



HISTOSEMINAIRE CARREFOUR PATHOLOGIE 2016

**« COLITES INFLAMMATOIRES (MICI) :
Rôle du pathologiste dans le diagnostic et la surveillance en 2016 »**

8 NOVEMBRE 2016

Coordination : Jean-François FLEJOU

Avec la participation de :

Dominique Cazals-Hatem, Aude Marchal, Magali Svrcek

Sommaire

Introduction	3
Jean-François Fléjou	
Cas N°01 : Colite aiguë non spécifique, d'allure infectieuse	4
Dominique Cazals-Hatem	
Cas N°02 : Colite chronique inflammatoire en poussée aiguë ou MICI, inclassable	9
Dominique Cazals-Hatem	
Cas N°03 : Colite inflammatoire chronique granulomateuse	14
Jean-François Fléjou	
Cas N°04 : Colite inflammatoire et érosive sévère iatrogénique	20
Jean-François Fléjou	
Cas N°05 et 06	26
05 : Colite chronique non active en faveur d'une RCH en phase quiescente	
06 : Colite chronique active en faveur d'une RCH en poussée	
Aude Marchal	
Cas N°07 et 08	33
07 : Lésion festonnée de type adénome/polype sessile festonné avec foyers de dysplasie de haut grade	
08 : Lésions de dysplasie de bas grade en muqueuse plane sur iléo-colite de Crohn en poussée histologique modérée	
Magali Svrcek	

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont considérées comme un des domaines difficiles de la pathologie digestive, en particulier sur biopsies. Mais elles constituent aussi l'un des champs les plus intéressants de cette « surspécialité », à cause de cette difficulté diagnostique. Et, contrairement à certains domaines difficiles de la pathologie, dont la prise en charge est concentrée dans des services spécialisés, toute structure de pathologie est amenée à examiner ces prélèvements, et doit pouvoir répondre aux attentes des cliniciens dans toutes les facettes du diagnostic et de la thérapeutique de ces maladies.

On aurait pu croire que, compte tenu des progrès de l'imagerie, de l'immunologie et de la génétique, la place de l'examen anatomo-pathologique des biopsies coliques allait se réduire dans les MICI. Cela ne s'est pas produit, et cet examen garde toute sa place dans le diagnostic initial et la surveillance des MICI. Il s'agit initialement de faire le diagnostic de colite inflammatoire chronique, qui doit être distinguée de nombreuses autres colites, souvent aiguës, en particulier les colites infectieuses. Il faut ensuite phénotyper la colite, en essayant de la classer comme une maladie de Crohn (MC) ou une rectocolite hémorragique (RCH). Ces aspects diagnostiques sont abordés par D. Cazals-Hatem dans les cas N°01 et 02 de cet histoséminaire. Le cas N°03 illustre les particularités des colites inflammatoires débutant chez le jeune enfant, et qui peuvent correspondre aux atteintes digestives liées à certains déficits immunitaires, difficiles à distinguer d'une MICI « classique », et le cas N°04 présente un nouveau type de colite médicamenteuse « auto-immune », observée avec certaines nouvelles drogues immuno-modulatrices, très efficaces dans le traitement de certains cancers. Ces nouvelles colites doivent être connues, et elles constituent en outre des modèles physiopathologiques d'intérêt. Ces cas seront présentés par J-F Fléjou. Les traitements médicamenteux des MICI ont considérablement progressé depuis quelques années, avec, en plus des anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les biothérapies, qui permettent d'obtenir des rémissions prolongées et des guérisons. Le suivi biopsique est un élément important de la prise en charge au long cours des patients, et les biopsies faites dans ce cadre doivent être analysées dans un esprit systématique, pour affirmer une éventuelle guérison histologique, et grader les lésions pour pouvoir les comparer dans le temps et évaluer l'effet des traitements. Ces aspects sont évoqués dans les cas N°05 et 06, présentés par Aude Marchal. Enfin, les MICI augmentent le risque de cancer colorectal (CCR), et la surveillance est basée sur l'endoscopie et les biopsies. Les cas N°07 et 06, présentés par M. Svrcek, illustrent les difficultés diagnostiques de cette surveillance à la recherche d'une dysplasie, et les nouvelles classifications macroscopiques et histologiques de ces lésions.

Cas N° 01 Dominique Cazals-Hatem

Département de Pathologie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy

Renseignements cliniques

Femme de 25 ans sans antécédent ; histoire familiale de maladie de Crohn chez la mère. Consulte aux urgences pour une diarrhée faite de 10 selles par jour avec douleurs abdominales et fébricule à 38°C ; NFS normale, CRP = 117 g/dl. Coloscopie : érythème diffus avec érosions superficielles ou aphtoïdes, sans ulcération.

Biopsies du côlon gauche, sigmoïde et rectum.

Diagnostic proposé

Colite aiguë non spécifique, d'allure infectieuse

Description histologique

Les trois fragments montrent des lésions diffuses et homogènes, caractérisées par une perte de mucosécrétion, un **œdème** muqueux superficiel, un infiltrat inflammatoire fait d'une prédominance de polynucléaires **neutrophiles** et **d'histiocytes** avec lésions de cryptite et micro-abcès cryptiques. L'agencement régulier des glandes qui restent partout bien parallèles entre elles et l'absence de plasmocytose basale écartent l'hypothèse d'une colite chronique préexistante.

L'histoire clinique (colite de présentation aiguë bien tolérée d'apparition récente) et la présentation histologique sont en faveur d'une colite aiguë infectieuse banale.

Evolution

Régression rapide des symptômes après antibiothérapie (Ciprofloxacine°). Pas de récurrence après un recul de 3 ans.

Commentaires

L'analyse histologique de biopsies faites sur des lésions endoscopiques de colite d'apparition récente (diarrhée évoluant depuis moins de 4 semaines) a pour objectif de confirmer la colite et son caractère aigu, de rechercher une orientation étiologique en faveur d'une origine infectieuse, et d'éliminer si possible la première poussée d'une maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI). Les biopsies multiples et étagées améliorent la performance diagnostique si elles sont accompagnées par des données cliniques (durée des symptômes, contexte, comorbidité, voyage récent, traitement, imagerie, biologie) et une description endoscopique complète.

La démarche diagnostique du pathologiste suit le schéma suivant :

1. Affirmer la **colite aiguë**
2. Définir le cadre nosologique lésionnel

3. Rechercher des signes de **chronicité**
4. Rechercher une **spécificité**.

1. Un diagnostic histologique de **colite** implique l'existence d'une altération significative de l'épithélium colique ou rectal, sous forme d'érosions/ulcérations (vues en endoscopie), ou de nécrose glandulaire, de cryptite à polynucléaires ou d'abcès cryptique, ou simplement d'une exocytose dans l'épithélium de surface, de granulomes, d'une apoptose excessive dans la base des cryptes, ou d'une distorsion/atrophie glandulaire significative.

2. L'histologie définit le cadre nosologique inflammatoire ou ischémique.

- L'abondance de l'infiltrat inflammatoire au sein du chorion oriente vers une colite **aiguë inflammatoire**, à priori d'origine infectieuse. La colite aiguë infectieuse d'évolution bénigne la plus fréquente (« *acute self limited colitis* » des auteurs anglo-saxons) associe des érosions, des lésions de cryptite au sein d'une muqueuse peu modifiée avec des cryptes toujours bien parallèles. L'œdème et l'inflammation du chorion restent superficiels avec prédominance de polynucléaires neutrophiles et d'histiocytes, sans granulome. Une atteinte iléale aiguë est possible. L'évolution est rapidement favorable, spontanément ou après traitement antibiotique.
- Une colite aiguë **ischémique** se caractérise par une nécrose épithéliale et des lésions vasculo-exsudatives prédominantes (œdème, congestion, hémorragie, pseudo-membrane leucocytaire, voire fibrose), tranchant avec un infiltrat inflammatoire minime du chorion. Les antécédents vasculaires, l'aspect endoscopique et la topographie des lésions (angle gauche, charnière) confortent cette orientation. La recherche systématique d'endotoxines bactériennes est importante selon le contexte (âge, diarrhée post-antibiotique, intoxication alimentaire) pour différencier une colite aiguë ischémique d'une colite aiguë bactérienne pseudomembraneuse (cf.3.)

3. Les lésions de **chronicité**, arguments en faveur d'une MICI, s'observent au-delà de 4-6 semaines d'évolution. Une **distorsion** des cryptes et une **plasmocytose basale** sont les modifications les plus précoces et les plus sensibles pour un diagnostic de MICI [1].

- La distorsion est significative si elle concerne plus de 2 cryptes, à distance d'un follicule lymphoïde, formant des glandes bifides ou branchées, horizontalisées ou kystisées et/ou une surface pseudo-villeuse, voire une atrophie glandulaire (espacement interglande supérieur au diamètre d'une glande).

- L'infiltrat lymphoïde et plasmocytaire est néanmoins peu spécifique notamment dans le caecum ou le côlon droit. En cas d'infection, il apparaît après 2 semaines d'évolution dans la moitié supérieure de la lamina propria ; la perte du gradient de répartition normale des cellules du chorion (croissant vers la surface) est le signe d'une évolution prolongée. La plasmocytose basale focale ou diffuse (amas de plasmocytes dans le 1/3 inférieur du chorion ou entre le fond des cryptes et la musculaire muqueuse) est très prédictive d'une MICI.
- La métaplasie à cellules de Paneth dans le côlon gauche ou le rectum est spécifique d'une atteinte chronique, mais est rarement observée en dehors d'une MICI ancienne [2].

4. Les colites inflammatoires aiguës infectieuses peuvent présenter des lésions de **spécificité** (granulomes, pseudomembranes, inclusions). L'enquête étiologique nécessite dans tous les cas une confrontation clinique (voyages récents ?) et microbiologique [3].

- Les colites à *Campylobacter*, *Shigelle* ou *Salmonelle* n'ont pas de spécificité histologique mais peuvent avoir des évolutions prolongées (> 4-6 semaines), notamment chez les patients immunodéprimés, avec des signes histologiques de chronicité (distorsion) et une endoscopie trompeuse, mimant une MICI.
- La colite aiguë bactérienne avec sécrétion de toxines présente en histologie un aspect de colite « ischémique » avec cryptites. En endoscopie, l'atteinte du côlon droit et du côlon transverse est souvent sévère avec fausses membranes, responsable de diarrhée hémorragique sans fièvre. La présence de microthrombi dans la muqueuse et de membranes leucocytaires dans les cryptes superficielles sont des indices de sécrétion de toxines (*Escherichia Coli* souche entéro-hémorragique O157:H7 lors de toxi-infections alimentaires, *Klebsielle Oxytoca*, *Clostridium Perfringens* ou *Difficile* au décours d'une antibiothérapie).
- Les Yersinioses simulent une maladie de Crohn en raison de la fréquence de l'atteinte iléale, colique droite, appendiculaire et mésentérique (adénopathies), d'ulcérations aphtoïdes, d'un infiltrat tuberculoïde et d'une hyperplasie lymphoïde transmurale. Les sérologies et analyses bactériologiques permettent le diagnostic définitif.
- Les infections parasitaires prolongées peuvent simuler une colite de Crohn, notamment :
 - L'amibiase (*Entamoeba histolytica*, PAS+ dans l'exsudat de surface) lors d'ulcérations en « bouton de chemise » dans le caecum ou le côlon droit.

- La bilharziose rectale (œufs de bilharzie dans la sous-muqueuse) générant une inflammation granulomateuse riche en éosinophiles.
- En fonction du contexte, une recherche systématique de virus par immunomarquage peut être indiquée (adénovirus, CMV, Herpès si immunodépression ou immunosuppression).

La « colite focale active » n'est pas une entité clinique mais répond à une histologie peu spécifique sans lésion endoscopique franche (lésions glandulaires focales limitées à des cryptites isolées au sein d'une muqueuse par ailleurs normale). Elle s'observe lors de colite infectieuse ou ischémique résolutive, mais aussi lors de colite de Crohn peu active. Une origine médicamenteuse peut être proposée si des cellules en apoptose sont observées dans le fond des cryptes (prise d'AINS ?) [4].

Enfin, il faut savoir que seule l'évolution dans le temps est déterminante pour affirmer un diagnostic de MICI : 30 à 50% des colites aiguës d'allure « infectieuse » évoluent dans les 2 ans vers une authentique MICI. En cas de difficulté, une discussion étiologique proposant plusieurs hypothèses diagnostiques est préférable à l'affirmation d'une première poussée de MICI sans éléments formels.

En cas de doute, des biopsies de contrôle à la recherche d'une inflammation persistante après traitement antibiotique peuvent être proposées.

Points importants à retenir :

- Les termes de colite « subaiguë » ou « interstitielle » sont à proscrire ; une colite est absente ou présente en fonction des altérations épithéliales, aiguë et/ou chronique.
- La plasmocytose basale et la distorsion architecturale sont les signes les plus précoces et les plus sensibles d'une première poussée de MICI au-delà de 4 à 6 semaines d'évolution ; l'absence de ces deux lésions de chronicité plaide pour une colite aiguë infectieuse.
- Certaines colites bactériennes ou parasitaires peuvent avoir une évolution prolongées et une présentation clinique et histologique mimant une MICI ; une confrontation clinique, endoscopique et microbiologique est indispensable dans tous les cas.

REFERENCES

[1] Feakins RM. Inflammatory bowel disease biopsies: updated British Society of Gastroenterology reporting Guidelines. J Clin Pathol 2013;66:1005–26.

[2] Dundas SA, Dutton FJ, Skipworth P. Reliability of rectal biopsy in distinguishing between chronic inflammatory bowel disease and acute self-limiting colitis. *Histopathology* 1997;31:60-66.

[3] Lamps LW. Update on infectious enterocolitides and the diseases that they mimic. *Histopathology* 2015;66,3-14.

[4] Parfitt JR, Driman DK. Pathological effects of drugs on the gastrointestinal tract: a review *Human Pathol* 2007;38:525-536.

Cas N° 02 Dominique Cazals-Hatem

Département de Pathologie, Hôpital Beaujon, AP-HP, Clichy.

Renseignements cliniques

Femme de 23 ans ; antécédent de pancréatite aiguë en novembre 2013, d'évolution favorable, de cause non établie (médicamenteuse ?). En mars 2016, apparition d'une diarrhée glairo-sanglante avec douleurs, cédant sous antibiotiques. En mai 2016, réapparition de la diarrhée faite de 10 selles par jour conduisant à une hospitalisation en raison d'une perte de 8 Kg en 3 mois : la NFS montre une anémie à 9g/L, leucocytose à 17000/L ; CRP=65 mg/l. Coloscopie: muqueuse fragile, pleurant le sang.

Biopsies du côlon gauche, sigmoïde et rectum.

Diagnostic proposé

Colite chronique inflammatoire en poussée aiguë ou MICI, inclassable.

Description histologique

Les trois fragments montrent des lésions diffuses et marquées, caractérisées par une perte homogène de mucosécrétion, une distorsion des glandes, des abcès cryptiques, un infiltrat lymphoplasmocytaire prédominant dans la moitié inférieure de la *lamina propria*, des nids de plasmocytes entre le fond des cryptes et dans la musculaire muqueuse.

Evolution

Pas d'amélioration clinique sous corticothérapie. Amélioration clinique obtenue après 8 jours d'Infliximab.

Commentaires

Une première poussée de MICI apparaît plutôt chez un sujet jeune (pic de fréquence 15-35 ans, 10% avant 18 ans), mais un âge avancé n'élimine pas un premier diagnostic de MICI (10% des MICI débutent au-delà de 50-60 ans). La RCH et la colite de Crohn sont deux modes d'expression d'un même spectre pathologique et il n'est pas étonnant que le pathologiste ait des difficultés à distinguer une RCH d'une colite de Crohn, d'autant que la colite de Crohn sans atteinte extra-colique (20% des maladies de Crohn) développe peu de sténoses ou de fistules. La distinction entre la RCH et la colite de Crohn reste importante pour le clinicien car elle détermine le profil évolutif de la maladie et sa prise en charge médicale (inclusion dans un protocole thérapeutique) et chirurgicale en cas de colite aiguë grave réfractaire au traitement médical nécessitant une colectomie. L'anastomose iléo-anale guérit définitivement les RCH ; la maladie de Crohn en revanche peut récidiver sur tous les segments du tube digestif (anus, iléon, jéjunum, duodénum, estomac, œsophage). L'anastomose iléo-anale n'est pas indiquée dans la colite de Crohn du fait d'une inflammation

plus fréquente du réservoir iléal (pochite ulcérée) et la préservation du rectum est préférable (anastomose iléo-rectale si l'état du rectum le permet).

Des biopsies étagées et nombreuses faites dans les cinq segments coliques en pots séparés (caecum, droit, transverse, gauche, rectum) et dans l'iléon terminal (2 à 4 biopsies par segment), en zones lésées et apparemment saines, accompagnées d'une description endoscopique détaillée, permettent un diagnostic fiable et précis de MICI lors d'une diarrhée évoluant depuis plus de 6 semaines.

La démarche diagnostique du pathologiste suit le schéma suivant :

1. Affirmer une colite inflammatoire **chronique** (MICI).
2. Proposer (confirmer) un **type de MICI** (RCH / maladie de Crohn / colite inclassable) et l'étendue des lésions.
3. *Evaluer le degré de l'activité inflammatoire (cf. cas suivants).*
4. *Rechercher des complications infectieuses et/ou néoplasiques (cf. cas suivants).*

1- Les signes histologiques de colite **chronique** (MICI) s'observent lors d'une évolution prolongée (> 4-6 semaines de diarrhée) et sont l'association d'une **distorsion** glandulaire (plus de 2 par fragment ou plus de 10% des glandes branchées, horizontalisées, raréfiées et/ou surface muqueuse festonnée, pseudovilleuse) et d'une **plasmocytose basale**, focale ou diffuse [1,2]. Lors d'une poussée inflammatoire aiguë de la maladie, l'inflammation lymphoïde et plasmocytaire est majeure et occupe toute la hauteur de la muqueuse avec souvent une hyperplasie lymphoïde nodulaire basale dissociant la musculaire muqueuse et la sous-muqueuse en regard des ulcérations.

2- La distribution des lésions par segment (étendue de la colite), dans un même segment et au sein d'un même fragment biopsique aide à définir le type de MICI [1,2].

- La RCH est une inflammation **diffuse, homogène, continue et érosive** non-granulomateuse, limitée à la muqueuse, avec nombreux abcès cryptiques, conduisant à une déplétion diffuse de mucus et à une distorsion glandulaire plus marquée dans la distalité du côlon et le rectum. La RCH est soit distale (limitée au rectum, RCH E1 selon la classification de Montréal 2005), soit colique gauche (rectum et côlon gauche atteints, RCH E2), soit étendue au delà de l'angle colique gauche dès que des lésions sont observées dans le côlon transverse, le côlon droit ou le caecum (RCH E3 ou pancolique).

- La colite de Crohn est une inflammation **segmentaire, hétérogène, discontinue et fissuraire** intéressant la paroi, avec des ulcérations aphtoïdes, des cryptites et peu d'abcès cryptiques, une déplétion de mucus focale et une distorsion glandulaire minime. Tous les segments du côlon (proximal > distal) et le rectum peuvent être touchés, mais séparés d'intervalles sains. Une atteinte péri-anales et/ou fistulisante est un argument diagnostique majeur qui écarte à priori une RCH.
- Le granulome épithélioïde (>5 cellules épithélioïdes) est très évocateur d'une maladie de Crohn s'il est présent dans la profondeur de *lamina propria* et/ou au sein d'un nodule lymphoïde basal. Il reste néanmoins inconstant (<30% chez l'adulte) et n'est pas pathognomonique (visible lors d'infections comme la yersiniose et la tuberculose). La cellule géante isolée et le granulome au contact d'une crypte rompue n'ont pas de valeur d'orientation.
- L'iléite ulcérée vue en endoscopie (sans continuité avec la colite), avec lésions histologiques d'iléite chronique (villosités trapues en baguette de tambour, raccourcies, œdème, érosions aphtoïdes, cryptes ramifiées, fibrose, métaplasie pylorique) orientent vers une maladie de Crohn iléo-colique.
- La présence d'une gastrite focale active sans *Helicobacter pylori* avec ou sans granulome, oriente vers une maladie de Crohn chez l'adulte mais n'a pas de valeur d'orientation chez l'enfant.

Sans renseignements endoscopiques et cliniques et/ou en cas de difficulté en raison d'un échantillonnage insuffisant, il est préférable d'employer le terme de MICI « **inclassable** » plutôt que d'affirmer une RCH ou une colite de Crohn.

Le terme de colite « **indéterminée** » ne doit pas être utilisé sur biopsies et est réservé à une difficulté de diagnostic définitif sur des données complètes, cliniques et histologiques, issues d'une coloproctectomie pour MICI « inclassable » [3].

Les difficultés du pathologiste (et de l'endoscopiste) à distinguer une RCH d'une colite de Crohn sont rencontrées dans les situations suivantes [1- 3] :

- Lors d'une colite aiguë grave pour laquelle des biopsies multiples ne peuvent pas être faites (lésions d'emblée creusantes ou fissuraires avec épargne rectale dans 13% des cas).
- Lors d'une topographie lésionnelle d'emblée « bifocale » (atteinte péri-appendiculaire /caecale et colique gauche avec côlon transverse sain), pouvant en imposer pour un diagnostic endoscopique de maladie de Crohn alors que l'histologie est celle d'une RCH.

- Lors de colite inflammatoire associée à une cholangite sclérosante primitive (CSP) qui répond dans plus de 90% des cas à une colite de type RCH de présentation particulière avec un côlon proximal plus atteint que le côlon gauche et le rectum, voire avec un rectum épargné [4]. En histologie, les lésions de colite sont souvent marquées (distorsion et atrophie marquées avec surface pseudo-villeuse), associées à une iléite aiguë « de reflux » avec béance valvulaire vue en endoscopie, difficile à distinguer d'une iléite chronique de Crohn.
- Chez l'enfant et l'adolescent, pour lesquels la topographie des lésions peut être aberrante (gastrite focale, iléite terminale, ou épargne rectale dans 30% des RCH).

La règle est de pratiquer une iléocoloscopie chez tous les patients avec une CSP diagnostiquée par cholangio-IRM à la recherche d'une MICI : une pancolite de type RCH active est présente chez 70% d'entre eux, peu symptomatique, mais souvent d'évolution péjorative avec un risque accru de néoplasie colique.

Points importants à retenir :

- Un premier diagnostic de MICI en poussée repose sur un faisceau d'arguments clinique, endoscopique et l'existence d'une colite inflammatoire avec signes de chronicité (distorsion glandulaire et plasmocytose basale).
- En cas de difficulté ou si les renseignements cliniques et endoscopiques sont incomplets, un diagnostic de « MICI probable », ou de MICI « inclassable » est préférable à un diagnostic de RCH ou de colite de Crohn. Le terme de colite chronique « non-spécifique » est ici à éviter.
- La colite de Crohn sans atteinte extra-colique (20% des maladies de Crohn) est difficile à affirmer en l'absence de granulome. Le caractère segmentaire et focal des lésions cryptiques et inflammatoires avec intervalles glandulaires normosécrétants n'a de valeur en faveur d'une maladie de Crohn que chez les adultes non traités, et nécessite des biopsies multiples et étagées du côlon et du rectum, en zones saines et lésées.
- La CSP est fréquemment associée à une pancolite active de type RCH en histologie, de topographie souvent atypique avec un rectum épargné et un côlon proximal atteint avec une iléite de reflux.

REFERENCES

- [1] Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. on behalf of the European Society of Pathology (ESP) and the European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827–51.
- [2] Feakins R M. Ulcerative colitis or Crohn's disease? Pitfalls and problems. *Histopathology* 2014;64,317-35.
- [3] Martland GT, Shepherd NA. Indeterminate colitis: definition, diagnosis, implications and a plea for nosological sanity. *Histopathology* 2007;50:83-96.
- [4] Loftus EV Jr, Harewood GC, Loftus CG, Tremaine WJ, Harmsen WS, Zinsmeister AR, et al. PSC-IBD : a unique form of inflammatory bowel disease associated with primary sclerosing cholangitis. *Gut* 2005;54:91-6.

Cas N°03 Jean-François Fléjou

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Renseignements cliniques

Homme âgé de 22 ans. Maladie inflammatoire intestinale connue depuis l'âge de 4 ans. Antécédent de maladie de Crohn (MC) chez la mère. Poussée évolutive avec diarrhée chronique, et en coloscopie colite érosive diffuse, et fistule anale.

Biopsies rectales (lame A) et sigmoïdiennes (lame B).

Diagnostic proposé

Colite inflammatoire chronique, granulomateuse. Dans le contexte et après consultation du dossier clinique, le diagnostic est celui d'une colite compliquant une granulomatose septique chronique (« chronic granulomatous disease » des auteurs anglo-saxons), indistinguishable cliniquement et histologiquement d'une colite de Crohn.

Description histologique

Les biopsies du rectum (A) et du sigmoïde (B) présentent toutes des lésions inflammatoires. Il s'agit donc d'une colite inflammatoire touchant au moins le rectum et le sigmoïde. Si les lésions sont diffuses, elles sont cependant d'intensité un peu variable d'un fragment à l'autre. Globalement, elles sont un peu plus intenses dans le rectum que dans le sigmoïde. Il existe des lésions épithéliales, avec un épithélium de surface souvent aplati, et des cryptes de calibre un peu irrégulier, dont la mucosécrétion est modérément diminuée. Un infiltrat inflammatoire modéré à sévère est présent, polymorphe. Cet infiltrat est fait de lymphocytes, de plasmocytes, avec des aspects de plasmocytose basale, et d'histiocytes. Ceux-ci sont responsables d'une part de la présence de rares granulomes épithélioïdes, avec deux cellules géantes dans le sigmoïde, dont l'une au contact d'une crypte rompue, et d'autre part d'un infiltrat de macrophages contenant un pigment brunâtre, bien visible dans la partie profonde du chorion. Des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont présents, avec un abcès cryptique dans le rectum. Un des fragments prélevés dans le rectum est constitué d'un bourgeon charnu, témoignant d'une perte de substance. Au niveau de quelques fragments, la partie superficielle de la sous-muqueuse est visible, modérément inflammatoire.

La consultation du dossier clinique du patient mentionne que le diagnostic de granulomatose septique chronique a été porté à l'âge de 4 ans, liée au chromosome X avec mutation GP91, avec atteinte cutanée et digestive. L'atteinte digestive est colique gauche et rectale, avec fistules anales chroniques, non contrôlée par un traitement associant Thalidomide, Pentasa et Cortancyl. L'introduction du Védolizumab après cette coloscopie va entraîner une amélioration clinique rapide, et une cicatrisation des lésions anales.

Commentaires

Les lésions histologiques observées sur les biopsies rectales et sigmoïdiennes de ce patient, interprétées en fonction des constatations endoscopiques, font porter le diagnostic de colite inflammatoire chronique (MICI) granulomateuse, en poussée histologique modérée. Le diagnostic évoqué est bien sûr en premier lieu celui de MC. La notion de maladie évoluant depuis l'âge de 4 ans incite à consulter plus précisément le dossier clinique du patient. Dans celui-ci, il est indiqué que le diagnostic de **granulomatose septique chronique** a été porté dans l'enfance. Dans ces conditions, même si le diagnostic histologique reste celui d'une colite granulomateuse ressemblant à une MC, les lésions sont considérées comme correspondant à une atteinte intestinale liée à la granulomatose septique chronique. Cette atteinte peut être considérée soit comme une association entre MC et granulomatose septique, soit plutôt comme une atteinte digestive de la granulomatose septique, de phénotype « Crohn-like ».

Cette observation amène à discuter le cadre des colites inflammatoires de l'enfant, et en particulier de celles à début précoce ou très précoce, qui peuvent correspondre à une atteinte intestinale inflammatoire liée à une maladie héréditaire monogénique, affectant des gènes impliqués dans la réponse immunitaire, les fonctions des granulocytes, ou la barrière épithéliale muqueuse [1-4]. Ces atteintes, qui posent des problèmes diagnostiques spécifiques parfois difficiles, impliquent une prise en charge thérapeutique différente, et constituent en outre des modèles pour progresser dans la compréhension de la physiopathologie des MICI [1]. En effet, il est maintenant admis que l'étiologie est MICI est complexe et multifactorielle, ces maladies se développant chez des sujets ayant une susceptibilité individuelle d'origine génétique multigénique, développant une réaction immunitaire anormale en réponse à des facteurs bactériens (microbiote) et environnementaux. La connaissance de ces maladies monogéniques entraînant des lésions de type MICI donne un éclairage sur les facteurs génétiques mis en jeu dans les colites classiques (MC et RCH).

Caractéristiques générales des MICI pédiatriques

Les MICI débutant pendant l'enfance ou l'adolescence représentent environ 30% des cas et leur fréquence augmente [4]. Il s'agit plus souvent de MC que de RCH. Il existe une prédominance masculine, en particulier pour la MC, qui chez l'enfant atteint plus souvent le côlon que chez l'adulte. La RCH pédiatrique présente également des particularités : absence relativement fréquente d'atteinte rectale, atteinte appendiculaire fréquente, de même que

l'iléite de reflux (« backwash ileitis »), colite souvent étendue (pancolite), avec anomalies architecturales épithéliales restant peu intenses. Enfin, en terme de phénotype, les colites « inclassées » (terme à préférer à celui de colite indéterminée) sont plus fréquentes que chez l'adulte, représentant environ 15% des cas (25% avant l'âge de 3 ans).

MICI à début précoce, maladies monogéniques

Au sein des colites pédiatriques, un sous-groupe particulier est celui des formes à début précoce (avant l'âge de 10 ans), très précoce (avant l'âge de 6 ans) et « très très précoce » (avant l'âge de 2 ans, nommées par les auteurs anglo-saxons « infantile IBD » - MICI infantiles). Ce sous-groupe « infantile » est caractérisé par la fréquence de la consanguinité, par une évolution clinique plus sévère, une association fréquente à un déficit immunitaire, et une résistance au traitement standard des MICI, dont les immunosuppresseurs [1-3]. Ces caractéristiques cliniques suggèrent la responsabilité d'une maladie monogénique. Les principales maladies associées à une colite inflammatoire, dans ce contexte, figurent dans le tableau 1. Leur fréquence, au sein des MICI de l'enfant, est globalement inversement corrélée à l'âge. Il est important d'identifier rapidement les syndromes génétiques en cas de colite inflammatoire à début précoce. Leur gravité propre et les comorbidités associées demandent un traitement adapté. Les atteintes digestives sont souvent résistantes aux traitements conventionnels, y compris aux anti TNF, soit d'emblée, soit secondairement. Elles peuvent donc justifier des traitements spécifiques, pouvant aller jusqu'à la greffe de cellules souches hématopoïétiques. Les lésions histologiques sont souvent peu spécifiques, aboutissant à un diagnostic de MICI non classée. C'est souvent la présentation clinique globale, les antécédents familiaux, l'association à des lésions extradigestives qui doivent alerter le clinicien. Des tests immunitaires « globaux » vont orienter vers le diagnostic, le type précis de déficit ne pouvant être établi que par des tests génétiques spécifiques, en particulier dans les formes de début très précoce [2].

Atteinte digestive de la granulomatose septique chronique

L'observation du cas décrit dans ce séminaire représente un prototype de colite inflammatoire à début précoce chez l'enfant, liée à une maladie immunitaire monogénique, la granulomatose septique chronique. Il s'agit d'une maladie héréditaire rare (1 enfant atteint sur 250 000 naissances), se manifestant par un déficit dû à la mutation d'un des gènes codant pour les sous-unités de la NADPH oxydase [1]. A cause d'une incapacité à détruire les micro-organismes catalase +, tels que *Candida* et *Aspergillus*, les enfants atteints présentent des

infections bactériennes et fongiques sévères récidivantes, avec souvent réaction inflammatoire granulomateuse. Dans la majorité des cas, la transmission est liée au chromosome X (gène CYBB), la maladie atteignant donc les jeunes garçons. Les autres cas sont de transmission autosomale récessive. Le diagnostic est souvent fait vers l'âge de 3 à 5 ans, mais les formes liées à l'X sont en moyenne de début plus précoce, plus sévères, et développent souvent des atteintes immunitaires variées. Jusqu'à l'âge de 10 ans, le tableau est dominé par des infections à répétition, notamment broncho-pulmonaires et cutanées, puis les maladies inflammatoires chroniques deviennent fréquentes.

Les atteintes digestives sont les plus fréquentes et plus de 80% des patients présentent une atteinte inflammatoire digestive [5,6]. Celle-ci peut siéger de haut en bas du tube digestif, mais l'atteinte intestinale grêle et colique est de loin la plus fréquente. Il peut s'agir d'une atteinte purement histologique, détectée sur des biopsies réalisées au cours du bilan chez un patient atteint de granulomatose septique chronique, mais souvent cette atteinte est symptomatique, évoquant cliniquement une MICI. Histologiquement, les lésions sont alors, dans la plupart des cas, indistinguables de celles d'une MC, avec une atteinte inflammatoire plus ou moins sévère, segmentaire et focale, comportant souvent des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires, qui peuvent rarement être nécrosants [5]. Parmi les arguments qui peuvent aider à évoquer le diagnostic de granulomatose septique chronique et à distinguer les lésions de celles d'une MC, ont été signalées la relative rareté des polynucléaires neutrophiles, et par contre la richesse en polynucléaires éosinophiles, avec des abcès cryptiques à éosinophiles, et la présence, dans le chorion, de nombreux débris nucléaires liés à un phénomène d'apoptose [6,7]. Surtout, l'élément qui doit orienter vers le diagnostic est la présence, dans le chorion, de macrophages pigmentés, jaunes ou bruns clairs, plutôt situés en profondeur autour du fond des cryptes, contenant des glycolipides et des phospholipides. Ces macrophages, pratiquement constants dans la muqueuse intestinale des patients atteints, peuvent aussi s'observer dans l'estomac et le duodénum. Ils peuvent être difficiles à voir, masqués par l'infiltrat inflammatoire de la colite associée.

L'entérocolite « Crohn-like » de la granulomatose septique chronique est importante à diagnostiquer, car elle débouche sur une prise en charge particulière. En effet, les traitements habituels de la maladie de Crohn sont souvent peu efficaces et les anti TNF- α augmentent le risque d'infection bactérienne et fongique sévère. La greffe de cellules souches hématopoïétiques a été utilisée avec succès chez certains malades [6].

Points importants à retenir :

- Les MICI débutent dans 30% des cas pendant l'enfance, notamment la MC. L'atteinte colique est plus fréquente que chez l'adulte au cours de la MC pédiatrique et, au cours de la RCH, le rectum peut être épargné.
- En cas de MICI de début très précoce (forme infantile des auteurs anglo-saxons), il faut toujours évoquer une possibilité d'une pathologie « MICI-like » associée à un déficit immunitaire héréditaire monogénique.
- Ces déficits peuvent s'associer à des colites inflammatoires sévères, souvent de classement difficile, ou parfois RCH-like ou Crohn-like.
- La granulomatose septique chronique est un de ces déficits immunitaires associés à une colite, indistinguable d'une MC, la présence de macrophages pigmentés dans le chorion devant faire évoquer ce diagnostic.

REFERENCES

- [1] Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut* 2013;62:1795-805.
- [2] Uhlig HH, Schwerd T, Koletzko S, Shah N, Kammermeier J, Elkadri A, et al. The diagnostic approach to monogenic very early onset inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2014;147:990-1007.
- [3] Kammermeier J, Dziubak R, Pescarin M, Drury S, Godwin H, Reeve K, et al. Phenotypic and genotypic characterisation of inflammatory bowel disease presenting before the age of 3 years. *J Crohns Colitis* 2016 Jun 14. pii : jjw118 (Epub ahead of print).
- [4] Rigoli L, Caruso RA. Inflammatory bowel disease in pediatric and adolescent patients: a biomolecular and histopathological review. *World J Gastroenterol* 2014;20:10262-78.
- [5] - Levine S, Smith VV, Malone M, Sebire NJ. Histopathological features of chronic granulomatous disease (GCD) in childhood. *Histopathology* 2005;47:508-16.
- [6] Uzzan M, Ko HM, Mehandru S, Cunningham-Rundles C. Gastrointestinal disorders associated with common variable immune deficiency (CVID) and chronic granulomatous disease (CGD). *Curr Gastroenterol Rep* 2016 ;18 :17. doi : 10.1007/s11894-016-0491-3.
- [7] Louis E. When it is not inflammatory bowel disease: differential diagnosis. *Curr Opin Gastroenterol* 2015;31:283-9.

Tableau 1 : Principales maladies héréditaires monogéniques responsables d'une pathologie de type MICI

Déficit (phénotype de la colite)	Gène	Transmission
Barrière épithéliale		
- Dystrophie épidermolytique bulleuse	COL7A1	AR
- Dysplasie ectodermique liée à l'X (entéropathie Crohn-like)	IKBKG	Lié à l'X
- Déficit en ADAM-17	ADAM-17	AR
Neutropénie et déficits fonctionnels des phagocytes		
- Granulomatose septique chronique (colite Crohn-like et macrophages pigmentés)	CYBB CYBA, NCF1-2-4	Lié à l'X AR
- Glycogénose type 1b (iléocolite Crohn-like)	SLC37A4	AR
Maladies hyper- et auto-inflammatoires		
- Fièvre méditerranéenne familiale (colite RCH-like)	MEFV	AR
- Déficit en mévalonate kinase	MVK	AR
- Syndrome lymphoprolifératif lié à l'X - type 1 et type 2	SH2D1A, XIAP	Lié à l'X
- Syndrome de Hermansky-Pudlak (colite Crohn-like)	HPS1, HPS4, HPS6	AR
Déficits immunitaires T et B		
- Déficit immunitaire commun variable (colite RCH ou Crohn-like)	ICOS, LRBA	AR
- Agammaglobulinémie (colite de début très précoce)	BTK	Lié à l'X
- Syndrome de Wiskott-Aldrich (colite précoce RCH-like)	WAS	Lié à l'X
Déficit de la régulation immunitaire		
- Syndrome IPEX (colite et atrophie villositaire)	FOXP3	Lié à l'X
- Déficit IL10 (colite très précoce Crohn-like)	IL10RA, IL10RB, IL10	AR

AR : transmission autosomale récessive

Cas N°04 Jean-François Fléjou

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Renseignements cliniques

Homme âgé de 56 ans. Cancer du côlon avec métastases hépatiques synchrones et carcinose péritonéale, diagnostiqué 2 ans auparavant. Traitement par chimiothérapie (FOLFIRI Avastin), puis colectomie gauche, puis hépatectomie droite. Le cancer colique est MSI avec perte de MSH2. Après la chirurgie, traitement par 6 cures de FOLFOX. Progression des métastases hépatiques, péritonéales et ganglionnaires. Inclusion dans un essai thérapeutique par Nivolumab et Ipilimumab. Après 2 cures, diarrhée liquide abondante sans rectorragies ni fièvre, évoluant depuis 10 jours au moment des biopsies. En coloscopie, pancolite érythémateuse et érosive, sans ulcération profonde. Biopsies coliques étagées.

Diagnostic proposé

Colite inflammatoire et érosive sévère. Dans le contexte clinique, il faut évoquer une colite iatrogénique, et en particulier une colite due à l'immunothérapie.

Description histologique

Les lésions sont intenses et présentes au niveau de tous les fragments biopsiques. Dans certains territoires, la muqueuse est ulcérée, avec des débris de fausses membranes fibrino-leucocytaires au dessus d'un chorion qui prend l'aspect d'un bourgeon charnu œdémateux et inflammatoire. Au niveau des fragments non ulcérés, la muqueuse est inflammatoire, mais ne présente que peu de remaniements architecturaux. L'épithélium de surface, quand il est présent, est aplati, dédifférencié, avec une exocytose de polynucléaires neutrophiles, sans augmentation du nombre des lymphocytes intra-épithéliaux. Les glandes sont de calibre homogène, sans branchement ni aspect contourné, mais leur mucosécrétion est diminuée. Des lésions de cryptite et de rares abcès cryptiques sont présents. On observe dans la partie moyenne et profonde des glandes de nombreux corps apoptotiques. Le chorion est inflammatoire, avec un infiltrat lymphocytaire et plasmocytaire, et des polynucléaires neutrophiles et éosinophiles, sans granulome tuberculoïde. Il n'y a pas d'inclusion virale. Quand la partie superficielle de la sous-muqueuse est visible, elle est oedémateuse et modérément inflammatoire. Il n'y a pas d'infiltration tumorale.

Commentaires

Les médicaments font partie des causes les plus fréquentes de colite. De nombreuses drogues peuvent être en cause, et peuvent induire des lésions ressemblant à celles de colites d'autres causes, notamment infectieuses, ou à des MICI.

Les principaux types de colite et les principaux médicaments responsables sont figurés dans le tableau suivant.

Type de colite	Principaux médicaments responsables
Colite à éosinophiles	AINS, sels d'or, Carbamazépine, antiagrégants plaquettaires, oestro-progestatifs
Colite microscopique (lymphocytaire, collagène)	AINS, Lansoprazole, Ticlopidine, Ranitidine
Colite focale active	AINS, Phospho-soda
Colite ischémique	AINS, Glutaraldéhyde, antibiotiques, chimiothérapies, vasopresseurs, cocaïne, oestro-progestatifs
Colite « apoptotique »	Phosphosoda, laxatifs, chimiothérapie, AINS, Mycophénolate mofétil, Colchicine, Rituximab, Idelalisib
Colite pseudo-membraneuse	AINS, antibiotiques
Colite neutropénique	Chimiothérapies
Colite « auto-immune »	Biothérapies : anticorps anti-CTLA-4, anti-PD-1/PD-L1

Si certains médicaments sont responsables d'un type précis de colite, la plupart peuvent entraîner différents profils lésionnels. La palme dans ce domaine revient aux AINS, sans doute les médicaments les plus souvent responsables d'effets secondaires digestifs, en particulier coliques, et qui peuvent entraîner pratiquement tous les types de lésions.

Les patients traités pour un cancer sont particulièrement exposés au risque de colite. Il peut s'agir de colites infectieuses, favorisées par l'immunosuppression liée au cancer et surtout à son traitement, de colites radiques, et de lésions liées à la chimiothérapie, elles aussi polymorphes.

Depuis quelques années a été décrit un nouveau groupe de colites compliquant le traitement de certains cancers par les « biothérapies » (biological treatments dans la littérature anglo-saxonne). Des cas rares de colite au Rituximab (anticorps anti-CD20), et plus récemment à l'Idelalisib (inhibiteur de la PI3Kd), utilisés dans le traitement des lymphomes, ont été décrits, pouvant mimer des MICI, mais particuliers par la présence de nombreux corps apoptotiques [1,2]. Surtout, plusieurs séries de colites dites « auto-immunes », de mécanisme immunitaire, ont été publiées, survenues chez des malades recevant un traitement immunologique dirigé contre un des « checkpoints » immunitaires [3-6]. Ces colites sont proches au plan

histologique d'une MICI, notamment de la RCH, et c'est dans ce cadre que se situe l'observation rapportée dans le cas N°4.

Les traitements « anti-immune checkpoint » (AIC)

De nombreux travaux ont montré l'importance du microenvironnement tumoral dans l'histoire naturelle des cancers. Il s'agit en particulier de la réaction immunitaire qui accompagne le développement des cellules tumorales. Les cellules tumorales ont la capacité de détourner à leur avantage les molécules immunosuppressives en inhibant les lymphocytes anti-tumoraux, échappant ainsi à leur destruction par le système immunitaire. Les molécules de type « immune checkpoint » telles que CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4), programmed cell death protein (PD-1) et son ligand PD-L1 sont fortement exprimées dans le microenvironnement tumoral. En ciblant ces molécules, les AIC activent les lymphocytes T cytotoxiques qui peuvent détruire les cellules tumorales.

Ces agents sont actuellement les anticorps anti-CTLA-4 (Ipilimumab et Tremelimumab), anti-PD-1 (Nivolumab, Pembrolizumab, Pidilizumab) et anti-PD-L1. L'efficacité de ces traitements a d'abord été montrée dans le mélanome métastatique, puis dans de nombreux autres types tumoraux, dont le cancer bronchique non à petites cellules. Trois de ces traitements (Ipilimumab, Nivolumab, Pembrolizumab) disposent d'une autorisation de prescription, seuls ou en association (Ipilimumab + Nivolumab). Une efficacité spectaculaire du Pembrolizumab a été rapportée dans des cancers métastatiques présentant une déficience du système MMR, d'origine colorectale et non colorectale [7]. Deux essais thérapeutiques internationaux sont actuellement en cours dans cette indication, et c'est dans un de ces essais que le patient rapporté ici avait été inclus.

Effets secondaires des AIC

CTLA-4 et PD-1/PD-L1 jouent un rôle physiologique dans la tolérance immunitaire en inhibant les lymphocytes T auto-réactifs. Des polymorphismes de ces gènes sont responsables de diverses pathologies auto-immunes. Il n'est donc pas étonnant que, en réactivant le système immunitaire, ces agents immunomodulateurs soient à l'origine de toxicités « auto-immunes » inhabituelles, appelées dans la littérature anglo-saxonne effets indésirables liés à l'immunité (ou IrAE pour immune-related adverse events). Ces « IrAEs » peuvent concerner de nombreux organes et systèmes, en particulier la peau, le tube digestif, le foie, les glandes endocrines et les poumons. Ils sont très fréquents, se produisant chez 90% des malades traités par anti-CTLA-4 et 70% de ceux traités par anti-PD-1. Ils peuvent être peu sévères,

notamment au niveau cutané, mais sont parfois graves, en particulier au niveau du tube digestif. Leur fréquence et leur sévérité seraient liées à la dose pour les anti-CTLA-4, mais pas pour les anti-PD-1. Leur fréquence augmente en cas d'association des deux classes thérapeutiques [8,9].

Colite liée aux AIC

La diarrhée est un des effets secondaires les plus fréquents de ces traitements, observée chez 30% des patients sous Ipilimumab, 15% de ceux sous anti-PD-1, plus de 40% de ceux sous traitement combiné. Une diarrhée sévère (grade 3 ou 4) avec colite s'observe chez 8 à 20% des patients sous Ipilimumab, elle est moins fréquente sous anti-PD-1. Les symptômes apparaissent dans un délai variable après le début du traitement, en moyenne 34 jours (3 à 91) dans la plus grande série publiée de colite aux anti-CTLA-4, souvent plus tardivement sous anti-PD-1 [3]. Les lésions endoscopiques sont variables, souvent sévères, allant d'un érythème à des ulcérations étendues, de topographie variée, souvent étendues mais discontinues. Une atteinte digestive haute est possible.

Les lésions histologiques n'ont été décrites que dans peu de séries. Dans la série française de 39 cas de colite aux anti-CTLA-4, des prélèvements biopsiques ou chirurgicaux étaient disponibles dans 27 cas [3]. Ils montraient des lésions aiguës, souvent diffuses, avec des érosions, des abcès cryptiques, souvent une apoptose épithéliale, un infiltrat inflammatoire polymorphe sans plasmocytose basale, granulome, ni modifications architecturales significatives. Le diagnostic différentiel comprend, dans ce contexte clinique particulier des colites infectieuses bactériennes ou virales (CMV), et l'effet secondaire éventuel d'autres traitements.

Dans les formes sévères, le traitement repose sur l'arrêt du traitement en cause et sur les corticoïdes. En cas de non-réponse, un traitement par Infliximab est généralement efficace. Dans les formes très sévères avec perforation colique ou mégacôlon toxique, une colectomie subtotale peut être nécessaire.

Après rémission clinique, les biopsies restent souvent anormales, et la réadministration de la drogue entraîne souvent une récurrence.

Il apparaît au total que les lésions de colite induites par les immunomodulateurs anti-CPI sont souvent à l'origine de colites inflammatoires, en particulier l'Ipilimumab (anti-CTLA-4). Ces colites pourraient représenter un modèle de colite inflammatoire induite par les lymphocytes T chez l'homme. De façon intéressante, des mutations germinales hétérozygotes de CTLA-4

ont été récemment montrées comme pouvant entraîner des colites « Crohn-like » à début précoce, faisant ainsi le lien avec la thématique abordée dans le cas N°3.

Points importants à retenir :

- Les médicaments sont une cause fréquente de colites, qui peuvent revêtir des aspects très variés, dont celui de colite inflammatoire chronique « de type MICI ».
- Les AINS sont les médicaments le plus souvent à l'origine de colite.
- Les immunothérapies récemment montrées comme très efficaces dans certains cancers peuvent être à l'origine de colite « auto-immunes », ressemblant à une MICI. Il s'agit essentiellement des traitements anti-CTLA-4, plus rarement anti-PD-1.
- Les lésions observées dans ces colites « auto-immunes » iatrogènes peuvent poser des problèmes diagnostiques difficiles, mais elles constituent des modèles pour la compréhension des mécanismes mis en jeu au cours des MICI

REFERENCES

- [1] Louie CY, DiMaio MA, Matsukuma KE, Coutre SE, Berry GJ, Longacre TA. Idelalisib-associated enterocolitis. Clinicopathologic features and distinction from other enterocolitides. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1653-60.
- [2] Weidner AS, Panarelli NC, Geyer JT, Bhavsar EB, Furman RR, Leonard JP, et al. Idelalisib-associated colitis. Histologic findings in 14 patients. *Am J Surg Pathol* 2015;39:1661-7.
- [3] Marthey L, Mateus C, Mussini C, Nachury M, Nancey S, Grange F, et al. Cancer immunotherapy with anti-CTLA-4 monoclonal antibodies induces an inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2016,1-7. doi : 10.1093/ecco-jcc/jjv227.
- [4] Michot JM, Bigenwald C, Champiat S, Collins M, Carbonnel F, Postel-Vinay S, et al. Immune-related adverse events with immune checkpoint blockade : a comprehensive review. *Eur J Cancer* 2016;54:139-48.
- [5] Gupta A, De Felice KM, Loftus Jr EV, Khanna S. Systematic review : colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:406-17.
- [6] Spain L, Diem S, Larkin J. Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Cancer Treat Rev* 2016;44:51-60.
- [7] Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372:2509-20.

- [8] Abdel-Wahab N, Shah M, Suarez-Almazor ME. Adverse events associated with immune checkpoint blockade in patients with cancer : a systematic review of case reports. PLOS ONE July 29, 2016. doi : 10.1371/journal.pone.0160221.
- [9] Cousin S, Italiano A. Molecular pathways : immune checkpoint antibodies and their toxicities. Clin Cancer Res 2016;22:4550-5.

Cas N°05 et 06 Aude Marchal

Laboratoire de Biopathologie, Hôpital Robert Debré, Reims.

Cas N°05

Renseignements cliniques

Homme de 27 ans. RCH connue, traitement par Védolizumab, Imurel, Pentasa. Endoscopie normale. Biopsies du rectum et du sigmoïde.

Diagnostic proposé

Colite chronique non active en faveur d'une RCH en phase quiescente.

Description histologique

Ces prélèvements biopsiques intéressent une muqueuse colique ou rectale siège d'anomalies architecturales multifocales (relief pseudo-villeux, cryptes bifides, distorsion architecturale). La lamina propria est œdémateuse parfois fibreuse, parsemée d'éléments inflammatoires en quantité discrètement augmentée. Cet infiltrat est composé de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles. Il n'a pas de polynucléaire neutrophile.

Cas N°06

Renseignements cliniques

Femme de 60 ans. RCH ancienne quiescente. Recherche de dysplasie. Biopsies du sigmoïde.

Diagnostic proposé

Colite chronique active en faveur d'une RCH en poussée ou active. Activité modérée.

Description histologique

Ces prélèvements biopsiques intéressent une muqueuse colique siège d'anomalies architecturales assez diffuses et marquées (cryptes bifides, distorsion architecturale). Sur la plupart des fragments, la *lamina propria* est parsemée d'éléments inflammatoires en quantité discrètement augmentée. Cet infiltrat est composé de lymphocytes, de plasmocytes et de polynucléaires éosinophiles. Sur un fragment, il existe une densification de l'infiltrat inflammatoire avec augmentation des lymphocytes et des plasmocytes, mais aussi présence d'assez nombreux polynucléaires neutrophiles isolés ou en amas, retrouvés dans la lamina propria et dans l'épithélium des cryptes (cryptite).

Commentaires

Le terme de « mucosal healing » ou guérison muqueuse est utilisé en endoscopie pour désigner une muqueuse d'aspect normal sans prendre en compte les données histologiques.

De nombreuses études ont montré que le « mucosal healing » est associé à une meilleure réponse clinique, un faible taux de récurrence de la maladie, un faible taux d'hospitalisation, un faible taux de recours à la chirurgie et un faible risque de cancer colorectal [1]. En ce qui concerne l'histologie, il est clairement établi que la rémission histologique dans la RCH (Rectocolite Hémorragique), est associée à l'absence de symptôme, la diminution du risque de récurrence, la diminution du risque d'hospitalisation et de chirurgie et enfin la diminution du risque de survenue d'un cancer colorectal [2]. Cependant, de nombreuses études ont montré l'existence de discordances entre l'aspect endoscopique de la muqueuse et les lésions histologiques [2]. Ainsi, Truelove et al. ont démontré que 37% des patients ayant un aspect macroscopique normal présentait une inflammation légère à modérée du point de vue histologique [3]. Plus récemment, sur une série de 91 patients atteints de RCH, Bryant et al. ont montré une concordance modérée entre la rémission endoscopique et la rémission histologique (c'est-à-dire l'absence d'activité histologique) avec un coefficient kappa de 0.56 (95% CI 0.36-0.77) et avec 24% de patients présentant une inflammation persistante malgré une rémission endoscopique. De plus, sur une période de suivi de 6 ans, cette étude a montré que la rémission histologique est un meilleur facteur prédictif que la rémission endoscopique pour prédire la nécessité d'avoir recours à un traitement par corticostéroïdes et la survenue d'une colite aiguë grave nécessitant une hospitalisation [4]. Une seconde étude, aussi récente, a montré sur une série de 179 patients que le grade histologique (score de Geboes) était prédictif du risque de récurrence chez les patients en rémission clinique, indépendamment du score endoscopique de la Mayo Clinic [5]. De plus, de nombreux essais cliniques intègrent les données histologiques dans l'évaluation de l'efficacité des traitements [2].

Il était donc nécessaire de définir les différents degrés de sévérité des lésions histologiques au cours de la RCH. En 2013, Magro et al, dans le cadre d'un consensus européen sur l'histologie dans les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales), ont défini plus clairement ces différents stades : le terme « histological healing » ou guérison histologique correspond à une muqueuse normale avec résolution des anomalies architecturales et de l'infiltrat inflammatoire. La maladie quiescente est définie par une muqueuse présentant des anomalies architecturales, une plasmocytose basale et une augmentation du nombre de cellules inflammatoires sans inflammation active. Enfin, la maladie active se définit par la présence d'une inflammation aiguë, c'est-à-dire la présence de polynucléaires neutrophiles ; elle peut-être de sévérité variable [6]. De nombreux scores pour grader l'activité histologique dans la RCH existent [2]. Les deux systèmes de grading les plus classiquement utilisés sont ceux de Geboes [7] et de Riley [8]. Le score de Geboes utilise 6 critères histologiques côtés

en fonction de leur degré de sévérité : les anomalies architecturales, l'infiltrat inflammatoire chronique, la présence de polynucléaires éosinophiles dans la lamina propria, la présence de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria, les polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium, la destruction des cryptes, la présence d'érosion ou d'ulcération. Le grade retenu correspondant aux lésions les plus sévères (Tableau 1). Le score de Riley utilise également 6 critères histologiques (l'infiltrat inflammatoire chronique, l'infiltrat inflammatoire aigu, les abcès cryptiques, la diminution de la mucosécrétion, l'intégrité de la surface épithéliale et les anomalies architecturales), côtés de 0 à 3 en fonction de leur sévérité. L'addition de la cotation de chaque critère est réalisée afin d'obtenir un score total. Cependant, aucun de ces 2 scores n'est validé. De plus, même si le score de Geboes est le plus utilisé, il semble d'utilisation difficile en raison des définitions complexes et parfois peu précises de certains critères [9]. Il était donc nécessaire de valider un score permettant d'évaluer le stade histologique de la maladie. Deux scores ou index validés, récemment publiés, sont maintenant disponibles : l'index de Nancy [10] qui utilise trois critères histologiques (ulcération, infiltrat inflammatoire aigu et infiltrat inflammatoire chronique) pour classer la maladie en 5 grades différents : grade 0 (pas de maladie histologiquement significative), grade 1 (infiltrat inflammatoire chronique sans inflammation aiguë), grade 2 (maladie légèrement active), grade 3 (maladie modérément active) et grade 4 (maladie sévèrement active) (Figure 1) [10,11]. Il s'agit d'un score facile et rapide d'utilisation, ayant montré une bonne reproductibilité intra-observateur ($\kappa = 0.82$ [95%CI 0.76-0.89]) et une bonne reproductibilité inter-observateur (coefficient de Krippendorff $\alpha = 0.82$ [0.78-0.86]). La sensibilité de l'index par rapport au score de Geboes est également très bonne [10]. Le second score validé est le RHI (Robarts Histological Index), qui se compose de 4 critères histologiques : l'infiltrat inflammatoire chronique, les neutrophiles dans la lamina propria, les neutrophiles dans l'épithélium et les érosions ou ulcération. Chaque critère histologique est évalué en fonction de son degré de sévérité (4 niveaux de sévérité, de 0 à 4) puis chaque score obtenu est multiplié par un coefficient (coefficient 1 pour l'infiltrat inflammatoire chronique, coefficient 2 pour les neutrophiles dans la lamina propria, coefficient 3 pour les neutrophiles dans l'épithélium et enfin coefficient 5 pour les érosions/ulcérations). L'ensemble permet de calculer un score d'activité de 0 à 33 [12] (tableau 3). Ce score a été construit en reprenant et simplifiant certains items du score de Geboes, mais il semble plus compliqué à utiliser que le score de Nancy avec des items subdivisés par 4 sans définition plus précise par rapport au score de Geboes. Les reproductibilités intra et inter observateur sont bonnes (ICC (coefficient

de corrélation intraclasse)= 0.92 [0.88-0.94] pour la reproductibilité intra observateur et ICC= 0.82 (0.74-0.86) pour la reproductibilité inter-observateur).

Il est donc actuellement conseillé de grader l'activité de la maladie sur prélèvement biopsique au cours de l'évolution de la RCH en utilisant un des deux scores validés. Il n'est cependant, à ce jour, pas clairement établi comment ces grades pourront intervenir dans la prise en charge du patient. Par contre, cette évaluation histologique devient parfois indispensable pour l'inclusion de patients dans des essais thérapeutiques.

Quelques recommandations pour évaluer l'activité histologique dans la RCH sur prélèvements biopsiques au cours des essais cliniques ont récemment été publiées afin de mieux standardiser les pratiques et permettre une évaluation optimale de l'activité histologique [9]. Les principales recommandations sont de réaliser 2 biopsies, de taille suffisante, pour chaque segment colique avec réalisation obligatoire, quelque soit l'aspect de la muqueuse, de 2 biopsies dans le rectum. Les biopsies doivent être réalisées au niveau des zones les plus atteintes, en particulier les ulcères. Deux niveaux pour chaque biopsie doivent être réalisés. Le compte-rendu final doit mentionner l'activité histologique en prenant en compte le fragment biopsique présentant l'activité la plus marquée.

Points importants à retenir :

L'évaluation histologique de la cicatrisation de la muqueuse colique ou rectale au cours de l'évolution de la RCH est un facteur pronostique majeur de la maladie. Elle doit être réalisée en utilisant un système de grading validé (l'index de Nancy ou le RHI (Robarts Histological Index). Des études complémentaires devront être réalisées afin de déterminer la place de ces index dans la prise en charge des patients atteints de RCH.

REFERENCES

- [1] Peyrin-Biroulet L, Ferrante M, Magro F, Campbell S, Franchimont D, Fidler H, et al. Results from the 2nd Scientific Workshop of the ECCO. I: Impact of mucosal healing on the course of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2011;5:477-83.
- [2] Peyrin-Biroulet L, Bressenot A, Kampman W. Histologic Remission: The ultimate therapeutic goal in UC? *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:929-34.
- [3] Truelove SC, Richards WC. Biopsy studies in ulcerative colitis. *Br Med J* 1956;1:1315-8.
- [4] Bryant RV, Burger DC, Delo J, Walsh AJ, Thomas S, von Herbay A, et al. Beyond endoscopic mucosal healing in UC: histological remission better predicts corticosteroid use and hospitalisation over 6 years of follow-up. *Gut* 2016;65:408-14.

- [5] Zenlea T, Yee EU, Rosenberg L, Boyle M, Nanda KS, Wolf JL, et al. Histology Grade is independently associated with relapse risk in patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2016;111:685-90.
- [6] Magro F, Langner C, Driessen A, Ensari A, Geboes K, Mantzaris GJ, et al. European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:827-51.
- [7] Geboes K, Riddell R, Ost A, Jensfelt B, Persson T, Löfberg R. A reproducible grading scale for histological assessment of inflammation in ulcerative colitis. *Gut* 2000;47:404-9.
- [8] Riley SA, Mani V, Goodman MJ, Dutt S, Herd ME. Microscopic activity in ulcerative colitis: what does it mean? *Gut* 1991;32:174-8.
- [9] Marchal Bressenot A, Riddell RH, Boulagnon-Rombi C, Reinisch W, Danese S, Schreiber S et al. Review article: the histological assessment of disease activity in UC. *Aliment Pharmacol Ther* 2015;42:957-67.
- [10] Marchal-Bressenot A, Salleron J, Boulagnon-Rombi C, Bastien C, Cahn V, Cadiot G, et al. Development and validation of the Nancy histological index for ulcerative colitis. *Gut* 2015 pii: gutjnl-2015-310187.
- [11] Marchal-Bressenot A, Scherl A, Salleron J, Peyrin-Biroulet L. A practical guide to assess the Nancy histological index for UC. *Gut* 2016 pii: gutjnl-2016-312722.
- [12] Mosli MH, Feagan BG, Zou G, Sandborn WJ, D'Haens G, Khanna R, et al. Development and validation of a histological index for UC. *Gut* 2015 pii: gutjnl-2015-310393.

Tableau 1 : le score de Geboes [7]

Geboes Scale: Disease severity of ulcerative colitis	
Grade 0: Structural (architectural change)	
No abnormality	0.0
Mild abnormality	0.1
Mild or moderate diffuse or multifocal abnormalities	0.2
Severe diffuse or multifocal abnormalities	0.3
Grade 1: Chronic inflammatory infiltrate	
No increase	1.0
Mild but unequivocal increase	1.1
Moderate increase	1.2
Marked increase	1.3
Grade 2: Lamina propria neutrophils and eosinophils	
2A Eosinophils	
No increase	2A.0
Mild but unequivocal increase	2A.1
Moderate increase	2A.2
Marked increase	2A.3
2B Neutrophils	
None	2B.0
Mild but unequivocal increase	2B.1
Moderate increase	2B.2
Marked increase	2B.3
Grade 3: Neutrophils in epithelium	
None	3.0
< 5% crypts involved	3.1
< 50% crypts involved	3.2
> 50% crypts involved	3.3
Grade 4: Crypt destruction	
None	4.0
Probable — local excess of neutrophils in part of crypt	4.1
Probable — marked attenuation	4.2
Unequivocal crypt destruction	4.3
Grade 5: Erosion or ulceration	
No erosion, ulceration or granulation tissue	5.0
Recovering epithelium + adjacent inflammation	5.1
Probable erosion — focally stripped	5.2
Unequivocal erosion	5.3
Ulcer or granulation tissue	5.4

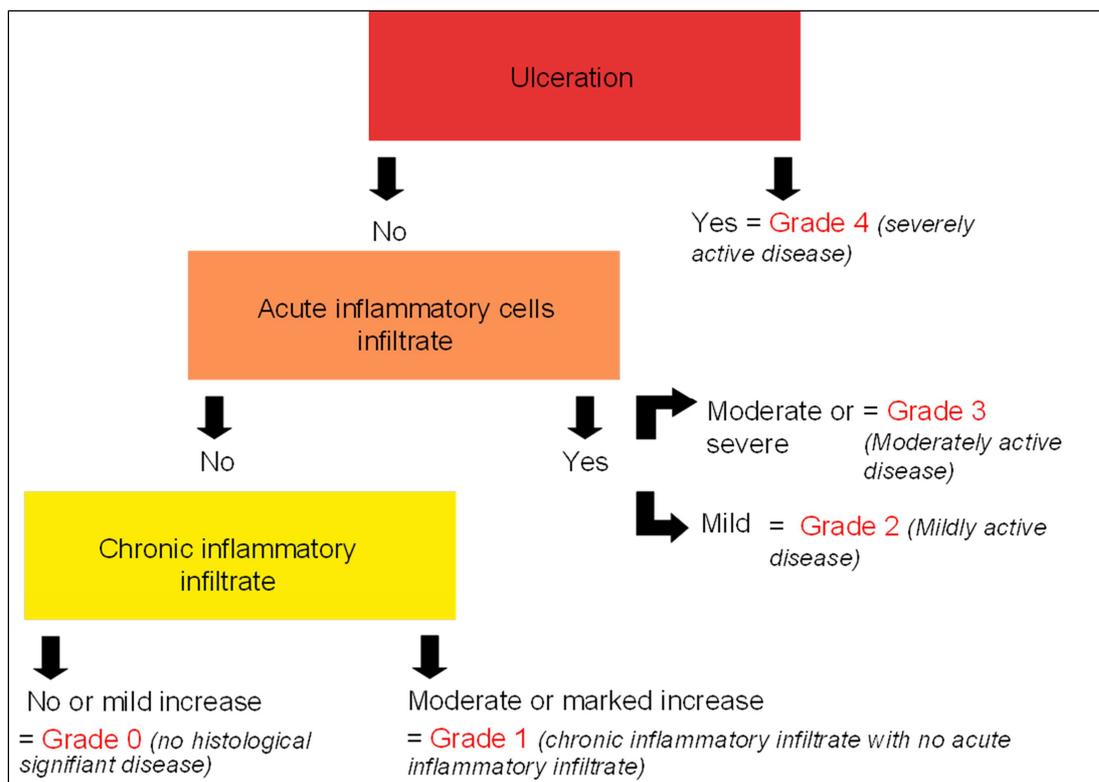


Figure 1 : Index histologique de Nancy.

RHI = 1 x chronic inflammatory infiltrate (4 levels)	0=No increase 1=Mild but unequivocal increase 2=Moderate increase 3=Marked increase
2 x lamina propria neutrophils (4 levels)	0=None 1=Mild but unequivocal increase 2=Moderate increase 3=Marked increase
3 x neutrophils in epithelium (4 levels)	0=None 1=<5% crypts involved 2=<50% crypts involved 3=>50% crypts involved
5 x erosion or ulceration (4 levels after combining Geboes 5:1 and 5:2)	0=No erosion, ulceration or granulation tissue 1=Recovering epithelium+adjacent inflammation or probable erosion—focally 2=Unequivocal erosion 3=Ulcer or granulation tissue
stripped	
= total score range from 0 (no disease activity) to 33 (severe disease activity)	

Figure 2 : Robarts Histological Index (RHI) [12]

Cas N°07 et 08 Magali Svrcek

Service d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques, Hôpital Saint-Antoine, AP-HP, Paris

Cas N°07

Renseignements cliniques

Homme âgé de 68 ans. Maladie de Crohn (MC) évoluant depuis plus de 40 ans. Antécédents de colectomie subtotale avec anastomose iléo-rectale. A la coloscopie, présence, au niveau du bas rectum, de 3 formations polypoïdes d'aspect vilieux. Exérèse endoscopique d'un des polypes.

Diagnostic proposé

Lésion festonnée de type adénome/polype sessile festonné comportant des foyers de dysplasie de haut grade, survenant dans un contexte de maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

Description histologique

Le polype communiqué mesurait 1,5 cm de grand axe. Histologiquement, il s'agissait d'une lésion constituée par des villosités ou des tubes dont la lumière était festonnée. Cette lésion festonnée occupait toute la hauteur de la muqueuse, atteignant le tiers inférieur des cryptes. Les cellules de revêtement étaient constituées de cellules caliciformes et hypersécrétantes. Quelques cellules de Paneth étaient visibles. Focalement, en surface, on pouvait voir des glandes revêtues par des cellules dédifférenciées, basophiles, avec des stratifications nucléaires et des cellules caliciformes situées au pôle basal. Au niveau de la partie profonde, certaines cryptes étaient dilatées, ramifiées à leur partie basale, avec parfois une tendance à l'horizontalisation, se disposant parallèlement à la musculaire muqueuse, réalisant des aspects en L ou en T inversé. De part et d'autre de cette lésion polypoïde festonnée était visible une muqueuse glandulaire d'architecture normale, non dysplasique. L'étude immunohisto-chimique réalisée à l'aide de l'anticorps anti-protéine p53 montrait une surexpression au niveau des zones dysplasiques en surface.

Cas N°08

Renseignements cliniques

Homme âgé de 28 ans. MC iléo-pancolique évoluant depuis 8 ans, traitée par Pentasa puis Imurel. Arrêt de l'Imurel en raison d'une hépatite médicamenteuse. Maladie actuellement en poussée. Doute sur une cholangite sclérosante primitive. A la coloscopie, aspect d'iléo-colite active. Biopsies coliques étagées systématiques en muqueuse plane.

Diagnostic proposé

Lésions de dysplasie de bas grade en muqueuse plane chez un malade présentant des lésions d'iléo-colite de Crohn en poussée histologique modérée.

Description histologique

Tous les fragments ont intéressé une muqueuse nettement inflammatoire et remaniée, avec des lésions de colite inflammatoire d'intensité un peu inégale d'un fragment à l'autre, mais avec des remaniements architecturaux importants et un infiltrat inflammatoire polymorphe, sans granulome. Au niveau de quelques secteurs, on pouvait voir des atypies cytonucléaires qui restaient modérées, avec quelques mitoses et une maturation paraissant généralement bien conservée en surface. Ces modifications rentraient dans le cadre de lésions de dysplasie de bas grade en muqueuse plane.

L'étude immunohistochimique réalisée à l'aide de l'anticorps anti-protéine p53 montrait, au niveau d'un fragment comportant des lésions de dysplasie, une hyperexpression nucléaire intense de la protéine, prédominant dans la partie profonde des structures épithéliales.

Les biopsies coliques étagées réalisées antérieurement chez ce malade comportaient des foyers de dysplasie de haut grade. Ces foyers de dysplasie de haut grade présentaient une perte complète d'expression de la p53.

Compte-tenu de la présence, sur plusieurs séries de biopsies, de lésions de dysplasie de bas grade et de haut grade, l'indication d'une colectomie subtotale a été retenue chez ce malade. Sur la pièce étaient présentes trois masses polypoïdes (deux au niveau du côlon droit et une au niveau du côlon gauche), mesurant respectivement 2, 3,5 et 1,7 cm, correspondant à des lésions de dysplasie de bas grade. La plus volumineuse des masses coliques droites comportait également des lésions de dysplasie de haut grade- carcinome *in situ*, ainsi qu'un foyer d'adénocarcinome bien différencié de 11 mm de grand axe, infiltrant la partie superficielle de la sous-muqueuse. Aucun des ganglions prélevés n'était le siège d'un envahissement tumoral (stade pT1sm1N0, TNM 2010).

Commentaires

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), qui comprennent essentiellement la rectocolite hémorragique (RCH) et la MC, se compliquent de cancers, notamment colorectaux. L'augmentation du risque de cancer colorectal (CCR) est liée principalement à l'étendue de la maladie, le risque étant majeur en cas de pancolite, à une durée d'évolution de la maladie supérieure à 8 à 10 ans et à l'existence d'une cholangite sclérosante associée. Plus récemment, il est apparu que l'intensité de l'inflammation était également un facteur de risque indépendant de survenue de CCR.

Les CCR compliquant les MICI sont, dans leur très grande majorité, des adénocarcinomes. Ils sont précédés d'une lésion précancéreuse, la dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale). On décrit, dans les MICI, 3 types histologiques de dysplasie, qui sont : (i) la dysplasie de type intestinal ; (ii) la dysplasie de type villositaire hypermucineuse » [1] et (iii) la dysplasie de type festonné [2-6]. Ces deux derniers types de dysplasie figurent d'ailleurs parmi les modifications apportées à la classification OMS 2010 des lésions pré-cancéreuses du système digestif.

La surveillance actuelle des malades atteints de MICI se base sur le concept d'un continuum lésionnel entre l'inflammation, la dysplasie et l'adénocarcinome. Bien qu'une approche radicale par une coloproctectomie prophylactique ait été proposée dans la prévention du CCR au cours des MICI, c'est généralement une surveillance endoscopique régulière qui est mise en place pour prévenir le cancer. Contrairement aux adénomes qui précèdent les CCR sporadiques, résécables la plupart du temps par endoscopie, la dysplasie compliquant les MICI revêt des aspects morphologiques plus polymorphes, dont découle une nomenclature complexe. Or, la bonne connaissance de ces lésions est indispensable pour une prise en charge optimale de ces malades, le type de dysplasie impliquant une prise en charge différente.

Le but de ces deux cas est de décrire, d'un point de vue morphologique, les lésions dysplasiques observées dans le cadre des MICI. Nous aborderons notamment le cas particulier de la dysplasie de type festonnée. Nous évoquerons également la prise en charge thérapeutique des malades en fonction du type de dysplasie.

Dysplasie (ou néoplasie intra-épithéliale) :

La définition de la dysplasie, suggérée par un groupe international intitulé « Inflammatory Bowel Disease-Dysplasia Morphology Study Group », et actuellement unanimement acceptée, est histologique : la dysplasie correspond à des lésions secondaires à une transformation néoplasique de l'épithélium, non équivoque, non invasive (limitée par la

membrane basale) [7]. Cette définition ne prend donc pas en compte les modifications réactionnelles de la muqueuse, liées à l'inflammation. Le terme de « dysplasie » est synonyme de celui de « néoplasie intra-épithéliale », adopté par l'OMS et par la classification dite « de Vienne » [8]. Toutefois, ce dernier terme est plus volontiers usité aux Etats-Unis.

Classifications de la dysplasie :

- Classification microscopique :

En 1980, l'OMS a proposé de distinguer 3 degrés de dysplasie épithéliale : dysplasie légère (mild), modérée (moderate) et sévère, et ce quel que soit l'organe et le contexte. La classification plus récente du groupe d'étude international, classification dite « de Vienne », proche de la classification de Riddell [7] distingue : (a) les muqueuses non dysplasiques, (b) les lésions « indéterminées pour la dysplasie », (c) les lésions dysplasiques de bas grade, (d) les lésions dysplasiques de haut grade [8]. Cette classification ne comprend donc que deux grades de dysplasie. La dysplasie de bas grade regroupe ce qui était auparavant dénommé dysplasie légère et dysplasie modérée, et la dysplasie de haut grade, la dysplasie sévère.

Le diagnostic des lésions de dysplasie épithéliale survenant dans le cadre des MICI repose sur les mêmes critères que ceux utilisés pour le diagnostic des dysplasies des autres muqueuses glandulaires digestives, c'est-à-dire sur des critères architecturaux et cytologiques (retard de différenciation, mitoses, anomalies nucléaires). Plus les anomalies morphologiques sont importantes, plus le grade de la dysplasie est élevé, et plus la dysplasie est proche du cancer. On note également des mitoses anormales ou en nombre excessif. L'aspect histologique de la dysplasie est identique dans la RCH et dans la MC.

Les caractéristiques architecturales de la **dysplasie de bas grade** ressemblent à celles de l'adénome tubuleux. La muqueuse est épaissie, avec des glandes augmentées en taille et en nombre. L'architecture des glandes est cependant normale. On observe habituellement une baisse de la mucosécrétion. Toutefois, dans certains cas, l'épithélium peut présenter un aspect hypersécrétant. Les cryptes sont bordées par des cellules cylindriques aux noyaux élargis, hyperchromatiques, pseudostratifiés. Les noyaux restent confinés à la moitié basale de la cellule. Des mitoses peuvent s'observer sur toute la hauteur de la muqueuse, y compris au niveau de l'épithélium de surface. Dans la **dysplasie de haut grade**, les anomalies architecturales des cryptes sont majeures, avec des cryptes tassées les unes contre les autres, réalisant une architecture complexe. Les anomalies cytologiques sont visibles à la fois au niveau des cryptes et de l'épithélium de surface. La stratification nucléaire atteint toute la

hauteur de l'épithélium. L'anisocytose et l'hyperchromatisme nucléaire sont plus marqués, avec une perte de la polarité cellulaire. Toutefois, il n'y a pas de stroma.

Les problèmes liés au diagnostic de dysplasie :

Ils sont de trois ordres : (i) des aspects régénératifs atypiques peuvent mimer la dysplasie. Il existe, depuis la classification de Riddell, un type de lésions nommé « lésions douteuses ou indéterminées pour la dysplasie » [7]. Cette catégorie reflète les difficultés rencontrées par les pathologistes pour distinguer, dans certains cas, des modifications épithéliales de nature réactionnelle et des lésions de dysplasie. Il est important de bien comprendre la signification de ce terme. L'inflammation peut en effet causer des altérations épithéliales et les anomalies cytologiques qui en résultent, telles que l'augmentation de taille du noyau, la stratification nucléaire, l'hyperchromasie, ou la diminution de la mucosécrétion, peuvent mimer des lésions dysplasiques. En pratique, ce terme regroupe les biopsies probablement négatives et probablement positives pour des lésions de dysplasie. Des biopsies de contrôle, après renforcement du traitement anti-inflammatoire, sont alors souhaitables; (ii) en raison des conséquences sur la prise en charge des malades, le pathologiste doit distinguer dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade. La plupart des études ayant comparé la concordance des diagnostics de dysplasie parmi différents pathologistes, à la fois de façon prospective et rétrospective, ont montré qu'il existait une importante variabilité inter- et intra-observateur, même parmi des pathologistes « spécialisés » en pathologie digestive. Cette variabilité est importante en cas de dysplasie de bas grade, mais s'estompe aux deux extrémités du spectre lésionnel, c'est-à-dire en cas de lésions non dysplasiques et de lésions de dysplasie de haut grade. Il est donc recommandé par les sociétés savantes d'effectuer une double lecture lorsque le diagnostic de dysplasie est porté [9]; (iii) La dysplasie doit être distinguée de l'adénocarcinome invasif.

Le diagnostic de dysplasie se fait sur la coloration standard par l'Hématéine-Eosine. On peut s'aider, dans certains cas, d'études immunohistochimiques, notamment la recherche de l'expression de la protéine p53. L'existence de mutations du gène TP53 se traduit par une surexpression de la protéine p53, qui devient détectable en immunohistochimie. Cette recherche peut être utile pour distinguer dysplasie et lésions régénératives ou dysplasie de bas grade et dysplasie de haut grade. Il est intéressant de noter que des pertes d'expression totale de la p53 (pattern « absent ») ont également été rapportées au niveau des lésions dysplasiques survenant dans un contexte de MICI [10] et ont la même signification qu'une surexpression de la protéine p53. Contrairement à ce qui est décrit chez les malades ayant un œsophage de

Barrett, pour lesquels la perte d'expression de la p53 au niveau de lésions dysplasiques est associée à un risque augmenté de progression tumorale, qui semble même d'ailleurs plus important qu'en cas de surexpression de la protéine p53 [11], la signification pronostique de la perte d'expression de la p53 dans un contexte de MICI n'est pas connue.

La mise en évidence de l'expression du marqueur de prolifération Ki67 au niveau de la partie superficielle des glandes et de l'épithélium de surface peut également aider à conforter un diagnostic de dysplasie dans les cas difficiles.

Il est largement admis que la dysplasie associée aux MICI doit impliquer l'épithélium de surface. Cependant, plusieurs études récentes suggèrent que des modifications cytologiques de très bas grade ou des aspects « atypiques » limités à la partie profonde des cryptes, sans atteinte de l'épithélium de surface, seraient compatibles avec de la dysplasie [12]. En raison de l'absence d'atteinte de la surface, ces foyers atypiques ont pu être diagnostiqués « lésions négatives ou indéfinies pour la dysplasie ».

- Classification macroscopique :

La dysplasie sur MICI a pour particularité d'être très hétérogène d'un point de vue macroscopique, classée macroscopiquement en dysplasie polypoïde ou plane, selon son caractère visible ou non en endoscopie. Les lésions de dysplasie polypoïde peuvent revêtir des aspects variés : plaques irrégulières, masses en relief, lésions polypoïdes sessiles à large base d'implantation, voire lésions sténosantes. Ces lésions, qui ont très souvent une architecture tubulo-villeuse, peuvent être entourées ou non d'une muqueuse plane comportant également des lésions de dysplasie.

L'élément déterminant dans la prise en charge des malades atteints de MICI et présentant des **lésions polypoïdes** est le caractère potentiellement complet ou non de la résection de ces lésions par voie endoscopique. Le caractère non-résécable des lésions, que ce soit pour des raisons de taille, de fixation à la paroi colique, ou de présence de dysplasie en muqueuse plane adjacente, définit un groupe de lésions dénommées DALM (pour Dysplasia Associated Lesion or Mass) [13]. La plupart du temps, on trouve, au niveau de ces lésions, de la dysplasie de haut grade, voire du cancer invasif [13]. Ces lésions de DALM se développent dans des zones atteintes par la MICI sous-jacente.

Le caractère résécable par voie endoscopique des lésions dysplasiques compliquant les MICI permet d'avoir une attitude plus conservatrice. Les lésions dysplasiques polypoïdes survenant en zones non inflammatoires ou ayant un pédicule non dysplasique, sont considérées comme des adénomes sporadiques sans lien avec la colite sous-jacente et sont pris en charge comme

tels. Les polypes dysplasiques survenant dans des zones atteintes par la MICI, qui sont très localisés, de petite taille, sessiles ou pédiculés, correspondent alors à ce qui est décrit sous le terme d' « adenoma-like Mass » ou ALM (traduit en français par « lésion de type adénome »), pour les distinguer des lésions de DALM classiques, encore appelées dans ce cas « non-adenoma-like DALM ».

Toutes les lésions dysplasiques polypoïdes rencontrées chez les malades atteints de MICI n'ont pas la même signification. Des études récentes ont en effet montré qu'une attitude conservatrice (résection endoscopique et non colectomie totale) était envisageable en cas de polypes dysplasiques de type « ALM », non associés à un excès de risque de CCR [14], y compris en présence de dysplasie de haut grade au niveau du polype réséqué [15]. Il faut bien entendu que la lésion puisse être réséquée en totalité et qu'il n'y ait pas de dysplasie au niveau des marges de résection.

La détermination du caractère résécable ou non d'une lésion dysplasique polypoïde nécessite que la muqueuse adjacente soit biopsiée, afin de s'assurer de l'absence de dysplasie microscopique au-delà des limites visibles du polype. Les similitudes endoscopiques, histologiques et pronostiques entre les lésions de type ALM et les adénomes sporadiques suggèrent que certaines des premières (si ce n'est toutes) seraient en fait des adénomes [16].

La classification macroscopique des lésions dysplasiques dans les MICI s'est simplifiée. On parle plutôt désormais, en cas de lésions en relief (ou « RLD » pour « Raised Lesion with Dysplasia », dans la littérature anglo-saxonne), soit :

- de lésions de type « adenoma-like », si elles ressemblent, en endoscopie, aux adénomes sporadiques que l'on observe en dehors d'un contexte de MICI (les anciennes « ALM »),
- de lésions de type « non-adenoma-like », si elles ne ressemblent pas à des adénomes (les anciennes « DALM »).

La dysplasie en muqueuse plane n'est pas visible en endoscopie et son diagnostic est donc histologique. Sa détection est fonction de l'échantillonnage biopsique, la probabilité de détecter des lésions dysplasiques étant d'autant plus grande que le nombre de biopsies est élevé. Les recommandations actuelles sont de prélever 2 à 4 biopsies tous les 10 cm de muqueuse pathologique, en plus des lésions macroscopiquement atypiques. Cependant, cette stratégie ne permet d'examiner que 0,05 % de la surface colique totale. Ainsi, Rubin et *al.* ont calculé que 33 et 64 biopsies étaient nécessaires pour détecter des lésions dysplasiques avec une probabilité de 90 % et 95 %, respectivement [17]. Cependant, il semble que ces recommandations ne soient pas toujours suivies, y compris dans des centres experts. Il semble

que les nouvelles techniques endoscopiques (chromo-endoscopie avec endoscopes grossissants, colorants vitaux, « narrow band imaging ») améliorent la détection endoscopique des lésions dysplasiques et notamment de la dysplasie en muqueuse plane.

Cas particulier de la dysplasie festonnée :

Il existe peu de données cliniques, morphologiques ou moléculaires sur les lésions festonnées survenant en contexte inflammatoire, notamment en raison du faible nombre de cas étudiés dans les séries publiées.

Dans son étude ayant porté sur 50 pièces de colectomies réalisées chez des malades atteints de MICI, Rubio et *al* ont rapporté la présence de foyers de dysplasie festonnée immédiatement au contact de CCR dans 22% des cas, alors que ce type de lésions n'était présent que dans 2% des cancers survenant en dehors d'une MICI [2]. Le même auteur a rapporté une prévalence élevée de lésions festonnées chez des malades atteints de MICI, sans CCR [3]. D'un point de vue morphologique, les lésions festonnées dans les MICI semblent identiques à celles observées dans un contexte sporadique, avec les 3 types de lésions décrites (polype hyperplasique (PH), adénome/polype sessile festonné (A/P SF), avec ou sans dysplasie, et adénome festonné traditionnel (AFT)) [4-6]. D'un point de vue morphologique, lorsque les lésions festonnées sont dysplasiques, il peut s'agir d'une dysplasie différente de la dysplasie conventionnelle, caractérisée par des noyaux allongés, « pénicillés », pseudo-stratifiés, avec des mitoses. En effet, la dysplasie « festonnée » décrite en 2010 dans la classification de l'OMS, est plutôt caractérisée par des noyaux ronds ou ovalaires, situés en position basale, d'aspect vésiculeux, avec parfois un nucléole proéminent. Toutefois, certains A/P SF comportent des secteurs de dysplasie intestinale conventionnelle, qui peut-être de bas grade et de haut grade. Dans les deux plus importantes séries de la littérature pour lesquelles ont été appliqués les critères définis par l'OMS 2010 pour le classement des lésions festonnées sporadiques, la reproductibilité diagnostique inter-observateur de ces lésions festonnées dans les MICI était relativement bonne (kappa : 0,63 [5] et presque 100% [6]). Dans les deux séries, il s'agissait de pathologistes experts en pathologie digestive. La plupart des lésions festonnées observées dans les MICI sont des PH (96% dans la série de Shen et al), le reste étant représenté par des A/P SF, les AFT semblant tout à fait exceptionnels [6]. La plupart de ces lésions sont observées au niveau du côlon gauche et du rectum, dans des zones atteintes par la MICI, à la fois dans la RCH et dans la MC [6]. Il semble que plus de la moitié des lésions festonnées dans la MICI soient détectées en endoscopie [6].

L'incidence de ces lésions semble relativement faible. L'une des plus grandes séries récentes (provenant d'un seul grand centre Nord-Américain) a étudié, de manière rétrospective, 78 polypes festonnés, parmi 6602 polypes résectionnés au cours de coloscopies réalisées dans le cadre du suivi de malades atteints de MICI sur une période allant de 2000 à 2013 [5], soit un taux de prévalence de 1,2%. Dans cette étude, les polypes festonnés ont été classés en PH *versus* A/P SF, et ont été gradés en « positifs », « négatifs » ou « indéfinis pour la dysplasie », selon les critères établis pour le diagnostic de dysplasie survenant dans un contexte de MICI. Les polypes festonnés non dysplasiques, qui ressemblaient morphologiquement aux A/P SF sporadiques, étaient plus volontiers observés chez la femme, au niveau du côlon proximal, tandis que les lésions festonnées de bas grade et indéfinies pour la dysplasie survenaient plus volontiers chez l'homme, au niveau du côlon distal. D'un point de vue moléculaire, la majorité des polypes festonnés non dysplasiques comportaient des mutations de *BRAF*, alors que peu de lésions festonnées avec dysplasie de bas grade et aucune indéfinies pour la dysplasie n'en comportaient. A l'inverse, les mutations de *KRAS* étaient les mutations les plus fréquemment observées dans les lésions festonnées avec dysplasie de bas grade et indéfinies pour la dysplasie, mais n'étaient que très rarement observées dans les lésions non dysplasiques. Ces résultats suggèrent que les lésions festonnées survenant dans un contexte de MICI semblent proches, à la fois d'un point de vue clinico-pathologique et biologique, de leurs homologues sporadiques. Ces résultats demandent à être confirmés sur d'autres séries de grande taille.

Les lésions festonnées survenant dans un contexte de MICI peuvent être multiples et s'apparentent alors à ce qui est décrit sous le terme de polypose festonnée (« hyperplastic/serrated polyposis syndrome ») [4, 18]. Les 7 malades rapportés dans ces deux séries avaient tous une pancolite modérée à sévère, évoluant depuis plus de 10 ans et avaient plus de 20 polypes. Morphologiquement, les lésions festonnées étaient une combinaison de PH et d'A/P SF dans tous les cas avec, en plus, des AFT et des adénomes « conventionnels » pour respectivement 2 et 3 des malades.

A côté des lésions festonnées sont également décrites des « modifications épithéliales d'architecture festonnée » (ou « serrated epithelial changes » dans la littérature de langue anglaise). Ces modifications épithéliales d'architecture festonnée sont, selon certains auteurs, synonymes de modifications muqueuses pseudo-hyperplasiques et sont caractérisées, d'un point de vue morphologique, par des glandes d'architecture contournée (contrairement aux PH), avec des cryptes qui ne sont plus perpendiculaires à la musculature muqueuse qu'elles n'atteignent d'ailleurs plus forcément. L'épithélium, festonné à la surface et à la base des

cryptes, est riche en cellules caliciformes [19]. Toutefois, les publications faisant état de ces lésions ne comportent pas systématiquement de critères diagnostiques anatomo-pathologiques, ni d'images, ce qui rend leur reconnaissance difficile [20]. Il n'est pas encore clairement établi si ces lésions correspondent ou non à d'authentiques lésions pré-cancéreuses et leur potentiel évolutif n'est pas encore défini.

Histoire naturelle de la dysplasie et traitement :

Il semble que les lésions en relief de type « adenoma-like » puissent être traitées par polypectomie, ces lésions semblant se comporter, au final, comme des adénomes sporadiques. Par ailleurs, ces lésions ne semblent pas associées à un risque significativement plus élevé de CCR. C'est pourquoi, en cas de découverte de lésions en relief de type « adenoma-like », il est préconisé de réaliser des biopsies de la muqueuse plane située aux pourtours de la lésion en relief. Si ces biopsies ne retrouvent pas de dysplasie, il peut être envisagé de traiter cette lésion polypoïde par polypectomie, à condition qu'elle puisse être réséquée en totalité, qu'il n'y ait pas de dysplasie au niveau des marges de résection et qu'il n'y ait pas de dysplasie en muqueuse plane, soit adjacente à la lésion, soit à distance.

Compte tenu de la forte association entre les lésions de type non-adenoma like (anciennes DALM) et l'existence de CCR métachrones ou synchrones, la découverte d'une lésion de type non-adenoma-like fait poser l'indication d'une colectomie, quel que soit le degré de la dysplasie.

En raison du pourcentage élevé (entre 42 et 67% en fonction des études) de CCR synchrones lors du diagnostic de dysplasie de haut grade en muqueuse plane, la découverte de lésions de dysplasie de haut grade en muqueuse plane fait poser l'indication d'une colectomie totale.

L'histoire naturelle de la dysplasie de bas grade en muqueuse plane est moins bien connue et l'attitude thérapeutique, moins consensuelle. Deux attitudes semblent possibles : d'une part, une surveillance accrue avec augmentation de la fréquence des coloscopies, d'autre part, une attitude radicale, à l'instar de ce qui est pratiqué en cas de dysplasie polypoïde, en particulier si cette lésion est découverte dès la première coloscopie (dysplasie prévalente et non incidente) et si elle est multifocale. Il semble que la plupart des équipes recommandent plus volontiers cette dernière attitude.

Chez les malades avec des biopsies « indéterminées pour la dysplasie », une nouvelle endoscopie avec biopsies est recommandée dans les 3 à 6 mois, de préférence en dehors d'une poussée inflammatoire. Enfin, comme nous l'avons vu précédemment, il est discuté un traitement par polypectomie en cas de lésion de type « adenoma-like ».

On ne connaît pas encore parfaitement bien le potentiel évolutif des lésions festonnées dans les MICI. Il est intéressant de noter que 2 des malades qui présentaient des lésions festonnées multiples avaient un CCR synchrone (1 adénocarcinome développé à partir d'un A/P SF et un adénocarcinome mucineux associé à un AFT) [20]. Les malades atteints de MICI ayant des lésions festonnées de type PH semblent avoir un très faible risque de développer une lésion néoplasique conventionnelle (dysplasie en muqueuse plane ou CCR), ce qui ne nécessiterait donc pas de surveillance accrue [22]. Dans l'étude de Ko et *al*, le taux de néoplasies prévalentes associées à des polypes festonnés avec dysplasie de bas grade, indéfinis pour la dysplasie et non dysplasiques était respectivement de 76%, 39% et 11% [21]. Dans cette même étude, le taux actuariel à 10 ans de néoplasies avancées (i.e dysplasie de haut grade et adénocarcinome) après un diagnostic initial de polypes festonnés avec dysplasie de bas grade, indéfinis pour la dysplasie et non dysplasiques était respectivement de 17%, 8% et 0%. Ainsi, pour ces auteurs, il semble raisonnable de proposer une surveillance renforcée aux malades chez qui ont été diagnostiqués des lésions festonnées avec dysplasie de bas grade ou indéfinies pour la dysplasie, en raison du risque augmenté de néoplasies synchrones et métachrones, contrairement à ceux chez lesquels a été diagnostiquée une lésion festonnée non dysplasique. La question de la conduite à tenir et de la surveillance des malades atteints de MICI en cas de lésions festonnées reste ouverte, en raison du faible niveau de preuves.

Points importants à retenir

- Il existe, au cours des MICI, plusieurs types de lésions dysplasiques : (i) la dysplasie de type intestinal ; (ii) la dysplasie de type villositaire hypermucineuse et (iii) la dysplasie de type festonné.
- Toute lésion polypoïde survenant dans un contexte de MICI doit être biopsiée, avec des prélèvements de la zone située à proximité de la base du polype, afin de classer au mieux la lésion.
- Microscopiquement, on distingue la dysplasie de bas grade (légère et modérée) et la dysplasie de haut grade (sévère).
- Macroscopiquement, on distingue la dysplasie en muqueuse plane et les lésions polypoïdes. Parmi les lésions polypoïdes, le caractère résecable ou non des lésions en endoscopie permet de définir les lésions de type ALM et des lésions de type DALM, respectivement. La nomenclature s'est récemment simplifiée et l'on parle plus volontiers de dysplasie en relief de type « adenoma-like » (ancienne « ALM ») et « non-adenoma-like » (ancienne « DALM »).

- D'un point de vue morphologique, les lésions festonnées dans les MICI semblent identiques à celles observées dans un contexte sporadique. La plupart des lésions festonnées observées dans les MICI sont des PH, le reste étant représenté par des A/P SF, les AFT semblant tout à fait exceptionnels.

- Prise en charge thérapeutique des lésions de dysplasie compliquant une MICI :

- Les lésions de type « adenoma-like » peuvent être traitées par polypectomie à condition que :

- la lésion puisse être retirée complètement
- les marges de la pièce ne comportent pas de dysplasie
- Il n'y ait pas de dysplasie en muqueuse plane nulle part ailleurs dans le côlon, soit en adjacent (biopsies autour de la lésion+++), soit à distance.

- Coloproctectomie totale si lésions de dysplasie de haut grade, qu'elles soient planes ou polypoïdes (attitude thérapeutique consensuelle).

- Pas d'attitude consensuelle en ce qui concerne la dysplasie de bas grade en muqueuse plane. Tendance à réaliser une coloproctectomie totale si cette lésion est découverte dès la première coloscopie et si elle est multifocale.

- L'adénome sporadique peut être traité par polypectomie.

- Il semble raisonnable de proposer une surveillance renforcée aux malades chez qui ont été diagnostiquées des lésions festonnées avec dysplasie de bas grade ou indéfinies pour la dysplasie, en raison du risque augmenté de néoplasies synchrones et métachrones de ces malades, contrairement à ceux pour lesquels aurait été diagnostiquée une lésion festonnée non dysplasique (mais faible niveau de preuves).

REFERENCES

[1] Kilgore SP, Sigel JE, Goldblum JR. Hyperplastic-like mucosal change in Crohn's disease: an unusual form of dysplasia? *Mod Pathol* 2000;13:797-801.

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

[3] Rubio CA. Serrated neoplasias and de novo carcinomas in ulcerative colitis: a histological study in colectomy specimens. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:1024-31.

- [4] Srivastava A, Redston M, Farraye FA, Yantiss RK, Odze RD. Hyperplastic/serrated polyposis in inflammatory bowel disease: a case series of a previously undescribed entity. *Am J Surg Pathol*. 2008;32:296-303.
- [5] Ko HM, Harpaz N, McBride RB, Cui M, Ye F, Zhang D, et al. Serrated colorectal polyps in inflammatory bowel disease. *Mod Pathol* 2015;28:1584-93.
- [6] Shen J, Gibson JA, Schulte S, Khurana H, Farraye FA, Levine J, et al. Clinical, pathologic, and outcome study of hyperplastic and sessile serrated polyps in inflammatory bowel disease. *Hum Pathol* 2015;46:1548-56.
- [7] Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical implications. *Hum Pathol* 1983;14:931-68.
- [8] Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, Borchard F, Cooper HS, Dawsey SM, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251-5.
- [9] Eaden JA, Mayberry JF. Guidelines for screening and surveillance of asymptomatic colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51 (suppl V): v10-v12.
- [10] Fogt F, Zhuang Z, Poremba C, Dockhorn-Dworniczak B, Vortmeyer A. Comparison of p53 immunoexpression with allelic loss of p53 in ulcerative colitis-associated dysplasia and carcinoma. *Oncol Rep* 1998;5:477-80.
- [11] Kastelein F, Biermann K, Steyerberg EW, Verheij J, Kalisvaart M, Looijenga LH, et al. Aberrant p53 protein expression is associated with an increased risk of neoplastic progression in patients with Barrett's oesophagus. *Gut* 2013;62:1676-83.
- [12] Levi GS, Harpaz N. Intestinal low-grade tubuloglandular adenocarcinoma in inflammatory bowel disease. *Am J Surg Pathol*. 2006;30:1022-9.
- [13] Blackstone MO, Riddell RH, Rogers BHG, Lewin B. Dysplasia-associated lesion or mass (DALM) detected by colonoscopy in long-standing ulcerative colitis: an indication for colectomy. *Gastroenterology* 1981;80:366-74.
- [14] Kisiel JB, Loftus EV Jr, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Outcome of sporadic adenomas and adenoma-like dysplasia in patients with ulcerative colitis undergoing polypectomy. *Inflamm Bowel Dis*. 2012;18:226-35.
- [15] Blonski W, Kundu R, Furth EF, Lewis J, Aberra F, Lichtenstein GR. High-grade dysplastic adenoma-like mass lesions are not an indication for colectomy in patients with ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2008;43:817-20.

- [16] Odze RD, Brown CA, Hartmann CJ, Noffsinger AE, Fogt F. Genetic alterations in chronic ulcerative colitis-associated adenoma-like DALMs are similar to non-colitic sporadic adenomas. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1209-16.
- [17] Rubin CE, Haggitt RC, Burmer GC, Brentnall TA, Stevens AC, Levine DS, et al. DNA aneuploidy in colonic biopsies predicts Am J Surg Pathol 1998;22:275-84.
- [18] Feuerstein JD, Flier SN, Yee EU, Pleskow D, Cheifetz AS. A rare case series of concomitant inflammatory bowel disease, sporadic adenomas, and serrated polyposis syndrome. *J Crohns Colitis*. 2014;8:1735-9.
- [19] Parian A, Koh J, Limketkai BN, Eluri S, Rubin DT, Brant SR, et al. Association between serrated epithelial changes and colorectal dysplasia in inflammatory bowel disease. *Gastrointest Endosc* 2016;84:87-95.
- [20] Johnson DH, Khanna S, Smyrk TC, Loftus EV Jr, Anderson KS, Mahoney DW, et al. Detection rate and outcome of colonic serrated epithelial changes in patients with ulcerative colitis or Crohn's colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;39:1408-17.