

Endobrachyœsophage (EBO) : surveillance et indications thérapeutiques

Objectifs pédagogiques

- Connaître les modalités temporelles et techniques de la surveillance d'un EBO
- Quels sont les critères de traitement d'un EBO ?
- Connaître les techniques de traitement endoscopique et chirurgical de l'EBO
- Connaître l'impact de la surveillance d'un EBO sur le risque de cancer

Introduction

L'endobrachyœsophage (EBO) ou œsophage de Barrett correspond au remplacement de la muqueuse œsophagienne malpighienne normale par une muqueuse glandulaire. Cette métaplasie est liée au reflux gastro-œsophagien (RGO). L'exposition acido-peptique est en effet le facteur étiologique principal mais non exclusif car les sécrétions biliaires et le reflux entéro-

gastrique sont eux aussi responsables du développement de l'EBO et de ses complications [1]. Bien que l'épidémiologie de l'EBO ne soit pas connue avec précision, plusieurs études rapportent une prévalence de l'ordre de 5,6 % dans la population générale [2, 3]. La fréquence et l'ancienneté du reflux sont corrélées à l'existence d'un EBO. En revanche, la sévérité du RGO, bien que corrélée à l'extension en longueur de l'EBO, n'est pas prédictive de l'existence d'un EBO. Plus récemment l'ancienneté et l'importance du tabagisme, ainsi que l'obésité, notamment chez la femme, ont été identifiés comme des facteurs de risque d'EBO [4]. Le diagnostic d'EBO repose sur l'association simultanée d'un aspect endoscopique évocateur (ESEM pour Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia) et de la présence d'un épithélium glandulaire sur les biopsies œsophagiennes (Fig. 1). Cette définition dite de Montréal reste discutée

Nicolas Musquer
Emmanuel Coron

dans la mesure où la plupart des anatomopathologistes estime qu'il faut impérativement la présence de métaplasie intestinale (complète ou incomplète) pour pouvoir parler d'EBO. Il est important de noter qu'il n'y a pas d'intérêt à utiliser d'agents colorants (indigo carmin, bleu de méthylène, acide acétique) ou de chromoendoscopie virtuelle pour la détection d'un EBO, dont la suspicion repose sur l'aspect macroscopique en lumière blanche et la description des repères endoscopiques. La description endoscopique de l'EBO doit être à la fois précise et reproductible. C'est à ce titre que la classification de Prague, internationalement validée et admise [5] doit être utilisée par chaque praticien en cas de suspicion d'EBO. Celle-ci comporte deux éléments de description représentés par les lettres C et M, qui correspondent respectivement à l'extension des lésions circonférentielles (C), et à l'extension maximale des lésions en hauteur (M) (Fig. 2).

Connaître les modalités temporelles et techniques de la surveillance d'un EBO

Les objectifs de la surveillance des patients atteints d'EBO sont de dépister précocement les lésions dysplasiques risquant d'évoluer vers l'adénocarcinome, et si possible de les traiter par des méthodes efficaces et mini-invasives.

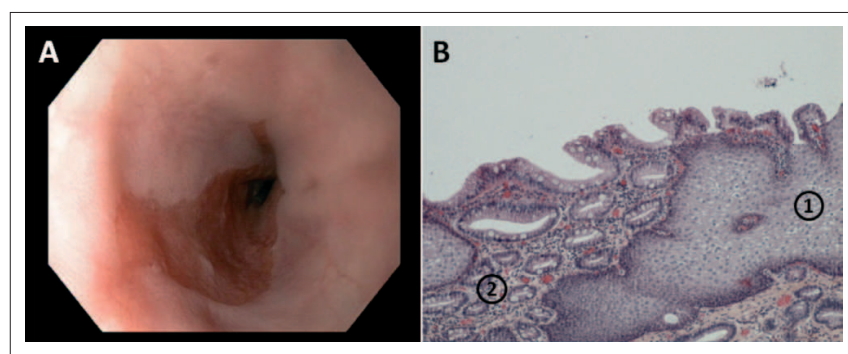


Figure 1. A : aspect endoscopique évocateur d'EBO (ESEM). B : coupe histologique d'une biopsie œsophagienne montrant une métaplasie intestinale incomplète avec présence d'une muqueuse glandulaire (2) remplaçant la muqueuse malpighienne normale (1). (Remerciements au P^r JF Mosnier, Service d'anatomopathologie, CHU de Nantes)

■ E. Coron (✉) CHU de Nantes, Institut des maladies de l'appareil digestif
1, place Alexis Ricordeau, 44035 Nantes – Tél. : 02 40 08 31 52 – Fax : 02 40 08 31 54
E-mail : emmanuel.coron@chu-nantes.fr

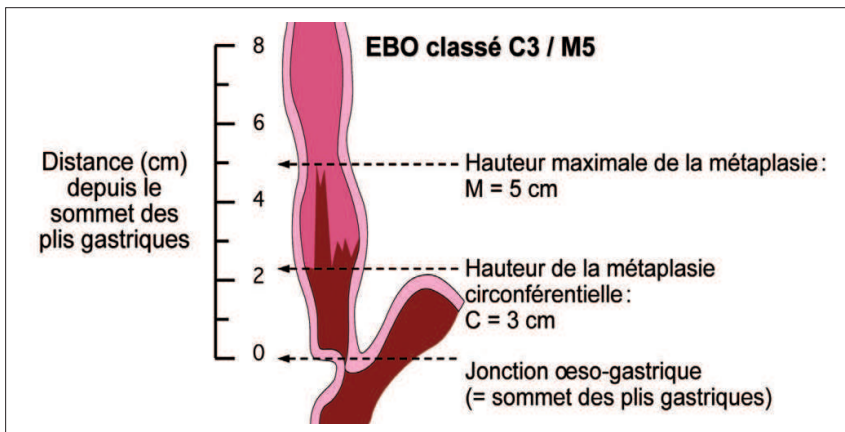


Figure 2. Exemple d'un endobrachyœsophage classé C3M5 selon la classification de Prague

Protocole de surveillance

Des recommandations ont été définies par les différentes sociétés savantes. En France, en 2007, la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) a édité des recommandations, en insistant sur le fait que la surveillance ne s'applique que si l'âge physiologique et les comorbidités du patient ne contre-indiquent pas le traitement d'éventuelles lésions dysplasiques ou néoplasiques invasives. Selon ces recommandations, après confirmation du diagnostic d'EBO, une cartographie systématique de l'EBO chez chaque patient doit être réalisée selon le protocole de Seattle. Les modalités de ce protocole biopsique dépendent de la hauteur de l'EBO :

- 1) En cas d'EBO court (< 3 cm) ou en languettes : 2 à 4 biopsies tous les centimètres (1 pot par niveau) ;
- 2) En cas d'EBO long (\geq 3 cm) : 4 biopsies quadratiques tous les 2 cm (1 pot par niveau).

À ces biopsies systématiques, il est aussi recommandé d'ajouter les biopsies de toute anomalie de relief ou de coloration de la muqueuse œsophagienne. Ainsi, afin de sensibiliser ce protocole et d'améliorer le rendement des biopsies en ciblant mieux les zones suspectes, des recommandations de bonne pratique sont à respecter. L'exploration attentive et complète de la muqueuse (éventuellement aidée par l'utilisation d'antispasmodiques et de mucolytiques) sous anesthésie à l'aide d'un endoscope haute résolution en lumière blanche est une première étape indispensable, puisque ce type d'endoscope permet une meilleure caractérisation du *pit pattern* [6]. Toute anomalie muqueuse repérée doit faire l'objet d'une localisation et d'une description précise en utilisant la classification de Paris (Fig. 3).

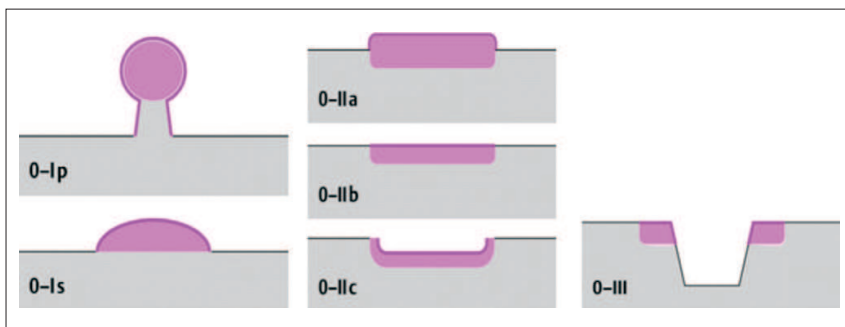


Figure 3. Classification de Paris des lésions superficielles du tube digestif

Rôle de la chromoscopie

Bien que non obligatoire, la chromoscopie peut être utilisée pour mieux cibler les biopsies. Historiquement, le bleu de méthylène a été le premier utilisé dans cette indication avec de bons résultats initiaux [7]. Mais du fait du temps relativement long pour l'application du colorant (application première de N-acétylcystéine 10 %, puis de bleu de méthylène 0,5 %, en terminant par un lavage abondant à l'eau), des difficultés d'interprétation de cette coloration et du risque mutagène théorique dans l'EBO [8], le bleu de méthylène a été progressivement abandonné au profit de l'indigo carmin, qui est bien plus simple d'utilisation. Celui-ci semble permettre l'identification de la dysplasie de haut grade avec une sensibilité proche de 100 % dans quelques études [9,10], ces résultats nécessitant d'être confirmés sur de plus grandes cohortes et par des études de corrélation pour pouvoir le recommander en pratique courante. Surtout, l'acide acétique, utilisé à une concentration de 1,5 à 3 %, permet la dénaturation transitoire des protéines nucléaires et des cytokératines des cellules épithéliales responsable d'un blanchissement tissulaire, et permet alors un rehaussement spectaculaire de la microarchitecture de la muqueuse de l'EBO, et la révélation de zones irrégulières ou hémorragiques suspectes de dégénérescence.

Plus récemment, les résultats des études et, surtout, leur simplicité d'utilisation, font des méthodes de chromoscopie virtuelle (systèmes NBI, FICE, i-scan) des outils intéressants pour la détection de zones dysplasiques. En particulier, l'étude de Wolfsen [11] a montré que l'utilisation du système NBI permettait d'augmenter la détection de lésions dysplasiques chez un plus grand nombre de patients, avec un nombre moindre de biopsies par rapport au protocole de Seattle réalisé en endoscopie standard. D'autres études ont confirmé les bonnes per-

performances diagnostiques de la chromoscopie virtuelle pour la détection de la dysplasie de haut grade par le système NBI (Se 94 %, Sp 76 %, VPP 64 %, VPN 98 %) [12] ou par le système FICE [13]. Malgré ces résultats prometteurs, la chromoscopie au cours de l'exploration d'un EBO nécessite encore une validation sur de plus larges séries pour être définitivement recommandée en pratique quotidienne. En particulier, les concordances inter-observateurs des études disponibles restent insuffisantes pour envisager son utilisation dans une pratique communautaire [14]. En conclusion, l'inspection minutieuse de la muqueuse œsophagienne en endoscopie de haute résolution reste le gold standard pour détecter des lésions dysplasiques ou néoplasiques développées sur EBO et cibler les biopsies.

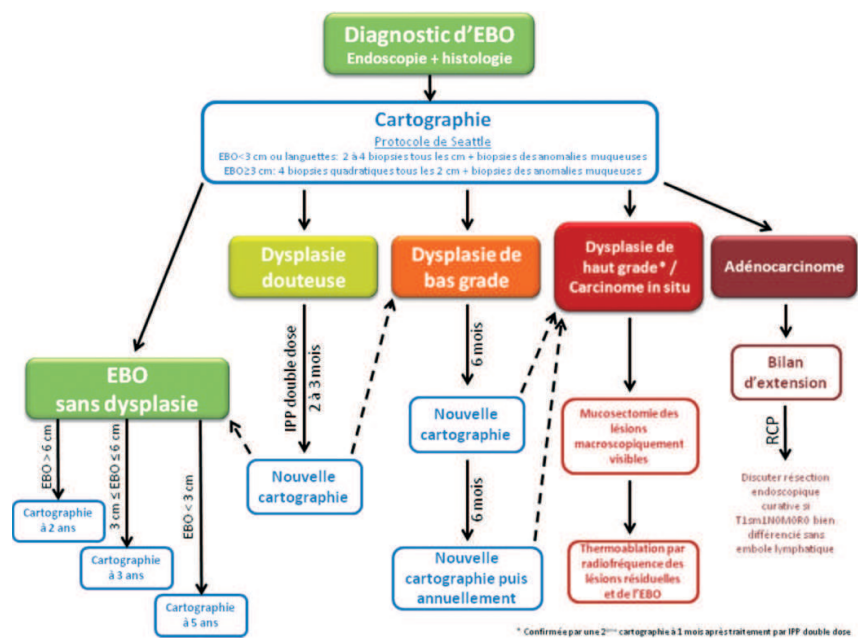


Figure 4. Algorithme de prise en charge des patients présentant un EBO

Technologies émergentes

Les performances diagnostiques de technologies innovantes sont en cours d'évaluation. Il s'agit de l'autofluorescence, de l'endomicroscopie confocale (EMC), de l'endocytoscopie et de la tomographie par cohérence optique. L'EMC reste la technologie la mieux étudiée dans cette indication. Il a, par exemple, été récemment montré dans une étude internationale multicentrique randomisée que la sensibilité pour la détection de lésions de DHG ou de carcinome *in situ* était très significativement augmentée par l'ajout d'un examen par endomicroscopie confocale fibrée (système Cellvizio) par rapport à l'examen en lumière blanche seule [15].

Quels sont les critères de traitement d'un EBO ?

Les critères de traitement d'un EBO dépendent essentiellement des résultats de la cartographie biopsique. La Figure 4 présente un algorithme de prise en charge. Nous distinguons 3 grandes catégories de patients.

Cas n° 1 : le patient présente un EBO non dysplasique

Dans ce cas précis, de loin le plus fréquent, les objectifs thérapeutiques sont la disparition des symptômes et des complications inflammatoires (ulcère, œsophagite et sténose peptique) du RGO et la prévention de l'apparition de la dysplasie, voire du cancer. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) garantissent dans la majorité des cas le contrôle de la symptomatologie douloureuse et la prévention des complications liées au reflux. Par contre, il n'existe à ce jour aucune preuve formelle de leur efficacité en termes de chimioprévention de l'adénocarcinome œsophagien tout comme les inhibiteurs sélectifs de COX 2 ou la chirurgie anti-reflux [16].

Ces patients doivent dans tous les cas être surveillés attentivement par des cartographies régulières effectuées selon le protocole de Seattle. Puisqu'il a été suggéré que les EBO longs avaient plus de risques de transformation maligne que les EBO courts [17], la SFED propose un rythme de surveil-

lance différent en fonction de la hauteur de l'EBO :

- pour un EBO de moins de 3 cm de hauteur : nouvelle cartographie à 5 ans ;
- pour un EBO ayant une hauteur comprise entre 3 et 6 cm : nouvelle cartographie à 3 ans ;
- pour un EBO de plus de 6 cm de hauteur : nouvelle cartographie à 2 ans.

La surveillance d'un EBO non dysplasique devrait prendre fin, soit en cas de survenue de dysplasie nécessitant une intervention thérapeutique, soit lorsque le clinicien pense qu'il n'y a plus de bénéfice à poursuivre cette surveillance compte tenu de l'âge du patient et/ou des comorbidités.

Cas n° 2 : le patient présente un ou plusieurs foyers de dysplasie de bas grade

L'identification d'une DBG sur un EBO est responsable d'une augmentation de l'incidence annuelle d'adénocarcinome de 0,6 à 1,4 % par rapport à un EBO simple [18]. L'étape primordiale est de confirmer le diagnostic de DBG par une nouvelle série de biopsies. En

effet, le diagnostic histologique de DBG est difficile, et la concordance interobservateur des anatomopathologistes pour le diagnostic de DBG sur EBO est faible [19]. Par exemple, une étude récente a montré qu'après relecture des lames par des anatomo-pathologistes experts, seuls 15 % des diagnostics de DBG étaient réellement confirmés [20]. C'est pourquoi la SFED propose en cas de DBG douteuse une nouvelle cartographie précoce à 2-3 mois sous couvert d'un traitement par IPP double dose pendant cette période, les IPP limitant le risque de faux-positifs liés à des lésions purement inflammatoires mais non dysplasiques. En cas de dysplasie de bas grade certaine, il n'y a actuellement pas de recommandation de traitement de cette dysplasie. Une simple surveillance rapprochée est proposée par une nouvelle cartographie semestrielle (avec double lecture anatomopathologique) la première année puis tous les ans. Cependant, compte tenu de l'augmentation du risque d'évolution vers la dysplasie de haut grade et/ou l'adénocarcinome, du risque d'erreur d'échantillonnage des biopsies pouvant limiter la surveillance et surtout de la grande efficacité de nouvelles méthodes endoscopiques pour éradiquer un EBO en DBG, comme la radiofréquence (RF) [21], le débat du traitement de la DBG sur EBO est relancé. Afin de répondre à cette question, plusieurs essais sont actuellement en cours dont un essai prospectif multicentrique français randomisant les patients, soit dans un groupe surveillance seule, soit dans un groupe de traitement par RF, est actuellement en cours (plus d'informations sur www.sfed.org). L'un des aspects essentiels de la problématique reste l'intérêt médico-économique d'un tel traitement, qui reste largement à démontrer.

Cas n° 3 : le patient présente un ou plusieurs foyers de DHG ou de carcinome *in situ*

L'incidence annuelle d'adénocarcinome en cas de DHG sur EBO atteint

6 % [22]. Tout comme la dysplasie de bas grade, la SFED recommande une deuxième cartographie 1 à 2 mois après pendant lesquels un traitement par IPP à double dose est préconisé. Une double lecture anatomopathologique sera là aussi réalisée. La DHG et le carcinome *in situ* sont caractérisés par des lésions ne franchissant pas la lame basale et donc limitées à la muqueuse sans risque d'envahissement ganglionnaire ou métastatique. Avant l'avènement des traitements endoscopiques, l'œsophagectomie était le traitement standard pour la prise en charge de telles lésions malgré une morbidité de 30 à 40 % et une mortalité per- et post-opératoire de 1 à 4 %. L'endoscopie a donc aujourd'hui, de fait, une place de premier choix dans la stratégie thérapeutique. Il est recommandé de compléter le bilan endoscopique par une échocendoscopie avec des sondes standard en cas de dysplasie de haut grade ou cancer sur les biopsies afin d'éliminer une infiltration tissulaire profonde ou un envahissement ganglionnaire. En cas de découverte de ganglion suspect, une ponction sous échocendoscopie devra être réalisée. En effet, il est important de réserver les indications des traitements endoscopiques éventuels aux lésions classées usT1N0. Deux principaux groupes de techniques endoscopiques sont disponibles : les techniques de résection endoscopique (mucosectomie et dissection sous-muqueuse) et les techniques de thermoablation (plasma argon, photothérapie dynamique, cryothérapie, radiofréquence). Ces traitements sont développés dans le paragraphe ci-dessous.

Connaître les techniques de traitement endoscopique et chirurgical d'un EBO

En résumé, le traitement endoscopique s'adresse aux EBO en DHG ou carcinome *in situ* sans infiltration de la sous-muqueuse. On distingue les techniques de résection endoscopique et les techniques de thermoablation.

Techniques de résection endoscopique

Mucosectomie œsophagienne

Elle consiste en la résection de la muqueuse et d'une partie de la sous-muqueuse œsophagienne. Plusieurs méthodes ont été décrites en commençant par la méthode historique du « lift and cut », plus adaptée pour la jonction œsogastrique, où la lésion est aspirée et réséquée à l'anse diathermique [23]. Les méthodes les plus utilisées de nos jours sont celles comportant une injection sous-muqueuse préalable permettant notamment de prédire une infiltration en profondeur en cas de non-soulèvement. Parmi elles, la technique d'Inoue *et al.* [25] utilise un cap transparent permettant d'aspirer la lésion après injection qui est ensuite réséquée à l'aide d'une anse dédiée s'ouvrant à l'intérieur du cap (système développé par Olympus). La deuxième technique utilise le principe de la ligature élastique (sur le modèle de la ligature des varices œsophagiennes) après injection sous-muqueuse (système développé par Cook) permettant dans un deuxième temps la résection de la lésion à l'anse [25]. La technique d'utilisation d'un endoscope double canal permettant la traction de la lésion et sa résection dans le même temps a été progressivement abandonnée par la plupart des endoscopistes.

Plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la mucosectomie endoscopique dans le traitement des lésions superficielles sur EBO [26, 27, 28]. L'éradication de ces lésions était obtenue dans 85 % des cas en moyenne avec un taux de complication de l'ordre de 10 à 12 %. Les facteurs de risques de récurrence connus suite à une résection par mucosectomie sont la résection multifragmentaire, un EBO de plus de 5 cm de hauteur et la présence de carcinome multifocal sur la pièce de résection endoscopique [29], soulignant la nécessité d'un traitement endoscopique complémentaire afin d'éradiquer l'EBO résiduel.

Dissection endoscopique sous-muqueuse œsophagienne

Technique la plus récente, elle dérive de la dissection sous-muqueuse gastrique décrite initialement par les équipes japonaises. Elle consiste à disséquer pas à pas la muqueuse et la sous-muqueuse de la musculature à l'aide de couteaux endoscopiques spécifiques. Les avantages de la DES par rapport à la mucoséctomie œsophagienne sont de pouvoir mieux contrôler les plans de dissection et surtout d'obtenir une résection dite en bloc, c'est-à-dire non fragmentaire, de la lésion afin de faciliter l'interprétation histologique et de limiter le risque de récurrence. Cependant, la finesse de la paroi œsophagienne ainsi que l'étroitesse de la lumière en font une technique risquée et d'apprentissage difficile. Les premières études, bien que réalisées à partir de petits effectifs, confirment des taux d'éradication des lésions dysplasiques et néoplasiques comparables à ceux de la mucoséctomie [30]. En France, cette technique prometteuse est en cours d'évaluation.

Techniques de thermoablation

La coagulation par plasma argon

Le plasma argon est une technique relativement aisée d'utilisation. Le taux d'éradication de la métaplasie intestinale est de l'ordre de 70 %. En cas de DHG, les taux d'éradication semblent plus faibles que la photothérapie dynamique [31]. Les principales complications suite à cette procédure sont les douleurs et dysphagies avec un risque de sténose d'environ 5 à 10 % [32]. La mise en évidence après traitement d'îlots résiduels de métaplasie situés sous la muqueuse régénérée, le *burried Barrett*, faisant craindre une récurrence voire une dégénérescence à moyen ou long terme de l'EBO, est une autre complication préoccupante. Du fait d'une apparente guérison, leur surveillance est donc bien plus compliquée. L'efficacité des nouvelles techniques de thermoablation et la fréquence relativement importante de

burried Barrett [33] dans le cas du traitement par plasma argon rendent cette dernière technique moins séduisante et donc de moins en moins utilisée.

La photothérapie dynamique (PDT)

La PDT utilise une molécule photosensibilisante (Photofrin, acide-5-amino-lévulinique). Une source lumineuse spécifiquement dédiée présentant une longueur d'onde adaptée au spectre d'absorption de la molécule photosensibilisante et appliquée sur la zone d'EBO dysplasique à traiter permet la destruction des cellules dysplasiques et métaplasiques de façon spécifiques. Les résultats de cette technique sont relativement bons avec une destruction de la métaplasie intestinale dans 68 à 83 % des cas [34] au prix cependant d'un risque de l'ordre de 2 à 10 % de *burried Barrett* [35]. Dans une large étude multicentrique, randomisée, la PDT permettait une éradication de la DHG chez 77 % des patients mais avec un maintien de cette réponse à 5 ans pour seulement la moitié d'entre eux [36]. Cette étude rapporte aussi plusieurs complications comprenant notamment un nombre non négligeable de sténoses œsophagiennes post-PDT (36 % des cas). Ce taux important de sténoses ainsi que les difficultés de mise en œuvre de la PDT (photoprotection des patients pendant plusieurs jours suivant l'injection du photosensibilisant avec risque de brûlures cutanées, mise à disposition d'un laser dédié) ont limité la diffusion de cette modalité thérapeutique qui est envisagée en second choix après la RF dans la plupart des centres en France.

Radiofréquence (RF)

La RF (système HALO, BarrX medical, USA) utilise une onde de coagulation détruisant les microvaisseaux et dénaturant les protéines cellulaires. La profondeur d'action de cette onde est calibrée, fixe et contrôlée, l'ensemble permettant la thermoablation de l'EBO et des lésions associées. Une grande série prospective randomisée (RF *versus* procédure fictive) de 127 patients

a montré un taux d'éradication de la dysplasie et de la métaplasie intestinale de 85,7 % et 77,4 %, respectivement [37]. Les taux de complication restent acceptables avec dans cette série 7,6 % de sténoses post-RF. Par ailleurs, au cours de la surveillance endoscopique post-RF, il a été montré que les biopsies œsophagiennes obtenues sont aussi profondes que pour des patients non traités, permettant donc d'assurer le rendement diagnostique de ces biopsies, en particulier à la recherche d'un éventuel *burried Barrett* qui semble moins fréquent avec cette technique de thermoablation qu'avec d'autres méthodes plus anciennes comme le plasma argon [38].

Cryothérapie

Cette technique en cours d'évaluation est particulièrement prometteuse. Ainsi, Shaheen *et al.* ont montré un taux d'éradication de 97 % pour la DHG et 57 % pour la métaplasie intestinale avec peu d'effets secondaires dont 3 % de sténoses et 2 % de douleur nécessitant le recours aux morphiniques) [39]. Bien qu'étant la plus large cohorte à ce jour, la durée de suivi courte (10 mois) et le caractère rétrospectif de cette étude nécessitent de valider largement par des études prospectives randomisées avant d'envisager la cryothérapie comme méthode thérapeutique dans nos algorithmes décisionnels.

En pratique, quelle technique endoscopique choisir ?

Concernant la technique de mucoséctomie, les systèmes COOK et OLYMPUS restent les plus utilisés et les mieux étudiés. Une étude comparative randomisée multicentrique a par ailleurs montré que le matériel de mucoséctomie utilisant le cap transparent (ER kit, OLYMPUS) était plus coûteux et allongeait le temps de procédure de façon significative par rapport au système de ligature (Duette, COOK) avec cependant l'obtention de pièces plus larges mais pas plus épaisses. Les

nombres de complications étaient comparables dans les deux groupes [40]. Cette étude tend donc à avantager la technique de résection par ligature.

Récemment, une étude prospective multicentrique randomisée de Van Vilsteren *et al.* a mis en évidence que, pour un EBO ≤ 5 cm, l'efficacité de la mucosectomie œsophagienne seule et d'un traitement combinant mucosectomie des lésions visibles endoscopiquement et RF étaient comparables tant pour l'éradication de la dysplasie (100 % *vs* 96 %) que pour l'éradication de l'EBO (92 % *vs* 96 %). Cependant le nombre de complications (perforations, hémorragies, sténoses) ainsi que le nombre total de procédures était plus important dans le bras mucosectomie seule. Au terme d'un suivi moyen de 2 ans, seule une récurrence carcinomateuse au total a été observée, dans le bras mucosectomie seule, traitée efficacement par une nouvelle mucosectomie [41]. Ces résultats suggèrent que le traitement combiné est aussi efficace et moins morbide. Une efficacité similaire a été rapportée dans le cas d'EBO long (> 10 cm) [42]. D'autres études ont confirmé cette double approche, la RF permettant aussi la destruction de l'ensemble de l'EBO sous-jacent, facteur de risque connu de récurrence. C'est pourquoi l'association d'un traitement par mucosectomie des lésions visibles et d'éradication de l'EBO résiduel est à ce jour le traitement de référence de la DHG et du carcinome *in situ* sur EBO. Cette stratégie a récemment été validée par une conférence de consensus internationale [43].

Le patient présente un adénocarcinome invasif

L'œsophagectomie reste le traitement de référence de l'adénocarcinome invasif en particulier en cas de critères histopathologiques de mauvais pronostic tels qu'une faible différenciation tumorale ou la présence d'embolies lymphatiques, nerveux ou vasculaires. Le risque d'invasissement

ganglionnaire en cas d'atteinte de la sous-muqueuse varie de 18 à 44 % [44]. D'un point de vue macroscopique, le caractère multifocal de la DHG (de part la coexistence fréquente de lésions plus invasives [45]), la présence de lésions ulcérées ou polypoides, et la présence de lésions de plus de 2 cm doivent faire envisager d'emblée le traitement chirurgical car ces critères constituent des facteurs de risque d'invasissement ganglionnaire.

La technique chirurgicale varie selon les centres. Deux approches sont envisageables : l'œsophagectomie transhiatale et l'œsophagectomie transthoracique. La voie transhiatale présenterait une mortalité significativement moins importante (6,7 % *vs* 13,1 %). Cependant la survie des patients ne semble pas influencée par le choix de la technique opératoire [46]. Quelle que soit la technique, la prise en charge en centre expert diminue la mortalité à 2 %. La morbidité reste tout de même élevée comprenant notamment des complications postopératoires immédiates (fistules, abcès...) ou tardives (sténoses...). L'avenir sera probablement à la combinaison d'approches mini-invasives par laparoscopie et thoracoscopie qui semblent diminuer le taux de complications postopératoires voire améliorer la survie des patients [47, 48].

Plus récemment, certaines équipes ont étendu le traitement endoscopique aux adénocarcinomes avec extension superficielle dans la sous-muqueuse (T1sm1), bien différenciés, sans embolie lymphatique et avec marges de résection en zone saine [49]. Dans ces cas, sous réserve du caractère rétrospectif des études, les résultats à long terme semblent comparables à l'œsophagectomie avec une mortalité et une morbidité nettement plus faibles [50]. Des études prospectives comparant le traitement chirurgical et les traitements combinés endoscopiques avec en particulier la dissection sous-muqueuse œsophagienne permettront de mieux préciser la place des traitements endoscopiques pour la prise en charge de l'adénocarcinome œsophagien.

Connaître l'impact de la surveillance d'un EBO sur le risque de cancer

Aucune étude contrôlée n'a démontré l'efficacité de la surveillance endoscopique sur la mortalité et la morbidité par adénocarcinome de l'œsophage à ce jour. Malgré tout, un programme de surveillance doit être proposé à un patient porteur d'EBO chez qui un traitement peut être envisagé en cas de dégénérescence. En effet, seul le dépistage des lésions à un stade précoce permet d'envisager un traitement curatif mini-invasif et moins morbide que l'œsophagectomie. L'histoire naturelle de la dégénérescence de l'EBO, qui évolue selon une séquence métaplasie-dysplasie-cancer, est un argument supplémentaire pour réaliser cette surveillance. Ainsi, la métaplasie, définissant l'EBO, est une muqueuse au sein de laquelle se succèdent des modifications cellulaires ainsi que des mutations de l'ADN responsables de l'apparition de la dysplasie. Cette dysplasie peut elle-même secondairement évoluer vers l'adénocarcinome œsophagien. C'est cette séquence métaplasie-dysplasie-cancer, caractéristique de l'évolution maligne de l'EBO, qui a conduit à une classification du degré dysplasique des EBO [51]. Elle reste la classification anatomopathologique la plus utilisée de nos jours. Elle distingue quatre stades : 1) absence de dysplasie, 2) aspect indéterminé pour la dysplasie, 3) dysplasie de bas grade (DBG), 4) dysplasie de haut grade (DHG). La survenue d'une dysplasie voire d'un adénocarcinome sur EBO n'est pas rarissime. L'incidence de l'adénocarcinome œsophagien augmente dans les pays occidentaux (2,5 à 7 pour 100 000 au début des années 2000) [52] et le facteur de risque le plus important, partagé avec l'EBO, est le RGO, même si la moitié des patients présentant un adénocarcinome de l'œsophage n'ont jamais eu de symptomatologie évocatrice de reflux. Les autres facteurs de risques comme le tabagisme, l'obésité et l'alimentation

pauvre en fruits et en légumes viennent s'ajouter aux facteurs de risque en lien avec l'EBO comme l'âge, l'étendue de l'EBO et les antécédents de sténose ou d'ulcère de Barrett. L'incidence annuelle de l'adénocarcinome œsophagien chez les patients présentant un EBO a été évaluée entre 0,6 et 0,7 pour 100 personnes-années par deux grandes métaanalyses [17, 53]. Cette incidence est plus importante en cas de DBG sur EBO puisqu'elle atteint 1,4 % [18]. Enfin, en cas de DHG, l'incidence annuelle culmine à 6 % [22]. Ainsi, c'est l'association du risque d'évolution néoplasique et du pronostic effroyable de l'adénocarcinome de l'œsophage, principalement lié à sa découverte à un stade souvent avancé, qui a justifié l'établissement par les sociétés savantes de recommandations pour la surveillance des patients présentant un EBO.

Par ailleurs, la question du dépistage de l'EBO chez les patients atteints de RGO est toujours débattue, notamment depuis le retrait de ce type de recommandation en 2008 par l'American Gastroenterological Association et l'American College of Gastroenterology. La recherche et la validation de méthodes non invasives de détection de l'EBO est actuellement en cours et réactualise le débat. Des méthodes endoscopiques mini-invasives comme la naso-fibroscopie ou la vidéocapsule œsophagienne semblent intéressantes et présentent un bon rapport coût-bénéfice mais celui-ci sous-entend une forte participation à ce dépistage ce qui, malgré une bonne acceptabilité de ces examens, semble encore loin d'être le cas [54].

Conclusion

Au vu de l'incidence en constante augmentation de l'EBO, nous serons de plus en plus fréquemment confrontés à ses complications dysplasiques et néoplasiques dans l'avenir. L'examen endoscopique rigoureux est la clé d'une surveillance efficace, garante d'une prise en charge optimale.

L'arsenal thérapeutique s'adressant aux EBO en DHG ne cesse de s'agrandir et d'évoluer. Les meilleurs résultats sont actuellement obtenus en combinant la résection endoscopique des anomalies visibles avec la destruction de l'EBO résiduel par radiofréquence. Surtout, l'amélioration de la détection de ces lésions (EMC) et l'avènement de nouveaux traitements prometteurs (cryothérapie, dissection sous-muqueuse) étofferont encore notre arsenal et permettront peut-être d'améliorer encore la prise en charge de ces patients. Tous ces éléments rendent envisageable, grâce à des programmes de surveillance optimisés, une diminution de la mortalité liée à l'adénocarcinome œsophagien. Sur le plan médico-économique, l'intérêt éventuel d'éradiquer précocement des EBO non compliqués ou présentant uniquement une DBG afin d'éliminer le risque de dégénérescence reste largement à démontrer. De même, il reste à développer un enjeu crucial, celui de pouvoir stratifier les patients en fonction de leur risque de dégénérescence à partir de nouveaux biomarqueurs endoscopiques ou moléculaires.

Références

- Dvorak K, Payne CM, Chavarria M, et al. Bile acids in combination with low pH induce oxidative stress and oxidative DNA damage: relevance to the pathogenesis of Barrett's oesophagus. *Gut* 2007;56(6):763-71.
- Rex DK, Cummings OW, Shaw M, et al. Screening for Barrett's esophagus in colonoscopy patients with and without heartburn. *Gastroenterology* 2003;125(6):1670-7.
- Ward EM, Wolfsen HC, Achem SR, et al. Barrett's esophagus is common in older men and women undergoing screening colonoscopy regardless of reflux symptoms. *Am J Gastroenterol* 2006;101(1):12-7.
- Steevens J, Schouten LJ, Driessen ALC, et al. A prospective cohort study on overweight, smoking, alcohol consumption, and risk of Barrett's esophagus. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(2):345-58.
- Sharma P, Dent J, Armstrong D, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology* 2006;131(5):1392-9.
- Curvers WL, Bansal A, Sharma P, Bergman JJ. Endoscopic work-up of early Barrett's neoplasia. *Endoscopy* 2008;40(12):1000-7.
- Canto MI, Setrakian S, Petras RE, et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44(1):1-7.
- Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet* 2003;362(9381):373-4.
- Sharma P, Weston AP, Topalovski M, et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52(1):24-7.
- Sharma P, Marcon N, Wani S, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy* 2006;38(12):1206-12.
- Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology* 2008;135(1):24-31.
- Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, ten Kate FJW, Bergman JJGHM. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointest Endosc* 2006;64(2):155-66.
- Pohl J, May A, Rabenstein T, et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2007;39(7):594-8.
- Curvers W, Baak L, Kiesslich R, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2008;134(3):670-9.

15. Sharma P, Meining AR, Coron E, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy: final results of an international multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;74(3):465-72.
16. Gordon V, Jankowski J. Chemoprevention in Barrett's oesophagus. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2011;25(4-5):569-79.
17. Yousef F, Cardwell C, Cantwell MM, et al. The incidence of esophageal cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2008;168(3):237-49.
18. Gatenby P, Ramus J, Caygill C, et al. Routinely diagnosed low-grade dysplasia in Barrett's oesophagus: a population-based study of natural history. *Histopathology* 2009;54(7):814-9.
19. Montgomery E, Bronner MP, Goldblum JR, et al. Reproducibility of the diagnosis of dysplasia in Barrett esophagus: a reaffirmation. *Hum Pathol* 2001;32(4):368-78.
20. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. *Am J Gastroenterol* 2010;105(7):1523-30.
21. Shaheen NJ, Overholt BF, Sampliner RE, et al. Durability of radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *Gastroenterology* 2011;141(2):460-8.
22. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc* 2008;67(3):394-8.
23. Seewald S, Akaraviputh T, Seitz U, et al. Circumferential EMR and complete removal of Barrett's epithelium: a new approach to management of Barrett's esophagus containing high-grade intraepithelial neoplasia and intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc* 2003;57(7):854-9.
24. Inoue H, Sato Y, Sugaya S, et al. Endoscopic mucosal resection for early-stage gastrointestinal cancers. *Best Pract Res ClinGastroenterol* 2005;19(6):871-87.
25. Soetikno RM, Gotoda T, Nakanishi Y, Soehendra N. Endoscopic mucosal resection. *Gastrointest Endosc* 2003;57(4):567-79.
26. Giovannini M, Bories E, Pesenti C, et al. Circumferential endoscopic mucosal resection in Barrett's esophagus with high-grade intraepithelial neoplasia or mucosal cancer. Preliminary results in 21 patients. *Endoscopy* 2004;36(9):782-7.
27. Ell C, May A, Pech O, et al. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc* 2007;65(1):3-10.
28. Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. *Gastrointest Endosc* 2008;68(5):867-76.
29. Pech O, Behrens A, May A, et al. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 2008;57(9):1200-6.
30. Van Den Eynde M, Jouret-Mourin A, Sempoux C, Piessevaux H, Deprez PH. Endoscopic mucosal or submucosal resection of early neoplasia in Barrett's esophagus after antirefluxsurgery. *Gastrointest Endosc* 2010;72(4):855-61.
31. Rangunath K, Krasner N, Raman VS, et al. Endoscopic ablation of dysplastic Barrett's oesophagus comparing argon plasma coagulation and photodynamic therapy: a randomized prospective trial assessing efficacy and cost-effectiveness. *Scand J Gastroenterol* 2005;40(7):750-8.
32. Sharma P, Wani S, Weston AP, et al. A randomised controlled trial of ablation of Barrett's oesophagus with multipolar electrocoagulation *versus* argon plasma coagulation in combination with acid suppression: long term results. *Gut* 2006;55(9):1233-9.
33. Bright T, Watson DI, Tam W, et al. Randomized trial of argon plasma coagulation *versus* endoscopic surveillance for barrett esophagus after antireflux surgery: late results. *Ann Surg* 2007;246(6):1016-20.
34. Bronner MP, Overholt BF, Taylor SL, et al. Squamous overgrowth is not a safety concern for photodynamic therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2009;136(1):56-64; quiz 351-352.
35. Peters F, Kara M, Rosmolen W, et al. Poor results of 5-aminolevulinic acid-photodynamic therapy for residual high-grade dysplasia and early cancer in barrett esophagus after endoscopic resection. *Endoscopy* 2005;37(5):418-24.
36. Overholt BF, Wang KK, Burdick JS, et al. Five-year efficacy and safety of photodynamic therapy with Photofrin in Barrett's high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2007;66(3):460-8.
37. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med* 2009;360(22):2277-88.
38. Shaheen NJ, Peery AF, Overholt BF, et al. Biopsy depth after radiofrequency ablation of dysplastic Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2010;72(3):490-6.
39. Shaheen NJ, Greenwald BD, Peery AF, et al. Safety and efficacy of endoscopic spray cryotherapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastrointest Endosc* 2010;71(4):680-5.
40. Pouw RE, van Vilsteren FGI, Peters FP, et al. Randomized trial on endoscopic resection-cap *versus* multiband mucosectomy for piecemeal endoscopic resection of early Barrett's neoplasia. *Gastrointest Endosc* 2011;74(1):35-43.
41. van Vilsteren FGI, Pouw RE, Seewald S, et al. Stepwise radical endoscopic resection *versus* radiofrequency ablation for Barrett's oesophagus with high-grade dysplasia or early cancer: a multicenter randomised trial. *Gut* 2011;60(6):765-73.
42. Herrero LA, van Vilsteren FGI, Pouw RE, et al. Endoscopic radiofrequency ablation combined with endoscopic resection for early neoplasia in Barrett's esophagus longer than 10 cm. *Gastrointest Endosc* 2011;73(4):682-90.
43. Bennett C, Vakil N, Bergman J, et al. Consensus statements for management of Barrett's dysplasia and early-stage esophageal adenocarcinoma, based on a Delphi process. *Gastroenterology* 2012;143(2):336-46.
44. Westerterp M, Koppert LB, Buskens CJ, et al. Outcome of surgical treatment for early adenocarcinoma of the esophagus.

- phagus or gastro-esophageal junction. *Virchows Arch* 2005;446(5):497-504.
45. Gilbert EW, Luna RA, Harrison VL, Hunter JG. Barrett's esophagus: a review of the literature. *J Gastrointest Surg* 2011;15(5):708-18.
 46. Chang AC, Ji H, Birkmeyer NJ, Orringer MB, Birkmeyer JD. Outcomes after transhiatal and transthoracic esophagectomy for cancer. *Ann Thorac Surg* 2008;85(2):424-9.
 47. Perry KA, Enestvedt CK, Pham T, et al. Comparison of laparoscopic inversion esophagectomy and open transhiatal esophagectomy for high-grade dysplasia and stage I esophageal adenocarcinoma. *Arch Surg* 2009;144(7):679-84.
 48. Verhage RJJ, Hazebroek EJ, Boone J, Van Hillegeersberg R. Minimally invasive surgery compared to open procedures in esophagectomy for cancer: a systematic review of the literature. *Minerva Chir* 2009;64(2):135-46.
 49. Buskens CJ, Westerterp M, Lagarde SM, et al. Prediction of appropriateness of local endoscopic treatment for high-grade dysplasia and early adenocarcinoma by EUS and histopathologic features. *Gastrointest Endosc* 2004;60(5):703-10.
 50. Das A, Singh V, Fleischer DE, Sharma VK. A comparison of endoscopic treatment and surgery in early esophageal cancer: an analysis of surveillance epidemiology and end results data. *Am J Gastroenterol* 2008;103(6):1340-5.
 51. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14(11):931-68.
 52. El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002;50(3):368-72.
 53. Thomas T, Abrams KR, De Caestecker JS, Robinson RJ. Meta analysis: Cancer risk in Barrett's oesophagus. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(11-12):1465-77.
 54. Chang JY, Talley NJ, Locke GR 3rd, et al. Population screening for barrett esophagus: a prospective randomized pilot study. *Mayo Clin Proc* 2011;86(12):1174-80.

Les 5 points forts

- ❶ Le diagnostic de l'endobrachyœsophage est avant tout histologique (métaplasie intestinale).
- ❷ L'incidence de l'adénocarcinome du bas œsophage est en constante augmentation et son principal facteur de risque est l'endobrachyœsophage.
- ❸ Le dépistage endoscopique des lésions dysplasiques développées sur EBO, facilité par les développements optiques en endoscopie, est l'objectif majeur de la surveillance.
- ❹ L'association de la résection des lésions dysplasiques visibles et de l'éradication de l'EBO résiduel par une méthode thermique comme la radiofréquence est importante afin de prévenir les récives métachrones.
- ❺ Après ablation d'une lésion dysplasique par mucosectomie ou dissection sous-muqueuse, la discussion de l'algorithme décisionnel doit être effectuée de manière multidisciplinaire (gastroentérologue, anatomopathologiste, chirurgien), au cas par cas après analyse de l'extension en profondeur sur la pièce d'exérèse et en fonction du bilan d'extension habituel afin de décider si le traitement endoscopique seul est suffisant ou si un traitement complémentaire doit être envisagé.

Question à choix multiple

Question 1

Concernant le diagnostic et l'histoire naturelle de l'endobrachyœsophage (EBO), quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. L'utilisation de colorations est indispensable au diagnostic d'EBO
- B. Le diagnostic d'EBO nécessite l'association d'un aspect endoscopique et la présence d'une muqueuse glandulaire en métaplasie intestinale à l'examen anatomopathologique
- C. Dans la classification de Prague, la lettre C correspond à l'extension maximale en hauteur de l'EBO
- D. L'incidence annuelle de l'adénocarcinome œsophagien sur EBO est d'environ 0,7 %
- E. En cas de DHG sur EBO, l'incidence annuelle de l'adénocarcinome œsophagien est de l'ordre de 6 %

Question 2

Concernant la surveillance de l'EBO, quelle(s) est (sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La surveillance endoscopique par cartographie a montré une diminution de la mortalité par adénocarcinome œsophagien
- B. En cas d'EBO court, la cartographie comprend 2 à 4 biopsies devant être réalisées tous les centimètres
- C. La chromoendoscopie utilisée lors de cartographie d'EBO présente de très bonnes concordances inter-observateurs
- D. L'endomicroscopie confocale n'améliore pas le taux de détection de DHG ou de carcinome *in situ* sur EBO
- E. Le délai de surveillance d'un EBO entre 2 cartographies dépend de sa hauteur

Question 3

Concernant la prise en charge de l'EBO, quelle(s) est(sont) la(les) proposition(s) exacte(s) ?

- A. La chimioprévention du risque néoplasique sur EBO par les IPP est clairement établie
- B. La thermoablation par plasma argon est le traitement qui comporte le plus faible risque de développer un *burried Barrett*
- C. En cas de dysplasie de haut grade, le traitement de choix est la thérapie combinée résection endoscopique/ radiofréquence
- D. Les taux d'éradication de la dysplasie par RF sont proches de 90 %
- E. Le caractère multifragmentaire d'une résection par mucosectomie d'une lésion sur EBO est reconnu comme étant un facteur de risque de récurrence