<b>Catégorie 1</b> : pas de néoplasie	
<b>Catégorie 2</b> : indéfini pour néoplasie	
<b>Catégorie 3</b> : néoplasie bas grade	
<b>Catégorie 4</b> : néoplasie haut grade	
4.1 - dysplasie haut grade	
4.2 - cancer <i>in situ</i> (non invasif)	pTis
4.3 - suspect d'être invasif	
4.4 - cancer intramuqueux	
<b>Catégorie 5</b> : cancer infiltrant la sous-muqueuse	pT1

Néoplasies = adénomes et adénocarcinomes

La classification de Vienne dite modifiée (2002) diffère de la classification de Vienne originelle (2000) par la catégorie de néoplasie 4.4 (appelée 5.1 dans la classification de Vienne initiale).

Elle permet de distinguer clairement les adénocarcinomes superficiels sans risque d'envahissement lymphatique (catégories 4.3 et 4.4 ou pTis de l'OMS) et les adénocarcinomes avec risque d'envahissement ganglionnaire (catégorie 5 ou pT1 de l'OMS).

Dans la classification de Vienne, on individualise un stade intramuqueux du cancer qui correspond à une invasion du chorion muqueux, sans risque d'envahissement lymphatique (absence de réseaux lymphatiques dans la muqueuse).

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

1. Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale. Endoscopies digestives basses. Recommandations et références médicales. *Gastroentérol Clin Biol* 1996;20:881-96.
2. Société nationale française de gastro-entérologie, Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. Prévention, dépistage et prise en charge des cancers du côlon. Conférence de consensus, Forum Rive-Gauche Paris, jeudi 29 et vendredi 30 janvier 1998 <[http://www.sfed.org/pdf/Prevent\\_depist\\_char\\_g\\_kcolon.pdf](http://www.sfed.org/pdf/Prevent_depist_char_g_kcolon.pdf)> [consulté le 5-5-2004].
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Guide d'analyse de la littérature et gradation des recommandations. Paris: Anaes; 2000.
4. American College of Gastroenterology. Bond JH. Polyp guideline: diagnosis, treatment, and surveillance for patients with colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 2000;95(11):3053-63.
5. American College of Gastroenterology. Rex DK, Johnson DA, Lieberman DA, Burt RW, Sonnenberg A. Colorectal cancer prevention 2000: screening recommendations of the American College of Gastroenterology. *American College of Gastroenterology. Am J Gastroenterol* 2000;95(4):868-77.
6. Hoff G, Sauar J, Hofstad B, Vatn M. The Norwegian guidelines for surveillance after polypectomy: 10-year intervals. *Scand J Gastroenterol* 1996;31(9):834-6.
7. Winawer S, Fletcher R, Rex D, Bond J, Burt R, Ferrucci J. Colorectal cancer screening and surveillance: clinical guidelines and rationale-update based on new evidence. *Gastroenterology* 2003;124(2):544-60.
8. Smith RA, von Eschenbach AC, Wender R, Levin B, Byers T, Rothenberger D *et al.* American Cancer Society guidelines for the early detection of cancer: update of early detection guidelines for prostate, colorectal, and endometrial cancers. Also: update 2001: testing for early lung cancer detection. *Cancer J Clin* 2001;51(1):38-75.
9. Society for Surgery of the Alimentary tract. Management of colonic polyps and adenomas. *J Gastrointest Surg* 1999;3(2):220-2.
10. Winawer SJ, Fletcher RH, Miller L, Godlee F, Stolar MH, Mulrow CD *et al.* Colorectal cancer screening: clinical guidelines and rationale. *Gastroenterology* 1997;112(2):594-642.
11. Vader JP, Froehlich F, Dubois RW, Beglinger C, Wietlisbach V, Pittet V *et al.* European Panel on the Appropriateness of Gastrointestinal Endoscopy (EPAGE): conclusion and WWW site. *Endoscopy* 1999;31(8):687-94.
12. de Bosset V, Gonvers JJ, Vader JP, Dubois RW, Burnand B, Froehlich F. 9. Appropriateness of colonoscopy: lower abdominal pain or constipation. *Endoscopy* 1999;31(8):637-40.
13. Gonvers JJ, Bochud M, Burnand B, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP. 10. Appropriateness of colonoscopy: diarrhea. *Endoscopy* 1999;31(8):641-6.
14. Froehlich F, Larequi-Lauber T, Gonvers JJ, Dubois RW, Burnand B, Vader JP. 11. Appropriateness of colonoscopy: inflammatory bowel disease. *Endoscopy* 1999;31(8):647-53.
15. Bochud M, Burnand B, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Gonvers JJ. 12. Appropriateness of colonoscopy: surveillance after polypectomy. *Endoscopy* 1999;31(8):654-63.
16. British Society of Gastroenterology, Association of Coloproctology of Great Britain and Ireland. Cairns S, Scholefield JH. Guidelines for colorectal cancer screening in high risk groups. *Gut* 2002;51(Suppl 5):V1-28.
17. Rex DK, Cutler CS, Lemmel GT, Rahmani EY, Clark DW, Helper DJ *et al.* Colonoscopic miss rates of adenomas determined by back-to-back colonoscopies. *Gastroenterology* 1997;112(1):24-8.
18. Kronborg O, Hage E, Deichgraeber E. The clean colon. A prospective, partly randomized study of the effectiveness of repeated examination of the colon after polypectomy and radical surgery for cancer. *Scand J Gastroenterol* 1981;16(7):879-84.

19. Hoff G, Vatn M. Epidemiology of polyps in the rectum and sigmoid colon. Endoscopic evaluation of size and localization of polyps. *Scand J Gastroenterol* 1985;20(3):356-60.
20. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Mcgee D, Garewal H. Prospective study of the frequency and size distribution of polyps missed by colonoscopy. *J Natl Cancer Inst* 1990;82(22):1769-72.
21. Rex DK, Lehman GA, Ulbright TM, Smith JJ, Hawes RH. The yield of a second screening flexible sigmoidoscopy in average-risk persons after one negative examination. *Gastroenterology* 1994;106(3):593-5.
22. Neugut AI, Jacobson JS, Ahsan H, Santos J, Garbowski GC, Forde KA *et al.* Incidence and recurrence rates of colorectal adenomas: a prospective study. *Gastroenterology* 1995;108(2):402-8.
23. Schoenfeld P, Lipscomb S, Crook J, Dominguez J, Butler J, Holmes L *et al.* Accuracy of polyp detection by gastroenterologists and nurse endoscopists during flexible sigmoidoscopy: a randomized trial. *Gastroenterology* 1999;117(2):312-8.
24. Bensen S, Mott LA, Dain B, Rothstein R, Baron J. The colonoscopic miss rate and true one-year recurrence of colorectal neoplastic polyps. Polyp Prevention Study Group. *Am J Gastroenterol* 1999;94(1):194-9.
25. Schoen RE, Pinsky PF, Weissfeld JL, Bresalier RS, Church T, Prorok P *et al.* Results of repeat sigmoidoscopy 3 years after a negative examination. *JAMA* 2003;290(1):41-8.
26. Araujo SE, Habr-Gama A, Nahas SC, Atui FC, Marques CF, Esteves FP. Colonoscopic miss rates of flat and polypoid colorectal lesions determined by magnifying colonoscopy [abstract]. *Dis Colon Rectum* 2003;A52.
27. Ee HC, Semmens JB, Hoffman NE. Complete colonoscopy rarely misses cancer. *Gastrointest Endosc* 2002;55(2):167-71.
28. Rex DK, Bond JH, Winawer S, Levin TR, Burt RW, Johnson DA *et al.* 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(6):1296-308.
29. Atkin WS. Abstract 347. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A-65.
30. Rex DK. Colonoscopic withdrawal technique is associated with adenoma miss rates. *Gastrointest Endosc* 2000;51(1):33-6.
31. Rex DK. Still photography versus videotaping for documentation of cecal intubation: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 2000;51(4 Pt 1):451-9.
32. Rex DK, Ulbright TM. Step section histology of proximal colon polyps that appear hyperplastic by endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1530-4.
33. Lanspa SJ, Rouse J, Smyrk T, Watson P, Jenkins JX, Lynch HT. Epidemiologic characteristics of the flat adenoma of Muto. A prospective study. *Dis Colon Rectum* 1992;35(6):543-6.
34. Jaramillo E, Watanabe M, Slezak P, Rubio C. Flat neoplastic lesions of the colon and rectum detected by high-resolution video endoscopy and chromoscopy. *Gastrointest Endosc* 1995;42(2):114-22.
35. Hart AR, Kudo S, Mackay EH, Mayberry JF, Atkin WS. Flat adenomas exist in asymptomatic people: important implications for colorectal cancer screening programmes. *Gut* 1998;43(2):229-31.
36. Rembacken BJ, Fujii T, Cairns A, Dixon MF, Yoshida S, Chalmers DM *et al.* Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in the UK. *Lancet* 2000;355(9211):1211-4.
37. Kiesslich R, von Bergh M, Hahn M, Hermann G, Jung M. Chromoendoscopy with indigocarmine improves the detection of adenomatous and nonadenomatous lesions in the colon. *Endoscopy* 2001;33(12):1001-6.
38. Saïtoh Y, Waxman I, West AB, Popnikolov NK, Gatalica Z, Watari J *et al.* Prevalence and distinctive biologic features of flat colorectal adenomas in a North American population. *Gastroenterology* 2001;120(7):1657-65.
39. Tsuda S, Veress B, Tóth E, Fork FT. Flat and depressed colorectal tumours in a southern Swedish population: a prospective chromoendoscopic and histopathological study. *Gut* 2002;51(4):550-5.

40. Samalin E, Diebold MD, Merle C, Yaziji N, Bouché O, Higuero T *et al.* Prevalence of colonic flat neoplasia in a french series [abstract]. *Gastroenterology* 2002;122:A 590.
41. Hurlstone DP, Fujii T, Lobo AJ. Early detection of colorectal cancer using high-magnification chromoscopic colonoscopy. *Br J Surg* 2002;89(3):272-82.
42. Fujii T, Hasegawa RT, Saitoh Y, Fleischer D, Saito Y, Sano Y *et al.* Chromoscopy during colonoscopy. *Endoscopy* 2001;33(12):1036-41.
43. Lecomte T, Laurent-Puig P, Landi B, Bloch F, Marteau P, Barbier JP *et al.* Intérêt de la coloscopie à haute définition avec chromoendoscopie dans le syndrome HNPCC [abstract]. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(HS1):A 4.
44. Brooker JC, Saunders BP, Shah SG, Thapar CJ, Thomas HJ, Atkin WS *et al.* Total colonic dye-spray increases the detection of diminutive adenomas during routine colonoscopy: a randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2002;56(3):333-8.
45. Kiesslich R, Ohlerth C, Graebner H, Machate M, Thanka Nadar BJ, Hahn M *et al.* Early detection of colorectal adenoma and early cancer, benefit of chromo, magnification or conventional colonoscopy? A multicenter prospective trial [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2002;55(5):AB 90.
46. Lee JH, Kim JW, Cho YK, Sohn CI, Jeon WK, Kim BI *et al.* Detection of colorectal adenomas by routine chromoendoscopy with indigocarmine. *Am J Gastroenterol* 2003;98(6):1284-8.
47. Axelrad AM, Fleischer DE, Geller AJ, Nguyen CC, Lewis JH, Al-Kawas FH *et al.* High-resolution chromoendoscopy for the diagnosis of diminutive colon polyps: implications for colon cancer screening. *Gastroenterology* 1996;110(4):1253-8.
48. Kato S, Fujii T, Koba I, Sano Y, Fu KI, Parra-Blanco A *et al.* Assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy* 2001;33(4):306-10.
49. Tanaka S, Haruma K, Ito M, Nagata S, Oh-e H, Hirota Y *et al.* Detailed colonoscopy for detecting early superficial carcinoma: recent developments. *J Gastroenterol* 2000;35(Suppl 12):121-5.
50. Kudo S, Tamura S, Nakajima T, Yamano H, Kusaka H, Watanabe H. Diagnosis of colorectal tumorous lesions by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1996;44(1):8-14.
51. Fujiya M, Saitoh Y, Nomura M, Maemoto A, Fujiya K, Watari J *et al.* Minute findings by magnifying colonoscopy are useful for the evaluation of ulcerative colitis. *Gastrointest Endosc* 2002;56(4):535-42.
52. Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S *et al.* Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124(4):880-8.
53. Rutter MD, Saunders BP, Schofield GL, Price AB, Talbot IC, *et al.* Indigo carmine dye-spraying improves the detection of dysplasia in ulcerative colitis [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2003;57(5):AB 78.
54. Eisen GM, Baron TH, Dominitz JA, Faigel DO, Goldstein JL, Johanson JF *et al.* Guideline on the management of anticoagulation and antiplatelet therapy for endoscopic procedures. *Gastrointest Endosc* 2002;55(7):775-9.
55. Van Os EC, Kamath PS, Gostout CJ, Heit JA. Gastroenterological among patients with disorders of hemostasis: evaluation and management recommendations. *Gastrointest Endosc* 1999;50(4):536-43.
56. Burnand B, Vader JP, Froehlich F, Dupriez K, Larequi-Lauber T, Pache I *et al.* Reliability of panel-based guidelines for colonoscopy: an international comparison. *Gastrointest Endosc* 1998;47(2):162-6.
57. American College of Gastroenterology. Dupont HL. Guidelines on acute infectious diarrhea in adults. *Am J Gastroenterol* 1997;92(11):1962-75.
58. Rex DK. Colonoscopy: a review of its yield for cancers and adenomas by indication. *Am J Gastroenterol* 1995;90(3):353-65.
59. Chak A, Post AB, Cooper GS. Clinical variables associated with colorectal cancer on colonoscopy: a prediction model. *Am J Gastroenterol* 1996;91(12):2483-8.

60. Pepin C, Ladabaum U. The yield of lower endoscopy in patients with constipation: survey of a university hospital, a public county hospital, and a Veterans Administration medical center. *Gastrointest Endosc* 2002;56(3):325-32.
61. Lieberman DA, Weiss DG, Bond JH, Ahnen DJ, Garewal H, Chejfec G. Use of colonoscopy to screen asymptomatic adults for colorectal cancer. Veterans Affairs Cooperative Study Group 380. *N Engl J Med* 2000;343(3):162-8.
62. Exbrayat C, Garnier A, Billette de Villemeur A, Colonna M, Winckel P, Fournet J *et al.* Résultats des coloscopies selon leurs indications et conséquences pour le dépistage des polypes et des cancers colorectaux: enquête prospective dans le département de l'Isère. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(3):225-30.
63. Patel Y, Pettigrew NM, Grahame GR, Bernstein CN. The diagnostic yield of lower endoscopy plus biopsy in nonbloody diarrhea. *Gastrointest Endosc* 1997;46(4):338-43.
64. Corbinais S, Garin L, Dinasquet M, Pagenault M, Siproudhis L, Heresbach D *et al.* Les recommandations sur la coloscopie de dépistage sont-elles respectées en milieu hospitalo-universitaire ? *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(A1).
65. Kmiecik Le Gorguillé M, Gaudric M, Sogni P, Roche H, Brézault C, Dieumegard B *et al.* Pertinence des indications de la coloscopie dans un service de gastro-entérologie de l'AP-HP en 2001 : application de critères établis par un panel d'experts européens. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27(2):213-8.
66. Morini S, Hassan C, Meucci G, Toldi A, Zullo A, Minoli G. Diagnostic yield of open access colonoscopy according to appropriateness. *Gastrointest Endosc* 2001;54(2):175-9.
67. Denis B, Weiss AM, Peter A, Bottlaender J, Chiappa P. Démarche assurance qualité en endoscopie digestive : audit clinique de 500 coloscopies. À paraître 2004.
68. Froehlich F, Pache I, Burnand B, Vader JP, Fried M, Beglinger C *et al.* Performance of panel-based criteria to evaluate the appropriateness of colonoscopy: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1998;48(2):128-36.
69. Pennazio M, Arrigoni A, Risio M, Spandre M, Rossini FP. Small rectosigmoid polyps as markers of proximal neoplasms. *Dis Colon Rectum* 1993;36(12):1121-5.
70. Ikeda Y, Mori M, Miyazaki M, Yoshizumi T, Maehara Y, Sugimachi K. Significance of small distal adenoma for detection of proximal neoplasms in the colorectum. *Gastrointest Endosc* 2000;52(3):358-61.
71. Levin TR, Palitz A, Grossman S, Conell C, Finkler L, Ackerson L *et al.* Predicting advanced proximal colonic neoplasia with screening sigmoidoscopy. *JAMA* 1999;281(17):1611-7.
72. Hammer K, Hammer J, Oesterreicher C, Pötzi R. Advanced distal colonic lesions as predictors of advanced lesions in the proximal colon. *Medicine* 2000;79(3):127-34.
73. Lewis JD, Ng K, Hung KE, Bilker WB, Berlin JA, Brensinger C *et al.* Detection of proximal adenomatous polyps with screening sigmoidoscopy: a systematic review and meta-analysis of screening colonoscopy. *Arch Intern Med* 2003;163(4):413-20.
74. Buyse S, Nahon S, Lahmek P, Lesgourgues B, Tuzynski T, Traissac L *et al.* Pertinence des indications de la coloscopie chez 1 226 patients âgés de moins de 40 ans [abstract]. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27:A36.
75. Read TE, Read JD, Butterly LF. Importance of adenomas 5 mm or less in diameter that are detected by sigmoidoscopy. *N Engl J Med* 1997;336(1):8-12.
76. Wallace MB, Kemp JA, Trnka YM, Donovan JM, Farraye FA. Is colonoscopy indicated for small adenomas found by screening flexible sigmoidoscopy ? *Ann Intern Med* 1998;129(4):273-8.
77. Schoen RE, Corle D, Cranston L, Weissfeld JL, Lance P, Burt R *et al.* Is colonoscopy needed for the nonadvanced adenoma found on sigmoidoscopy ? The Polyp Prevention Trial. *Gastroenterology* 1998;115(3):533-41.
78. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Risk of advanced proximal neoplasms in asymptomatic adults according to the distal colorectal findings. *N Engl J Med* 2000;343(3):169-74.
79. McGarrity TJ, Bhatti AM, Peters DJ,

- Peiffer LP, Kumar A, Inverso N. Synchronous proximal polyps and cancer in patients with polyps detected at sigmoidoscopy: results of a single, rural-based sigmoidoscopy clinic. *Dig Dis Sci* 2002;47(2):309-16.
80. Imperiale TF, Wagner DR, Lin CY, Larkin GN, Rogge JD, Ransohoff DF. Results of screening colonoscopy among persons 40 to 49 years of age. *N Engl J Med* 2002;346(23):1781-5.
81. Sung JJY, Chan FKL, Leung WK, Wu JCY, Lau JYW, Ching J *et al.* Screening for colorectal cancer in Chinese: comparison of fecal occult blood test, flexible sigmoidoscopy, and colonoscopy. *Gastroenterology* 2003;124(3):608-14.
82. Okamoto M, Yamaji Y, Kato J, Ikenoue T, Ljichi H, Hirata Y *et al.* Rectosigmoid finding correlate with proximal colon adenoma but not with proximal colon cancer: a study of 3285 consecutive cases examined by total colonoscopy [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120:A 603.
83. Walter LC, Covinsky KE. Cancer screening in elderly patients: a framework for individualized decision making. *JAMA* 2001;285(21):2750-6.
84. Kornblith AB, Kemeny M, Peterson BL, Wheeler J, Crawford J, Bartlett N *et al.* Survey of oncologists' perceptions of barriers to accrual of older patients with breast carcinoma to clinical trials. *Cancer* 2002;95(5):989-96.
85. Surgery for colorectal cancer in elderly patients: a systematic review. Colorectal Cancer Collaborative Group. *Lancet* 2000;356(9234):968-74.
86. Extermann M, Chen H, Cantor AB, Corcoran MB, Meyer J, Grendys E *et al.* Predictors of tolerance to chemotherapy in older cancer patients: a prospective pilot study. *Eur J Cancer* 2002;38(11):1466-73.
87. Société française de colo-proctologie. Abramowitz L, Godeberge P, Staumont G, Soudan D. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement de la maladie hémorroïdaire. *Gastroentérol Clin Biol* 2001;25:674-702.
88. Gonvers JJ, de Bosset V, Froehlich F, Dubois RW, Burnand B, Vader JP. 8. Appropriateness of colonoscopy: hematochezia. *Endoscopy* 1999;31(8):631-6.
89. Toomey P, Asimakopoulos G, Zbar A, Kmiot W. 'One-stop' rectal bleeding clinics without routine flexible sigmoidoscopy are unsafe. *Ann R Coll Surg Engl* 1998;80(2):131-3.
90. Metcalf JV, Smith J, Jones R, Record CO. Incidence and causes of rectal bleeding in general practice as detected by colonoscopy. *Br J Gen Pract* 1996;46(404):161-4.
91. Helfand M, Marton K, Zimmer-Gembeck MJ, Sox HC. History of visible rectal bleeding in a primary care population. Initial assessment and 10-year follow-up. *JAMA* 1997;277(1):44-8.
92. Segal WN, Greenberg PD, Rockey DC, Cello JP, McQuaid KR. The outpatient evaluation of hematochezia. *Am J Gastroenterol* 1998;93(2):179-82.
93. Fine KD, Nelson AC, Ellington RT, Mossburg A. Comparison of the color of fecal blood with the anatomical location of gastrointestinal bleeding lesions: potential misdiagnosis using only flexible sigmoidoscopy for bright red blood per rectum. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3202-10.
94. Van Rosendaal GMA, Sutherland LR, Verhoef MJ, Bailey RJ, Blustein PK, Lalor EA *et al.* Defining the role of fiberoptic sigmoidoscopy in the investigation of patients presenting with bright red rectal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1184-7.
95. Eckardt VF, Schmitt T, Kanzler G, Eckardt AJ, Bernhard G. Does scant hematochezia necessitate the performance of total colonoscopy? *Endoscopy* 2002;34(8):599-603.
96. Mulcahy HE, Patel RS, Postic G, Eloubeidi MA, Vaughan JA, Wallace M *et al.* Yield of colonoscopy in patients with nonacute rectal bleeding: a multicenter database study of 1766 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97(2):328-33.
97. Lewis JD, Shih CE, Blecker D. Endoscopy for hematochezia in patients under 50 years of age. *Dig Dis Sci* 2001;46(12):2660-5.
98. Douek M, Wickramasinghe M, Clifton MA. Does isolated rectal bleeding suggest colorectal cancer? *Lancet* 1999;354(9176):393.
99. Zuckerman GR, Prakash C. Acute lower intestinal bleeding: part I: clinical presentation and diagnosis. *Gastrointest Endosc*

1998;48(6):606-16.

100. Strate LL, Syngal S. Timing of colonoscopy: impact on length of hospital stay in patients with acute lower intestinal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98(2):317-22.

101. Jensen DM. Diagnosis and treatment of patients with severe hematochezia: a time for change. *Endoscopy* 1998;30(8):724-6.

102. Smoot RL, Gostout CJ, Rajan E, Pardi DS, Schleck CD, Harmsen WS *et al.* Is early colonoscopy after admission for acute diverticular bleeding needed? *Am J Gastroenterol* 2003;98(9):1996-9.

103. Jensen DM, Machicado GA, Jutabha R, Kovacs TOG. Urgent colonoscopy for the diagnosis and treatment of severe diverticular hemorrhage. *N Engl J Med* 2000;342(2):78-82.

104. Hoen B, Briançon S, Delahaye F, Terhé V, Etienne J, Bigard MA *et al.* Tumors of the colon increase the risk of developing *Streptococcus bovis* endocarditis: case-control study. *Clin Infect Dis* 1994;19(2):361-2.

105. Herrero IA, Rouse MS, Piper KE, Alyaseen SA, Steckelberg JM, Patel R. Reevaluation of *Streptococcus bovis* endocarditis cases from 1975 to 1985 by 16S ribosomal DNA sequence analysis. *J Clin Microbiol* 2002;40(10):3648-50.

106. Rodrigues Genta P, Carneiro L, Genta EN. *Streptococcus bovis* bacteremia: unusual complications. *South Med J* 1998;91(12):1167-8.

107. Lopez-Dupla M, Creus C, Navarro O, Raga X. Association of *Gemella morbillorum* endocarditis with adenomatous polyps and carcinoma of the colon: case report and review. *Clin Infect Dis* 1996;22(2):379-80.

108. Tabibian N, Clarridge JE. *Streptococcus bovis* septicemia and large bowel neoplasia. *Am Fam Physician* 1989;39(4):227-9.

109. Miller PM, Frank EB, Fischer RA. Enterococcal endocarditis in association with cancer of the colon: report of a case and review of the literature. *J Am Osteopath Assoc* 1985;85(11):751-3.

110. Wechsler B, Levintis S, Herreman G, Godeau P. Association cancer digestif et endocardite subaiguë, 4 observations. *Nouv Presse Med* 1978;7(32):2845-7.

111. Rabinovitz M, Schade RR, Dindzans VJ, Belle SH, Van Thiel DH, Gavalier JS. Colonic disease in cirrhosis. An endoscopic evaluation in 412 patients. *Gastroenterology* 1990;99(1):195-9.

112. Selingo JA, Herrine SK, Weinberg DS, Rubin RA. Role of screening colonoscopy in elective liver transplantation evaluation. *Transplant Proc* 1997;29(5):2506-8.

113. Weller DA, de Guide JJ, Riegler JL. Utility of endoscopic evaluations in liver transplant candidates. *Am J Gastroenterol* 1998;93(8):1346-50.

114. Zaman A, Hapke R, Flora K, Rosen H, Benner K. Prevalence of upper and lower gastrointestinal tract findings in liver transplant candidates undergoing screening endoscopic evaluation. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):895-9.

115. Ajit C, Marzec A, Pungpapong S, Araya VA, Rothstein KD, Manzarbetia C *et al.* Screening colonoscopy in liver transplant candidates: a single inner-city unit experience [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2003;57(5):AB224.

116. Conraads VM, Denollet J, Vorlat A, Moulijn AC, Vrints CJ. Screening for solid organ malignancies prior to heart transplantation. *Transplantation* 2001;71(10):1481-3.

117. Singer LG, Weinacker AB, Levin L, Doyle RL, Theodore J. Diagnostic yield of screening colonoscopies in lung transplant candidates. *Transplantation* 2001;72(3):530-2.

118. Birkeland SA, Storm HH, Lamm LU, Barlow L, Blohmé I, Forsberg B *et al.* Cancer risk after renal transplantation in the Nordic countries, 1964-1986. *Int J Cancer* 1995;60(2):183-9.

119. Sheil AGR. Development of malignancy following renal transplantation in Australia and New Zealand. *Transplant Proc* 1992;24(4):1275-9.

120. Stewart T, Henderson R, Grayson H, Opelz G. Reduced incidence of rectal cancer, compared to gastric and colonic cancer, in a population of 73,076 men and women chronically immunosuppressed. *Clin Cancer Res* 1997;3(1):51-5.

121. Jonas S, Rayes N, Neumann U, Neuhaus

- R, Bechstein WO, Guckelberger O *et al.* De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997;80(6):1141-50.
122. Kelly DM, Emre S, Guy SR, Miller CM, Schwartz ME, Sheiner PA. Liver transplant recipients are not at increased risk for nonlymphoid solid organ tumors. *Cancer* 1998;83(6):1237-43.
123. Jain AB, Yee LD, Nalesnik MA, Youk A, Marsh G, Reyes J *et al.* Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation* 1998;66(9):1193-200.
124. Fabia R, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, Goldstein RM, Husberg BS *et al.* Colon carcinoma in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg* 1998;176(3):265-9.
125. Loftus EV, Aguilar HI, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Krom RAF, Zinsmeister AR *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1998;27(3):685-90.
126. Loftus EV, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Mahoney DW, Zinsmeister AR, Offord KP *et al.* Risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1996;110(2):432-40.
127. Higashi H, Yanaga K, Marsh JW, Tzakis A, Kakizoe S, Starzl TE. Development of colon cancer after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis associated with ulcerative colitis. *Hepatology* 1990;11(3):477-80.
128. Shaked A, Colonna JO, Goldstein L, Busuttil RW. The interrelation between sclerosing cholangitis and ulcerative colitis in patients undergoing liver transplantation. *Ann Surg* 1992;215(6):598-603.
129. Bleday R, Lee E, Jessurun J, Heine J, Wong WD. Increased risk of early colorectal neoplasms after hepatic transplant in patients with inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 1993;36(10):908-12.
130. Stephens J, Goldstein R, Crippin J, Husberg B, Holman M, Gonwa TA *et al.* Effects of orthotopic liver transplantation and immunosuppression on inflammatory bowel disease in primary sclerosing cholangitis patients. *Transplant Proc* 1993;25(1 Pt 2):1122-3.
131. Narumi S, Roberts JP, Emond JC, Lake J, Ascher NL. Liver transplantation for sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1995;22(2):451-7.
132. Knechtle SJ, D'Alessandro AM, Harms BA, Pirsch JD, Belzer FO, Kalayoglu M. Relationships between sclerosing cholangitis, inflammatory bowel disease, and cancer in patients undergoing liver transplantation. *Surgery* 1995;118(4):615-9.
133. Penn I. Posttransplantation de novo tumors in liver allograft recipients. *Liver Transpl Surg* 1996;2(1):52-9.
134. Papatheodoridis GV, Hamilton M, Mistry PK, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Ulcerative colitis has an aggressive course after orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Gut* 1998;43(5):639-44.
135. Wong NACS, Bathgate AJ, Bellamy CO. Colorectal disease in liver allograft recipients: a clinicopathological study with follow-up. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14(3):231-6.
136. Parikshak M, Pawlak SE, Eggenberger JC, Lee CS, Szilagyi EJ, Margolin DA. The role of endoscopic colon surveillance in the transplant population. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1655-60.
137. Menachem Y, Safadi R, Ashur Y, Ilan Y. Malignancy after liver transplantation in patients with premalignant conditions. *J Clin Gastroenterol* 2003;36(5):436-9.
138. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Roberts P, Abel M, Rosen L, Cirocco W, Fleshman J, Leff E *et al.* Practice parameters for sigmoid diverticulitis. *Dis Colon Rectum* 1995;38(2):125-32.
139. American College of Gastroenterology. Stollman NH, Raskin JB. Diagnosis and management of diverticular disease of the colon in adults. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3110-21.
140. Kohler L, Sauerland S, Neugebauer E. Diagnosis and treatment of diverticular disease: results of a consensus development

- conference. The Scientific Committee of the European Association for Endoscopic Surgery. *Surg Endosc* 1999;13(4):430-6.
141. American Society of Colon and Rectal Surgeons. Wong WD, Wexner SD, Lowry A, Vernava A, Burnstein M, Denstman F *et al*. Practice parameters for the treatment of sigmoid diverticulitis: supporting documentation. *Dis Colon Rectum* 2000;43(3):290-7.
142. Boulos PB, Karamanolis DG, Salmon PR, Clark CG. Is colonoscopy necessary in diverticular disease? *Lancet* 1984;1(8368):95-6.
143. Levin TR, Conell C, Shapiro JA, Chazan SG, Nadel MR, Selby JV. Complications of screening flexible sigmoidoscopy. *Gastroenterology* 2002;123(6):1786-92.
144. Schechter S, Mulvey J, Eisenstat TE. Management of uncomplicated acute diverticulitis: results of a survey. *Dis Colon Rectum* 1999;42(4):470-5.
145. Spinzi G, Belloni G, Martegani A, Sangiovanni A, del Favero C, Minoli G. Computed tomographic colonography and conventional colonoscopy for colon diseases: a prospective, blinded study. *Am J Gastroenterol* 2001;96(2):394-400.
146. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Place de la coloscopie virtuelle dans le dépistage du cancer colorectal. Paris: Anaes; 2001.
147. de Zwart IM, Griffioen G, Shaw MPE, Lamers CBHW, de Roos A. Barium enema and endoscopy for the detection of colorectal neoplasia: sensitivity, specificity, complications and its determinants. *Clin Radiol* 2001;56(5):401-9.
148. Summers RM, Johnson CD, Pusanik LM, Malley JD, Youssef AM, Reed JE. Automated polyp detection at CT colonography: feasibility assessment in a human population. *Radiology* 2001;219(1):51-9.
149. Yee J, Akerkar GA, Hung RK, Steinauer-Gebauer AM, Wall SD, McQuaid KR. Colorectal neoplasia: performance characteristics of CT colonography for detection in 300 patients. *Radiology* 2001;219(3):685-92.
150. Laghi A, Iannaccone R, Carbone I, Catalano C, di Giulio E, Schillaci A *et al*. Detection of colorectal lesions with virtual computed tomographic colonography. *Am J Surg* 2002;183(2):124-31.
151. Link A, Cram P, Dwamena B, Inadomi JM. Virtual colonoscopy, real misses [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9 Suppl):S235.
152. Hara AK, Johnson CD, Reed JE, Ahlquist DA, Nelson H, MacCarty RL *et al*. Detection of colorectal polyps with CT colography: initial assessment of sensitivity and specificity. *Radiology* 1997;205(1):59-65.
153. Dachman AH, Kuniyoshi JK, Boyle CM, Samara Y, Hoffmann KR, Rubin DT *et al*. CT colonography with three-dimensional problem solving for detection of colonic polyps. *Am J Roentgenol* 1998;171(4):989-95.
154. Fenlon HM, Nunes DP, Schroy PCI, Barish MA, Clarke PD, Ferrucci JT. A comparison of virtual and conventional colonoscopy for the detection of colorectal polyps. *N Engl J Med* 1999;341(20):1496-503.
155. Rex DK, Vining D, Kopecky KK. An initial experience with screening for colon polyps using spiral CT with and without CT colography (virtual colonoscopy). *Gastrointest Endosc* 1999;50(3):309-13.
156. Fletcher JG, Johnson CD, Welch TJ, MacCarty RL, Ahlquist DA, Reed JE *et al*. Optimization of CT colonography technique: prospective trial in 180 patients. *Radiology* 2000;216(3):704-11.
157. Mendelson RM, Foster NM, Edwards JT, Wood CJ, Rosenberg MS, Forbes GM. Virtual colonoscopy compared with conventional colonoscopy: a developing technology. *Med J Aust* 2000;173(9):472-5.
158. Morrin MM, Farrell RJ, Raptopoulos V, McGee JB, Bleday R, Kruskal JB. Role of virtual computed tomographic colonography in patients with colorectal cancers and obstructing colorectal lesions. *Dis Colon Rectum* 2000;43(3):303-11.
159. Kay CL, Kulling D, Hawes RH, Young JW, Cotton PB. Virtual endoscopy-comparison with colonoscopy in the detection of space-occupying lesions of the colon. *Endoscopy* 2000;32(3):226-32.

160. Miao YM, Amin Z, Healy J, Burn P, Murugan N, Westaby D *et al.* A prospective single centre study comparing computed tomography pneumocolon against colonoscopy in the detection of colorectal neoplasms. *Gut* 2000;47(6):832-7.
161. Pescatore P, Glucker T, Delarive J, Meuli R, Pantoflickova D, Duvoisin B *et al.* Diagnostic accuracy and interobserver agreement of CT colonography (virtual colonoscopy). *Gut* 2000;47(1):126-30.
162. Hara AK, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, McCollough CH, Harmsen WS. CT colonography: single- versus multi-detector row imaging. *Radiology* 2001;219(2):461-5.
163. Fidler JL, Johnson CD, MacCarty RL, Welch TJ, Hara AK, Harmsen WS. Detection of flat lesions in the colon with CT colonography. *Abdom Imaging* 2002;27(3):292-300.
164. Gluecker T, Dorta G, Keller W, Jornod P, Meuli R, Schnyder P. Performance of multidetector computed tomography colonography compared with conventional colonoscopy. *Gut* 2002;51(2):207-11.
165. Macari M, Bini EJ, Xue X, Milano A, Katz SS, Resnick D *et al.* Colorectal neoplasms: prospective comparison of thin-section low-dose multi-detector row CT colonography and conventional colonoscopy for detection. *Radiology* 2002;224(2):383-92.
166. McFarland EG, Pilgram TK, Brink JA, McDermott RA, Santillan CV, Brady PW *et al.* CT colonography: multiobserver diagnostic performance. *Radiology* 2002;225(2):380-90.
167. Pedersen G, Christiansen TEM, Bjerregaard NC, Ljungmann K, Laurberg S. Colonoscopy and multidetector-array computed-tomographic colonography: detection rates and feasibility. *Endoscopy* 2003;37:736-42.
168. Johnson CD, Harmsen WS, Wilson LA, MacCarty RL, Welch TJ, Ilstrup DM *et al.* Prospective blinded evaluation of computed tomographic colonography for screen detection of colorectal polyps. *Gastroenterology* 2003;125(2):311-9.
169. Johnson CD, Toledano AY, Herman BA, Dachman AH, McFarland EG, Barish MA *et al.* Computerized tomographic colonography: performance evaluation in a retrospective multicenter setting. *Gastroenterology* 2003;125(3):688-95.
170. Pickhardt PJ, Choi JR, Hwang I, Butler JA, Puckett ML, Hildebrandt HA *et al.* Computed tomographic virtual colonoscopy to screen for colorectal neoplasia in asymptomatic adults. *N Engl J Med* 2003;349(23):2191-200.
171. Fenlon HM, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Colorectal neoplasm detection using virtual colonoscopy: a feasibility study. *Gut* 1998;43(6):806-11.
172. Royster AP, Fenlon HM, Clarke PD, Nunes DP, Ferrucci JT. CT colonoscopy of colorectal neoplasms: two-dimensional and three-dimensional virtual-reality techniques with colonoscopic correlation. *Am J Roentgenol* 1997;169(5):1237-42.
173. Morra A, Meduri S, Ammar L, Ukmar M, Pozzi Mucelli R. Colonscopia con tomografia computerizzata con ricostruzioni volume. Risultati e confronto con endoscopia e chirurgia. *Radiol Med* 1999;98(3):162-7.
174. Thomeer M, Carbone I, Bosmans H, Kiss G, Bielen D, Vanbeckevoort D *et al.* Stool tagging applied in thin-slice multidetector computed tomography colonography. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27(2):132-9.
175. Cotton PB, Durkalski VL, Palesch YY, Mauldin PD, Pineau BC, Vining DJ *et al.* T1452 virtual colonoscopy: final results from a multicenter study [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2003;57(5):AB174.
176. Gossios KJ, Tsianos EV, Kontogiannis DS, Demou LL, Tatsis CK, Papakostas VP *et al.* Water as contrast medium for computed tomography study of colonic wall lesions. *Gastrointest Radiol* 1992;17(2):125-8.
177. Gazelle GS, Gaa J, Saini S, Shellito P. Staging of colon carcinoma using water enema CT. *J Comput Assist Tomogr* 1995;19(1):87-91.
178. Lupo L, Angelelli G, Pannarale O, Altomare D, Macarini L, Memeo V. Improved accuracy of computed tomography in local staging of rectal cancer using water enema. *Int J Colorectal Dis* 1996;11(2):60-4.
179. Macari M, Berman P, Dicker M, Milano A, Megibow AJ. Usefulness of CT colonography in patients with incomplete

- colonoscopy. Am J Roentgenol 1999;173(3):561-4.
180. Morrin MM, Kruskal JB, Farrell RJ, Goldberg SN, McGee JB, Raptopoulos V. Endoluminal CT colonography after an incomplete endoscopic colonoscopy. Am J Roentgenol 1999; 172(4):913-8.
181. Fenlon HM, McAneny DB, Nunes DP, Clarke PD, Ferrucci JT. Occlusive colon carcinoma: virtual colonoscopy in the preoperative evaluation of the proximal colon. Radiology 1999;210(2):423-8.
182. Neri E, Giusti P, Battolla L, Vagli P, Boraschi P, Lencioni R *et al.* Colorectal cancer: role of CT colonography in preoperative evaluation after incomplete colonoscopy. Radiology 2002;223(3):615-9.
183. Fletcher JG, Johnson CD, Krueger WR, Ahlquist DA, Nelson H, Ilstrup D *et al.* Contrast-enhanced CT colonography in recurrent colorectal carcinoma: feasibility of simultaneous evaluation for metastatic disease, local recurrence, and metachronous neoplasia in colorectal carcinoma. Am J Roentgenol 2002;178(2):283-90.
184. Laghi A, Iannaccone R, Bria E, Carbone I, Trasatti L, Piacentini F *et al.* Contrast-enhanced computed tomographic colonography in the follow-up of colorectal cancer patients: a feasibility study. Eur Radiol 2003;13(4):883-9.
185. Yusoff IF, Ormonde DG, Hoffman NE. Routine colonic mucosal biopsy and ileoscopy increases diagnostic yield in patients undergoing colonoscopy for diarrhea. J Gastroenterol Hepatol 2002;17(3):276-80.
186. Marshall JB, Singh R, Diaz-Arias AA. Chronic, unexplained diarrhea: are biopsies necessary if colonoscopy is normal? Am J Gastroenterol 1995;90 (3):372-6.
187. Lee JH, Rhee PL, Kim JJ, Koh KC, Paik SW, Han JH *et al.* The role of mucosal biopsy in the diagnosis of chronic diarrhea: value of multiple biopsies when colonoscopic finding is normal or nonspecific. Korean J Intern Med 1997;12(2):182-7.
188. Shah RJ, Fenoglio-Preiser C, Bleau BL, Giannella RA. Usefulness of colonoscopy with biopsy in the evaluation of patients with chronic diarrhea. Am J Gastroenterol 2001;96(4):1091-5.
189. Zwas FR, Bonheim NA, Berken CA, Gray S. Diagnostic yield of routine ileoscopy. Am J Gastroenterol 1995;90( 9):1441-3.
190. Kundrotas LW, Clement DJ, Kubik CM, Robinson AB, Wolfe PA. A prospective evaluation of successful terminal ileum intubation during routine colonoscopy. Gastrointest Endosc 1994;40(5):544-6.
191. Geboes K, Ectors N, D'Haens G, Rutgeerts P. Is ileoscopy with biopsy worthwhile in patients presenting with symptoms of inflammatory bowel disease ? Am J Gastroenterol 1998;93(2 ):201-6.
192. Bini EJ, Cohen J. Diagnostic yield and cost-effectiveness of endoscopy in chronic human immunodeficiency virus-related diarrhea. Gastrointest Endosc 1998;48(4):354-61.
193. Kearney DJ, Steuerwald M, Koch J, Cello JP. A prospective study of endoscopy in HIV-associated diarrhea. Am J Gastroenterol 1999;94(3):596-602.
194. Wilcox CM, Schwartz DA, Cotsonis G, Thompson SE. Chronic unexplained diarrhea in human immunodeficiency virus infection: determination of the best diagnostic approach. Gastroenterology 1996;110(1):30-7.
195. Beaugerie L, Cywiner-Golzenzer C, Monfort L, Girard PM, Carbonnel F, Ngô Y *et al.* Definition and diagnosis of cytomegalovirus colitis in patients infected by human immunodeficiency virus. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997;14(5):423-9.
196. Bini EJ, Gamagaris Z, Falkenstein DB. Appearance and distribution of cytomegalovirus (CMV) colitis in 252 HIV-infected patients [abstract]. Am J Gastroenterol 1997;92:1670.
197. Blanshard C, Francis N, Gazzard BG. Investigation of chronic diarrhoea in acquired immunodeficiency syndrome. A prospective study of 155 patients. Gut 1996;39(96):824-32.
198. British Society of Gastroenterology Initiative. Jenkins D, Balsitis M, Gallivan S, Dixon MF, Gilmour HM, Shepherd NA *et al.* Guidelines for the initial biopsy diagnosis of suspected chronic idiopathic inflammatory bowel disease. J Clin Pathol 1997;50(2):93-105.

199. Tanaka M, Riddell RH, Saito H, Soma Y, Hidaka H, Kudo H. Morphologic criteria applicable to biopsy specimens for effective distinction of inflammatory bowel disease from other forms of colitis and of Crohn's disease from ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(1):55-67.
200. Schmitz-Moormann P, Pittner PM, Malchow H, Brandes JW. The granuloma in Crohn's disease. A bioptical study. *Pathol Res Pract* 1984;178(5):467-76.
201. Schmitz-Moormann P, Schag M. Histology of the lower intestinal tract in Crohn's disease of children and adolescents. Multicentric Paediatric Crohn's Disease Study. *Pathol Res Pract* 1990;186(4):479-84.
202. Bernstein CN, Shanahan F, Anton PA, Weinstein WM. Patchiness of mucosal inflammation in treated ulcerative colitis: a prospective study. *Gastrointest Endosc* 1995;42(3):232-7.
203. Kim B, Barnett JL, Kleer CG, Appelman HD. Endoscopic and histological patchiness in treated ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94(11):3258-62.
204. Moum B, Ekbom A, Vatn MH, Elgjo K. Change in the extent of colonoscopic and histological involvement in ulcerative colitis over time. *Am J Gastroenterol* 1999;94(6):1564-9.
205. Niv Y, Bat L, Ron E, Theodor E. Change in the extent of colonic involvement in ulcerative colitis: a colonoscopic study. *Am J Gastroenterol* 1987;82(10):1046-51.
206. Bentley E, Jenkins D, Campbell F, Warren B. How could pathologists improve the initial diagnosis of colitis? Evidence from an international workshop. *J Clin Pathol* 2002;55(12):955-60.
207. Surawicz CM, Haggitt RC, Husseman M, McFarland LV. Mucosal biopsy diagnosis of colitis: acute self-limited colitis and idiopathic inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1994;107(3):755-63.
208. Schumacher G, Kollberg B, Sandstedt B. A prospective study of first attacks of inflammatory bowel disease and infectious colitis. Histologic course during the 1st year after presentation. *Scand J Gastroenterol* 1994;29(4):318-32.
209. Tanaka M, Mazzoleni G, Riddell RH. Distribution of collagenous colitis: utility of flexible sigmoidoscopy. *Gut* 1992;33(1):65-70.
210. Wang N, Dumot JA, Achkar E, Easley KA, Petras RE, Goldblum JR. Colonic epithelial lymphocytosis without a thickened subepithelial collagen table: a clinicopathologic study of 40 cases supporting a heterogeneous entity. *Am J Surg Pathol* 1999;23(9):1068-74.
211. Mosnier JF, Larvol L, Barge J, Dubois S, de La Bigne G, Hénin D *et al.* Lymphocytic and collagenous colitis: an immunohistochemical study. *Am J Gastroenterol* 1996;91(4):709-13.
212. Veress B, Lofberg R, Bergman L. Microscopic colitis syndrome. *Gut* 1995;36(6):880-6.
213. Lazenby AJ, Yardley JH, Giardiello FM, Jessurun J, Bayless TM. Lymphocytic "microscopic" colitis: a comparative histopathologic study with particular reference to collagenous colitis. *Hum Pathol* 1989;20(1):18-28.
214. Fine KD, Seidel RH, Do K. The prevalence, anatomic distribution, and diagnosis of colonic causes of chronic diarrhea. *Gastrointest Endosc* 2000;51(3):318-26.
215. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: irritable bowel syndrome. *Gastroenterology* 1997;112(6):2118-9.
216. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48(4):526-35.
217. Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Ulcerative colitis and colorectal cancer. A population-based study. *N Engl J Med* 1990;323(18):1228-33.
218. Karlén P, Löfberg R, Broström O, Leijonmarck CE, Hellers G, Persson PG. Increased risk of cancer in ulcerative colitis: a population-based cohort study. *Am J Gastroenterol* 1999;94(4):1047-52.
219. Askling J, Dickman PW, Karlen P, Brostrom O, Lapidus A, Lofberg R *et al.* Family history as a risk factor for colorectal cancer in inflammatory bowel disease.

- Gastroenterology 2001;120(6):1356-62.
220. Soetikno RM, Lin OS, Heidenreich PA, Young HS, Blackstone MO. Increased risk of colorectal neoplasia in patients with primary sclerosing cholangitis and ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2002;56(1):48-54.
221. Friedman S, Rubin PH, Bodian C, Goldstein E, Harpaz N, Present DH. Screening and surveillance colonoscopy in chronic Crohn's colitis. *Gastroenterology* 2001;120(4):820-6.
222. Ekobom A, Helmick C, Zack M, Adami HO. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336(8711):357-9.
223. Axon AT. Cancer surveillance in ulcerative colitis- a time for reappraisal. *Gut* 1994;35(5):587-9.
224. Connell WR, Lennard-Jones JE, Williams CB, Talbot IC, Price AB, Wilkinson KH. Factors affecting the outcome of endoscopic surveillance for cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1994;107(4):934-44.
225. Lynch DA, Lobo AJ, Sobala GM, Dixon MF, Axon AT. Failure of colonoscopic surveillance in ulcerative colitis. *Gut* 1993;34(8):1075-80.
226. Karlén P, Kornfeld D, Broström O, Löfberg R, Persson PG, Ekobom A. Is colonoscopic surveillance reducing colorectal cancer mortality in ulcerative colitis? A population based case control study. *Gut* 1998;42(5):711-4.
227. Choi PM, Nugent FW, Schoetz DJ, Silverman ML, Haggitt RC. Colonoscopic surveillance reduces mortality from colorectal cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1993;105(2):418-24.
228. Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS *et al.* DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts future development of dysplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1992;103(5):1611-20.
229. Bond JH. Colorectal surveillance for neoplasia: an overview. *Gastrointest Endosc* 1999;49(3 Pt 2):S35-S40.
230. Choi PM. Predominance of rectosigmoid neoplasia in ulcerative colitis and its implication on cancer surveillance [letter]. *Gastroenterology* 1993;104(2):666-7.
231. Bernstein CN, Shanahan F, Weinstein WM. Are we telling patients the truth about surveillance colonoscopy in ulcerative colitis? *Lancet* 1994;343(8889):71-4.
232. Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, Levin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80(2):366-74.
233. Rubin PH, Friedman S, Harpaz N, Goldstein E, Weiser J, Schiller J *et al.* Colonoscopic polypectomy in chronic colitis: conservative management after endoscopic resection of dysplastic polyps. *Gastroenterology* 1999;117(6):1295-300.
234. Engelskjerd M, Farraye FA, Odze RD. Polypectomy may be adequate treatment for adenoma-like dysplastic lesions in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1999;117(6):1288-94.
235. Lim CH, Dixon MF, Vail A, Forman D, Lynch DAF, Axon ATR. Ten year follow-up of ulcerative colitis patients with and without low grade dysplasia. *Gut* 2003;52(8):1127-32.
236. Torres C, Antonioli D, Odze RD. Polypoid dysplasia and adenomas in inflammatory bowel disease: a clinical, pathologic, and follow-up study of 89 polyps from 59 patients. *Am J Surg Pathol* 1998;22(3):275-84.
237. Benhamiche AM. Cancer du côlon : épidémiologie descriptive et groupes à risque élevé. *Gastroentérol Clin Biol* 1998;22(3 Suppl):S3-11.
238. Burt RW. Colon cancer screening. *Gastroenterology* 2000;119(3):837-53.
239. de Cosse JJ, Bülow S, Neale K, Järvinen H, Alm T, Hultcrantz R *et al.* Rectal cancer risk in patients treated for familial adenomatous polyposis. The Leeds Castle Polyposis Group. *Br J Surg* 1992;79(12):1372-5.
240. Nugent KP, Phillips RKS. Rectal cancer risk in older patients with familial adenomatous polyposis and an ileorectal anastomosis: a cause for concern. *Br J Surg* 1992;79(11):1204-6.

241. Bülow C, Vasen H, Järvinen H, Björk J, Bisgaard ML, Bülow S. Ileorectal anastomosis is appropriate for a subset of patients with familial adenomatous polyposis. *Gastroenterology* 2000;119(6):1454-60.
242. Hernegger GS, Moore HG, Guillem JG. Attenuated familial adenomatous polyposis: an evolving and poorly understood entity. *Dis Colon Rectum* 2002;45(1):127-34.
243. Matsuo S, Eguchi S, Azuma T, Hidaka M, Yamaguchi S, Hayashi T *et al.* Attenuated familial adenomatous polyposis associated with advanced rectal cancer in a 16-year-old boy: report of a case. *Surg Today* 2001;31(11):1020-3.
244. Cao Y, Pieretti M, Marshall J, Khattar NH, Chen B, Kam-Morgan L *et al.* Challenge in the differentiation between attenuated familial adenomatous polyposis and hereditary nonpolyposis colorectal cancer: case report with review of the literature. *Am J Gastroenterol* 2002;97(7):1822-7.
245. Enholm S, Hienonen T, Suomalainen A, Lipton L, Tomlinson I, Kärjä V *et al.* Proportion and phenotype of MYH-associated colorectal neoplasia in a population-based series of Finnish colorectal cancer patients. *Am J Pathol* 2003; 163(3):827-32.
246. Sieber OM, Lipton L, Crabtree M, Heinemann K, Fidalgo P, Phillips RKS *et al.* Multiple colorectal adenomas, classic adenomatous polyposis, and germ-line mutations in MYH. *N Engl J Med* 2003;348(9):791-9.
247. Sampson JR, Dolwani S, Jones S, Eccles D, Ellis A, Evans DG *et al.* Autosomal recessive colorectal adenomatous polyposis due to inherited mutations of MYH. *Lancet* 2003;362(9377):39-41.
248. Jones S, Emmerson P, Maynard J, Best JM, Jordan S, Williams GT *et al.* Biallelic germline mutations in MYH predispose to multiple colorectal adenoma and somatic G:C->T:A mutations. *Hum Mol Genet* 2002;11(23):2961-7.
249. American Society for Gastrointestinal Endoscopy. The role of colonoscopy in the management of patients with inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2002;48(6):689-90.
250. Nef P, Burke CA, Church J. What is the correct age to start colonoscopic surveillance in HNPCC? [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2003;57:AB220.
251. Vasen HFA, Nagengast FM, Khan PM. Interval cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (Lynch syndrome). *Lancet* 1995;345(8958):1183-4.
252. Vasen HFA, Taal BG, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Kleibeuker JH *et al.* Hereditary nonpolyposis colorectal cancer: results of long-term surveillance in 50 families. *Eur J Cancer* 1995;31A(7-8):1145-8.
253. Vasen HFA, van Ballegooijen M, Buskens E, Kleibeuker JK, Taal BG, Griffioen G *et al.* A cost-effectiveness analysis of colorectal screening of hereditary nonpolyposis colorectal carcinoma gene carriers. *Cancer* 1998;82(9):1632-7.
254. Aarnio M, Mecklin JP, Aaltonen LA, Nystrom-Lahti M, Jarvinen HJ. Life-time risk of different cancers in hereditary non-polyposis colorectal cancer (HNPCC) syndrome. *Int J Cancer* 1995;64(6):430-3.
255. Rodríguez-Bigas MA, Vasen HFA, Pekka-Mecklin J, Myrholm T, Rozen P, Bertario L *et al.* Rectal cancer risk in hereditary nonpolyposis colorectal cancer after abdominal colectomy. International Collaborative Group on HNPCC. *Ann Surg* 1997;225(2):202-7.
256. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Buskens E, van Duijvendijk P, Cats A, Menko FH, Griffioen G *et al.* Decision analysis in the surgical treatment of colorectal cancer due to a mismatch repair gene defect. *Gut* 2003;52(12):1752-5.
257. de Vos tot Nederveen Cappel WH, Nagengast FM, Griffioen G, Menko FH, Taal BG, Kleibeuker JH *et al.* Surveillance for hereditary nonpolyposis colorectal cancer: a long-term study on 114 families. *Dis Colon Rectum* 2002;45(12):1588-94.
258. Giardiello FM, Hamilton SR, Kern SE, Offerhaus GJA, Green PA, Celano P *et al.* Colorectal neoplasia in juvenile polyposis or juvenile polyps. *Arch Dis Child* 1991;66(8):971-5.
259. Jass JR, Williams CB, Bussey HJR, Morson BC. Juvenile polyposis: a precancerous condition. *Histopathology* 1988;13(6):619-30.

260. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, Goodman SN, Petersen GM, Booker SV *et al.* Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-53.
261. Giardiello FM, Welsh SB, Hamilton SR, Offerhaus GJA, Gittelsohn AM, Booker SV *et al.* Increased risk of cancer in the Peutz-Jeghers syndrome. *N Engl J Med* 1987;316(24):1511-4.
262. Brewer DA, Fung CL, Chapuis PH, Bokey EL. Should relatives of patients with colorectal cancer be screened? A critical review of the literature. *Dis Colon Rectum* 1994;37(12):1328-38.
263. Dunlop MG. Guidance on large bowel surveillance for people with two first degree relatives with colorectal cancer or one first degree relative diagnosed with colorectal cancer under 45 years. *Gut* 2002;51 Suppl 5:v17-20.
264. Johns LE, Houlston RS. A systematic review and meta-analysis of familial colorectal cancer risk. *Am J Gastroenterol* 2001;96(10):2992-3003.
265. Sandhu MS, Luben R, Khaw KT. Prevalence and family history of colorectal cancer: implications for screening. *J Med Screen* 2001;8(2):69-72.
266. Slattery ML, Kerber RA. Family history of cancer and colon cancer risk: the Utah Population Database. *J Natl Cancer Inst* 1994;86(21):1618-26.
267. Bradshaw N, Holloway S, Penman I, Dunlop MG, Porteous MEM. Colonoscopy surveillance of individuals at risk of familial colorectal cancer. *Gut* 2003;52(12):1748-51.
268. Dowling DJ, St John DJB, Macrae FA, Hopper JL. Yield from colonoscopic screening in people with a strong family history of common colorectal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15(8):939-44.
269. Hunt LM, Rooney PS, Hardcastle JD, Armitage NC. Endoscopic screening of relatives of patients with colorectal cancer. *Gut* 1998;42(1):71-5.
270. Syrigos KN, Charalampopoulos A, Ho JL, Zbar A, Murday VA, Leicester RJ. Colonoscopy in asymptomatic individuals with a family history of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2002;9(5):439-43.
271. Boutron MC, Faivre J, Quipourt V, Senesse P, Michiels C. Family history of colorectal tumours and implications for the adenoma-carcinoma sequence: a case control study. *Gut* 1995;37(6):830-4.
272. Conroy T, Adenis A. Standards, options et recommandations pour la surveillance après traitement d'un cancer du côlon. Le groupe de travail SOR "Cancer du Côlon" de la Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer. *Bull Cancer* 1998;85(2):152-9.
273. Bochud M, Burnand B, Froehlich F, Dubois RW, Vader JP, Gonvers JJ. 13. Appropriateness of colonoscopy: surveillance after curative resection of colorectal cancer. *Endoscopy* 1999;31(8):664-72.
274. Bedenne L, Jouve JL. Quelle surveillance endoscopique proposer après résection d'un cancer colique ? *Gastroenterol Clin Biol* 1998;22(3 Suppl):S155-9.
275. Cooper GS, Yuan Z, Chak A, Rimm AA. Patterns of endoscopic follow-up after surgery for nonmetastatic colorectal cancer. *Gastrointest Endosc* 2000;52(1):33-8.
276. Green RJ, Metlay JP, Propert K, Catalano PJ, Macdonald JS, Mayer RJ *et al.* Surveillance for second primary colorectal cancer after adjuvant chemotherapy: an analysis of Intergroup 0089. *Ann Intern Med* 2002;136(4):261-9.
277. Winawer SJ, Zauber AG, O'Brien MJ, Ho MN, Gottlieb L, Sternberg SS *et al.* Randomized comparison of surveillance intervals after colonoscopic removal of newly diagnosed adenomatous polyps. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;328(13):901-6.
278. Evans HS, Møller H, Robinson D, Lewis CM, Bell CMJ, Hodgson SV. The risk of subsequent primary cancers after colorectal cancer in southeast England. *Gut* 2002;50(5):647-52.
279. Carlsson G, Petrelli NJ, Nava H, Herrera L, Mittelman A. The value of colonoscopic surveillance after curative resection for colorectal cancer or synchronous adenomatous polyps. *Arch Surg* 1987;122(11):1261-3.
280. Chen F, Stuart M. Colonoscopic follow-up of colorectal carcinoma. *Dis Colon Rectum*

- 1994;37(6):568-72.
281. Kazumoto T. [abstract]. *Gastrointest Endosc* 2003;57(5):AB 93.
282. Makela JT, Laitinen SO, Kairaluoma MI. Five-year follow-up after radical surgery for colorectal cancer. Results of a prospective randomized trial. *Arch Surg* 1995;130(10):1062-7.
283. Ohlsson B, Breland U, Ekberg H, Graffner H, Tranberg KG. Follow-up after curative surgery for colorectal carcinoma. Randomized comparison with no follow-up. *Dis Colon Rectum* 1995;38(6):619-26.
284. Kjeldsen BJ, Kronborg O, Fenger C, Jørgensen OD. A prospective randomized study of follow-up after radical surgery for colorectal cancer. *Br J Surg* 1997;84:666-9.
285. Schoemaker D, Black R, Giles L, Toouli J. Yearly colonoscopy, liver CT, and chest radiography do not influence 5-year survival of colorectal cancer patients. *Gastroenterology* 1998;114(1):7-14.
286. Fisher DA, Jeffrey A, Grambow SC, Provenzale D. Mortality and follow-up colonoscopy after colorectal cancer. *Am J Gastroenterol* 2003;98(4):901-6.
287. Bruinvels DJ, Stiggelbout AM, Kievit J, van Houwelingen HC, Habbema JDF, van de Velde CJH. Follow-up of patients with colorectal cancer. A meta-analysis. *Ann Surg* 1994;219(2):174-82.
288. Jeffery GM, Hickey BE, Hider P. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2. Oxford: Update Software; 2004.
289. Barillari P, Ramacciato G, Manetti G, Bovino A, Sammartino P, Stipa V. Surveillance of colorectal cancer: effectiveness of early detection of intraluminal recurrences on prognosis and survival of patients treated for cure. *Dis Colon Rectum* 1996;39(4):388-93.
290. Khoury DA, Opelka FG, Beck DE, Hicks TC, Timmcke AE, Gathright JB. Colon surveillance after colorectal cancer surgery. *Dis Colon Rectum* 1996;39(3):252-6.
291. Bat L, Pines A, Shemesh E, Levo Y, Zeeli D, Scapa E *et al.* Colonoscopy in patients aged 80 years or older and its contribution to the evaluation of rectal bleeding. *Postgrad Med J* 1992;68(799):355-8.
292. Ure T, Dehghan K, Vernava AM, Longo WE, Andrus CA, Daniel GL. Colonoscopy in the elderly. Low risk, high yield. *Surg Endosc* 1995;9(5):505-8.
293. Stevens T, Burke CA. Colonoscopy screening in the elderly: when to stop? *Am J Gastroenterol* 2003;98(8):1881-5.
294. Grasset D, Roucou C, Syreizol L, Seigneuric C. Intérêt et tolérance de la coloscopie chez le sujet de plus de 80 ans [abstract]. *Gastroentérol Clin Biol* 1992;16:A110.
295. Chatrenet P, Friocourt P, Romain JP, Cherrier M, Maillard JB. Colonoscopy in the elderly: a study of 200 cases. *Eur J Med* 1993;2(7):411-3.
296. Cabi MA, Achem SR, Kolts BE, MacMath T. Complication rates of colonoscopy in octogenarians: is age a risk factor? [abstract]. *Gastroenterology* 1995;108:A7.
297. Burtin P, Bour B, Charlois T, Ruget O, Calès P, Dauver A *et al.* Colonic investigations in the elderly: colonoscopy or barium enema? *Aging* 1995;7(4):190-4.
298. Lipscomb G, Loughrey G, Thakker M, Rees W, Nicholson D. A prospective study of abdominal computerized tomography and colonoscopy in the diagnosis of colonic disease in an elderly population. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996;8(9):887-91.
299. Sardinha TC, Nogueras JJ, Ehrenpreis ED, Zeitman D, Estevez V, Weiss EG *et al.* Colonoscopy in octogenarians: a review of 428 cases. *Int J Colorectal Dis* 1999;14(3):172-6.
300. Clarke GA, Jacobson BC, Hammett RJ, Carr-Locke DL. The indications, utilization and safety of gastrointestinal endoscopy in an extremely elderly patient cohort. *Endoscopy* 2001;33(7):580-4.
301. Mitchell RM, McCallion K, Gardiner K, Collins J, Watson P. Colonoscopy has a high diagnostic yield and low complication rate in older patients [letter]. *Age Ageing* 2002;31(4):323-5.
302. Métivier S, Grasset D, Borderes C,

- Morfoisse JJ, Seigneuric C. Évaluation de l'intérêt des coloscopies sous sédation vigile chez les sujets de 80 ans et plus [abstract]. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27:A36.
303. Lagares-Garcia JA, Kurek S, Collier B, Diaz F, Schilli R, Richey J *et al.* Colonoscopy in octogenarians and older patients. *Surg Endosc* 2001;15(3):262-5.
304. Klein I, Parveen G, Gavalier JS, Vanthiel DH. Colonic polyps in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 1982;97(1):27-30.
305. Ituarte EA, Petrini J, Hershman JM. Acromegaly and colon cancer. *Ann Intern Med* 1984;101(5):627-8.
306. Brunner JE, Johnson CC, Zafar S, Peterson EL, Brunner JF, Mellinger RC. Colon cancer and polyps in acromegaly: increased risk associated with family history of colon cancer. *Clin Endocrinol* 1990;32(1):65-71.
307. Ezzat S, Strom C, Melmed S. Colon polyps in acromegaly. *Ann Intern Med* 1991;114(9):754-5.
308. Ladas SD, Thalassinis NC, Ioannides G, Raptis SA. Does acromegaly really predispose to an increased prevalence of gastrointestinal tumours? *Clin Endocrinol* 1994;41(5):597-601.
309. Vasen HF, van Erpecum KJ, Roelfsema F, Raue F, Koppeschaar H, Griffioen G *et al.* Increased prevalence of colonic adenomas in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol* 1994;131(3):235-7.
310. Terzolo M, Tappero G, Borretta G, Asnaghi G, Pia A, Reimondo G *et al.* High prevalence of colonic polyps in patients with acromegaly. Influence of sex and age. *Arch Intern Med* 1994;154(11):1272-6.
311. Delhougne B, Deneux C, Abs R, Chanson P, Fierens H, Laurent-Puig P *et al.* The prevalence of colonic polyps in acromegaly: a colonoscopic and pathological study in 103 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80(10):3223-6.
312. Colao A, Balzano A, Ferone D, Panza N, Grande G, Marzullo P *et al.* Increased prevalence of colonic polyps and altered lymphocyte subset pattern in the colonic lamina propria in acromegaly. *Clin Endocrinol* 1997;47(1):23-8.
313. Jenkins PJ, Fairclough PD, Richards T, Lowe DG, Monson J, Grossman A *et al.* Acromegaly, colonic polyps and carcinoma. *Clin Endocrinol* 1997;47(1):17-22.
314. Archambeaud-Mouveroux F, Geffray I, Teissier MP, Galinat S, Sautereau D, Pillegant B. 1998 Prevalence of colorectal carcinoma and polyps in acromegaly. Presented at the 80th Annual Meeting of The Endocrine Society, New Orleans, LA, 1998.
315. Tzoiti M, Akriviadis A, Padopoulou E. Colon polyps prevalence in acromegalic patients. In: Proceeding of the 82nd Annual Meet of The Endocrine Society, 21-24 juin 2000 Toronto [abstract]. 2000. p. 2028.
316. Renehan AG, Bhaskar P, Painter JE, O'Dwyer ST, Haboubi N, Varma J *et al.* The prevalence and characteristics of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3417-24.
317. Jenkins PJ, Frajese V, Jones AM, Camacho-Hubner C, Lowe DG, Fairclough PD *et al.* Insulin-like growth factor I and the development of colorectal neoplasia in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(9):3218-21.
318. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med* 1970;39(153):1-16.
319. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol* 1980;12(1):71-9.
320. Nabarro JDN. Acromegaly. *Clin Endocrinol* 1987;26(4):481-512.
321. Bengtsson BÅ. Acromegaly and neoplasia. *J Pediatr Endocrinol* 1993;6(1):73-8.
322. Ritchie CM, Atkinson AB, Kennedy AL, Lyons AR, Gordon DS, Fannin T *et al.* Ascertainment and natural history of treated acromegaly in Northern Ireland. *Ulster Med J* 1990;59(1):55-62.
323. Orme SM, McNally RJQ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83(8):2730-4.
324. Ron E, Gridley G, Hrubec Z, Page W, Arora S, Fraumeni JF. Acromegaly and gastrointestinal cancer. *Cancer*

- 1991;68(8):1673-7.
325. Baris Bari D, Gridley G, Ron E, Weiderpass E, Mellemkjaer L, Ekbom A *et al.* Acromegaly and cancer risk: a cohort study in Sweden and Denmark. *Cancer Cause Control* 2002;13:395-400.
326. Renehan AG, Shalet SM. Acromegaly and colorectal cancer: risk assessment should be based on population-based studies. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87(4):1909.
327. Morson BC, Bussey HJR. Magnitude of risk for cancer in patients with colorectal adenomas [letter]. *Br J Surg* 1985;72 (Suppl):S23-5.
328. Matek W, Guggenmoos-Holzmann I, Demling L. Follow-up of patients with colorectal adenomas. *Endoscopy* 1985;17(5):175-81.
329. Neugut AI, Johnsen CM, Forde KA, Treat MR. Recurrence rates for colorectal polyps. *Cancer* 1985;55(7):1586-9.
330. Nava H, Carlsson G, Petrelli NJ, Mittelman A. Follow-up colonoscopy in patients with colorectal adenomatous polyps. *Prog Clin Biol Res* 1988;279:79-87.
331. Kellokumpu I, Husa A. Colorectal adenomas: morphologic features and the risk of developing metachronous adenomas and carcinomas in the colorectum. *Scand J Gastroenterol* 1987;22(7):833-41.
332. Woolfson IK, Eckholdt GJ, Wetzel CR, Gathright JB Jr., Ray JE, Hicks TC *et al.* Usefulness of performing colonoscopy one year after endoscopic polypectomy. *Dis Colon Rectum* 1990;33(5):389-93.
333. Grossman S, Milos ML, Tekawa IS, Jewell NP. Colonoscopic screening of persons with suspected risk factors for colon cancer: II. Past history of colorectal neoplasms. *Gastroenterology* 1989;96(2 Pt 1):299-306.
334. Winawer SJ, Zauber AG, Ho MN, O'Brien MJ, Gottlieb LS, Sternberg SS *et al.* Prevention of colorectal cancer by colonoscopic polypectomy. The National Polyp Study Workgroup. *N Engl J Med* 1993;329(27):1977-81.
335. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. The Funen Adenoma Follow-up Study. Incidence and death from colorectal carcinoma in an adenoma surveillance program. *Scand J Gastroenterol* 1993;28(10):869-74.
336. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 1993;85(11):912-6.
337. Jorgensen OD, Kronborg O, Fenger C. A randomized surveillance study of patients with pedunculated and small sessile tubular and tubulovillous adenomas. The Funen Adenoma follow-up study. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(7):686-92.
338. Hofstad B, Vatn MH, Andersen SN, Huitfeldt HS, Rognum T, Larsen S *et al.* Growth of colorectal polyps: redetection and evaluation of unresected polyps for a period of three years. *Gut* 1996;39(3):449-56.
339. Fornasarig M, Valentini M, Poletti M, Carbone A, Bidoli E, Sozzi M *et al.* Evaluation of the risk for metachronous colorectal neoplasms following intestinal polypectomy: a clinical, endoscopic and pathological study. *Hepatogastroenterology* 1998;45(23):1565-72.
340. van Stolk RU, Beck GJ, Baron JA, Haile R, Summers R. Adenoma characteristics at first colonoscopy as predictors of adenoma recurrence and characteristics at follow-up. The Polyp Prevention Study Group. *Gastroenterology* 1998;115(1):13-8.
341. Baron JA, Beach M, Mandel JS, van Stolk RU, Haile RW, Sandler RS *et al.* Calcium supplements for the prevention of colorectal adenomas. Calcium Polyp Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(2):101-7.
342. Schatzkin A, Lanza E, Corle D, Lance P, Iber F, Caan B *et al.* Lack of effect of a low-fat, high-fiber diet on the recurrence of colorectal adenomas. Polyp Prevention Trial Study Group. *N Engl J Med* 2000;342 (16):1149-55.
343. Blumberg D, Opelka FG, Hicks TC, Timmcke AE, Beck DE. Significance of a normal surveillance colonoscopy in patients with a history of adenomatous polyps. *Dis Colon Rectum* 2000;43(8):1084-91.
344. Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Giacosa A, Räth U, Faivre J. Calcium and fibre supplementation in prevention of colorectal adenoma recurrence: a randomised intervention trial. *European Cancer Prevention*

- Organisation Study Group. Lancet 2000;356(9238):1300-6.
345. Lund JN, Scholefield JH, Grainge MJ, Smith SJ, Mangham C, Armitage NC *et al.* Risks, costs, and compliance limit colorectal adenoma surveillance: lessons from a randomised trial. *Gut* 2001;49(1):91-6.
346. Noshirwani KC, van Stolk RU, Rybicki LA, Beck GJ. Adenoma size and number are predictive of adenoma recurrence: implications for surveillance colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2000;51(4 Pt 1):433-7.
347. Martinez ME, Sampliner R, Marshall JR, Bhattacharyya AK, Reid ME, Alberts DS. Adenoma characteristics as risk factors for recurrence of advanced adenomas. *Gastroenterology* 2001;120(5):1077-83.
348. Baron JA, Cole BF, Mott L, Haile R, Grau M, Church TR *et al.* Neoplastic and antineoplastic effects of  $\beta$ -carotene on colorectal adenoma recurrence: results of a randomized trial. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(10):717-22.
349. Baron JA, Cole BF, Sandler RS, Haile RW, Ahnen D, Bresalier R *et al.* A randomized trial of aspirin to prevent colorectal adenomas. *N Engl J Med* 2003;348(10):891-9.
350. Benamouzig R, Deyra J, Martin A, Girard B, Jullian E, Piednoir B *et al.* Daily soluble aspirin and prevention of colorectal adenoma recurrence: one-year results of the APACC trial. *Gastroenterology* 2003;125(2):328-36.
351. Gandhi SK, Reynolds MW, Boyer JG, Goldstein JL. Recurrence and malignancy rates in a benign colorectal neoplasm patient cohort: results of a 5-year analysis in a managed care environment. *Am J Gastroenterol* 2001;96(9):2761-7.
352. Le Bodic L, Cerbelaud C, Bouchand S, Auffret N, Clément A, Le Bodic MF. Follow-up of a cohort of colorectal adenomas treated in 1991 and 1992. Search for parameters related to recurrence. *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27(5):466-70.
353. Hixson LJ, Fennerty MB, Sampliner RE, Mcgee DL, Garewal H. Two-year incidence of colon adenomas developing after tandem colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1994;89(5):687-91.
354. Avidan B, Sonnenberg A, Schnell TG, Leya J, Metz A, Sontag SJ. New occurrence and recurrence of neoplasms within 5 years of a screening colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002;97(6):1524-9.
355. Nusko G, Mansmann U, Kirchner T, Hahn EG. Risk related surveillance following colorectal polypectomy. *Gut* 2002;51(3):424-8.
356. Spencer RJ, Melton LJ, Ready RL, Ilstrup DM. Treatment of small colorectal polyps: a population-based study of the risk of subsequent carcinoma. *Mayo Clin Proc* 1984;59(5):305-10.
357. Atkin WS, Morson BC, Cuzick J. Long-term risk of colorectal cancer after excision of rectosigmoid adenomas. *N Engl J Med* 1992;326(10):658-62.
358. Selby JV, Friedman GD, Quesenberry CP, Weiss NS. A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortality from colorectal cancer. *N Engl J Med* 1992;326(10):653-7.
359. Muller AD, Sonnenberg A. Prevention of colorectal cancer by flexible endoscopy and polypectomy. A case-control study of 32,702 veterans. *Ann Intern Med* 1995;123(12):904-10.
360. Citarda F, Tomaselli G, Capocaccia R, Barcherini S, Crespi M. Efficacy in standard clinical practice of colonoscopic polypectomy in reducing colorectal cancer incidence. *Gut* 2001;48(6):812-5.
361. Yang G, Zheng W, Sun QR, Shu XO, Li WD, Yu H *et al.* Pathologic features of initial adenomas as predictors for metachronous adenomas of the rectum. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(21):1661-5.
362. Robertson DJ, Mott L, Baron JA. Colorectal cancer after 'clearing' colonoscopy: experience from 3 large adenoma chemoprevention trials [abstract]. *Am J Gastroenterol* 2003;98(9 Suppl):S123.
363. Bertario L, Russo A, Sala P, Pizzetti P, Ballardini G, Andreola S *et al.* Predictors of metachronous colorectal neoplasms in sporadic adenoma patients. *Int J Cancer* 2003;105(1):82-7.
364. Winawer SJ. Appropriate intervals for surveillance. *Gastrointest Endosc* 1999;49(3 Pt 2):S63-6.
365. Feingold DL, Forde KA. Colorectal

- cancer surveillance after age 65 years. *Am J Surg* 2003;185(4):297-300.
366. Stryker SJ, Wolff BG, Culp CE, Libbe SD, Ilstrup DM, MacCarty RL. Natural history of untreated colonic polyps. *Gastroenterology* 1987;93(5):1009-13.
367. Miller KM, Wayne JD. Approach to colon polyps in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2000;95(5):1147-51.
368. Heresbach D, Heresbach-Le Berre N, Corbinais S, Diebold M. Polypes du côlon. Nouvelles entités lésionnelles, dépistage et surveillance endoscopique. *Gastroentérol Clin Biol* 2003;27(1):61-72.
369. Morita T, Tomita N, Ohue M, Sekimoto M, Yamamoto H, Ohnishi T *et al.* Molecular analysis of diminutive, flat, depressed colorectal lesions: are they precursors of polypoid adenoma or early stage carcinoma? *Gastrointest Endosc* 2002; 56(5):663-71.
370. Watari J, Saitoh Y, Obara T, Fujiya M, Maemoto A, Ayabe T *et al.* Natural history of colorectal nonpolypoid adenomas: a prospective colonoscopic study and relation with cell kinetics and K-ras mutations. *Am J Gastroenterol* 2002;97(8):2109-15.
371. Matsumoto T, Mizuno M, Shimizu M, Manabe T, Iida M. Clinicopathological features of serrated adenoma of the colorectum: comparison with traditional adenoma. *J Clin Pathol* 1999;52(7):513-6.
372. Iwabuchi M, Sasano H, Hiwatashi N, Masuda T, Shimosegawa T, Toyota T *et al.* Serrated adenoma: a clinicopathological, DNA ploidy, and immunohistochemical study. *Anticancer Res* 2000;20(2B):1141-7.
373. Fogt F, Brien T, Brown CA, Hartmann CJ, Zimmerman RL, Odze RD. Genetic alterations in serrated adenomas: comparison to conventional adenomas and hyperplastic polyps. *Hum Pathol* 2002;33(1):87-91.
374. Mäkinen MJ, George SMC, Jernvall P, Makela J, Vihko P, Karttunen TJ. Colorectal carcinoma associated with serrated adenoma-prevalence, histological features, and prognosis. *J Pathol* 2001;193(3):286-94.
375. Goldstein NS, Bhanot P, Odish E, Hunter S. Hyperplastic-like colon polyps that preceded microsatellite-unstable adenocarcinomas. *Am J Clin Pathol* 2003;119(6):778-96.
376. Martínez ME, McPherson RS, Levin B, Glober GA. A case-control study of dietary intake and other lifestyle risk factors for hyperplastic polyps. *Gastroenterology* 1997;113(2):423-9.
377. Rex DK, Alikhan M, Cummings O, Ulbright TM. Accuracy of pathologic interpretation of colorectal polyps by general pathologists in community practice. *Gastrointest Endosc* 1999;50(4):468-74.
378. Demers RY, Neale AV, Budev H, Schade WJ. Pathologist agreement in the interpretation of colorectal polyps. *Am J Gastroenterol* 1990;85(4):417-21.
379. Yoon H, Martin A, Benamouzig R, Longchamp E, Deyra J, Chaussade S. Reproductibilité inter-observateurs du diagnostic anatomo-pathologique des polypes colorectaux. Données des centres participant à l'étude APACC. *Gastroentérol Clin Biol* 2002;26(3):220-4.
380. Longacre TA, Fenoglio-Preiser CM. Mixed hyperplastic adenomatous polyps/serrated adenomas. A distinct form of colorectal neoplasia. *Am J Surg Pathol* 1990;14(6):524-37.
381. Yao T, Kouzuki T, Kajiwara M, Matsui N, Oya M, Tsuneyoshi M. 'Serrated' adenoma of the colorectum, with reference to its gastric differentiation and its malignant potential. *J Pathol* 1999;187(5):511-7.
382. Weston AP, Campbell DR. Diminutive colonic polyps: histopathology, spatial distribution, concomitant significant lesions, and treatment complications. *Am J Gastroenterol* 1995;90(1):24-8.
383. Croizet O, Moreau J, Arany Y, Delvaux M, Rumeau JL, Escourrou J. Follow-up of patients with hyperplastic polyps of the large bowel. *Gastrointest Endosc* 1997;46(2):119-23.
384. Huang EH, Whelan RL, Gleason NR, Maeda JS, Terry MB, Lee SW *et al.* Increased incidence of colorectal adenomas in follow-up evaluation of patients with newly diagnosed hyperplastic polyps. *Surg Endosc* 2001;15(7):646-8.
385. Liljegren A, Lindblom A, Rotstein S, Nilsson B, Rubio C, Jaramillo E. Prevalence and incidence of hyperplastic polyps and adenomas in familial colorectal cancer:

- correlation between the two types of colon polyps. *Gut* 2003;52(8):1140-7.
386. Rex DK, Cummings OW, Helper DJ, Nowak TV, McGill JM, Chiao GZ *et al.* 5-year incidence of adenomas after negative colonoscopy in asymptomatic average-risk persons. *Gastroenterology* 1996;111(5):1178-81.
387. Leggett BA, Devereaux B, Biden K, Searle J, Young J, Jass J. Hyperplastic polyposis: association with colorectal cancer. *Am J Surg Pathol* 2001;25(2):177-84.
388. Renaut AJ, Douglas PR, Newstead GL. Hyperplastic polyposis of the colon and rectum. *Colorectal Dis* 2002;4(3):213-5.
389. Lockett MJ, Atkin WS. Hyperplastic polyposis (HPP): prevalence and cancer risk [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120(Suppl 1):A-742.
390. Place RJ, Simmang CL. Hyperplastic-adenomatous polyposis syndrome. *J Am Coll Surg* 1999;188(5):503-7.
391. Khvatyuk O, Winawer SJ, Klimstra D, Markowitz AJ. Hyperplastic polyposis syndromes confers an increased personal and familial risk of adenomas and colorectal cancer [abstract]. *Gastroenterology* 2001;120 (Suppl 1):A 742.
392. Spjut HJ, Estrada RG. The significance of epithelial polyps of the large bowel. *Pathol Annu* 1977;12(Pt 1):147-70.
393. Franzin G, Zamboni G, Scarpa A, Dina R, Iannucci A, Novelli P. Hyperplastic (metaplastic) polyps of the colon. A histologic and histochemical study. *Am J Surg Pathol* 1984;8(9):687-98.
394. Torlakovic E, Snover DC. Serrated adenomatous polyposis in humans. *Gastroenterology* 1996;110(3):748-55.
395. Whitelaw SC, Murday VA, Tomlinson IPM, Thomas HJM, Cottrell S, Ginsberg A *et al.* Clinical and molecular features of the hereditary mixed polyposis syndrome. *Gastroenterology* 1997;112(2):327-34.
396. Rozen P, Samuel Z, Brazowski E. A prospective study of the clinical, genetic, screening, and pathologic features of a family with hereditary mixed polyposis syndrome. *Am J Gastroenterol* 2003;98(10):2317-20.
397. Beusnel C, Le Berre N, Pagenault M, Luherne Y, Bargain A, Ramée MP *et al.* Polyposis hyperplasique géante à composante adénomateuse. *Gastroentérol Clin Biol* 1996;20(3):294-7.
398. Warner AS, Glick ME, Fogt F. Multiple large hyperplastic polyps of the colon coincident with adenocarcinoma. *Am J Gastroenterol* 1994;89(1):123-5.
399. Diebold MD, Boyer J. Conduite à tenir devant un polype "transformé". *Gastroentérol Clin Biol* 1998;22(3 Suppl):S147-54.
400. Tada S, Yao T, Iida M, Koga H, Hizawa K, Fujishima M. A clinicopathologic study of small flat colorectal carcinoma. *Cancer* 1994;74(9):2430-5.
401. Leong AFPK, Seow-Choen F, Tang CL. Diminutive cancers of the colon and rectum: comparison between flat and polypoid cancers. *Int J Colorectal Dis* 1998;13(4):151-3.
402. Kuramoto S, Oohara T. Flat early cancers of the large intestine. *Cancer* 1989;64(4):950-5.
403. Kubota O, Kino I, Kimura T, Harada Y. Nonpolypoid adenomas and adenocarcinomas found in background mucosa of surgically resected colons. *Cancer* 1996;77(4):621-6.
404. Stolte M, Bethke B. Colorectal mini-de novo carcinoma: a reality in Germany too. *Endoscopy* 1995;27(4):286-90.
405. Yusoff IF, Hoffman NE, Ee HC. Colonoscopic surveillance for family history of colorectal cancer: are NHMRC guidelines being followed? *Med J Aust* 2002;176(4):151-4.
406. Bampton PA, Sandford JJ, Young GP. Applying evidence-based guidelines improves use of colonoscopy resources in patients with a moderate risk of colorectal neoplasia. *Med J Aust* 2002;176(4):155-7.
407. Lieberman DA, Weiss DG. One-time screening for colorectal cancer with combined fecal occult-blood testing and examination of the distal colon. *N Engl J Med* 2001;345(8):555-60.
408. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51(1):130-1.