

UNIVERSITE DE NANTES

FACULTE DE MEDECINE

Année 2009

N°179

THESE
pour le

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

DES DE GASTRO-ENTEROLOGIE ET D'HEPATOLOGIE

Par

Mathieu le Chevalier de Préville

Né le 9 octobre 1980 à Lille

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2009

ENDOMICROSCOPIE ET ŒSOPHAGE DE BARRETT

Président : Monsieur le Professeur Jean-Paul Galmiche

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Emmanuel Coron

TABLE DES MATIERES

REVUE GENERALE	4
1-DEFINITION ET DIAGNOSTIC DE L'ŒSOPHAGE DE BARRETT	4
1.1 <i>Définition</i>	4
1.2 <i>Diagnostic.....</i>	4
1.3 <i>Chromoendoscopie</i>	5
2- EPIDEMIOLOGIE ET FACTEURS DE RISQUE DE L'ŒSOPHAGE DE BARRETT	8
3-HISTOIRE NATURELLE DE L'ŒSOPHAGE DE BARRETT	8
4- TRAITEMENT DES ŒSOPHAGES DE BARRETT	9
4.1 <i>Surveillance.....</i>	10
4.2 <i>Traitement chirurgical.....</i>	11
4.3 <i>Traitement endoscopique.....</i>	12
5-L'ENDOMICROSCOPIE	15
5.1 <i>Endocytoscopie.....</i>	15
5.2 <i>Endomicroscopie confocale.....</i>	16
ETUDE PERSONNELLE.....	20
1. PATIENTS ET METHODES	20
1.1 <i>Patients</i>	20
1.2 <i>Méthodes.....</i>	20
1.3 <i>Expression des résultats et méthodes statistiques.....</i>	23
2. RESULTATS.....	24
2.1 <i>Endocytoscopie</i>	24
2.2 <i>Endomicroscopie confocale par mini sonde Cellvizio.....</i>	25
2.3 <i>Etude de reproductibilité.....</i>	26
3. DISCUSSION	28
FIGURES ET TABLEAUX.....	32
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	44

ABREVIATIONS

ME Muqueuse épidermoïde

MG Métaplasie gastrique

MI Métaplasie intestinale

DBG Dysplasie de bas grade

DHG/C Dysplasie de haut grade/cancer

EBO Endobrachyœsophage

RGO Reflux gastro-oesophagien

Se Sensibilité

Sp Spécificité

VPP Valeur Prédictive Positive

VPN Valeur Prédictive Négative

REVUE GENERALE

1-Définition et diagnostic de l'œsophage de Barrett

1.1 Définition

L'œsophage de Barrett, ou endobrachyœsophage, est une condition pré cancéreuse de l'œsophage dans laquelle la muqueuse œsophagienne malpighienne est remplacée par une muqueuse de type glandulaire, avec ou sans métaplasie intestinale [1].

1.2 Diagnostic

L'œsophage de Barrett est suspecté endoscopiquement et confirmé par l'anatomopathologie. Le diagnostic d'œsophage de Barrett doit être suspecté endoscopiquement lorsque la ligne Z est située à distance du sommet des plis gastriques (au moins 1 cm). Ceci correspond selon la définition de Montréal à un ESEM (Endoscopically Suspected Esophageal Metaplasia) [2]. Pour faire le diagnostic formel de l'œsophage de Barrett, il est indispensable d'obtenir une confirmation de la métaplasie glandulaire par des biopsies.

En effet, le diagnostic de certitude est histologique, avec la présence de muqueuse gastrique ou intestinale [3]. La métaplasie intestinale, également appelée muqueuse spécialisée, est caractérisée par la présence de cellules caliciformes [4], elle est quasiment toujours présente en cas d'œsophage de Barrett supérieur à 3 cm, et sa non-détection est alors souvent due à des erreurs d'échantillonnage ou à un nombre de prélèvements insuffisant.

Au final, le diagnostic d'œsophage de Barrett ne peut donc être posé qu'en présence de ces 2 éléments : 1) ESEM et 2) Métaplasie glandulaire sur les biopsies.

Une difficulté fréquemment rencontrée est de ne pas surestimer la hauteur de l'œsophage de Barrett en cas de hernie hiatale. Le sommet des plis gastriques constitue alors le seul repère endoscopique fiable au niveau de la jonction œsogastrique, nécessitant un examen rigoureux. Ce décalage entre la ligne Z et le sommet des plis gastriques est identifié au mieux lors de la descente de l'endoscope, par un examen de cette zone sans et avec insufflation.

Cet ESEM doit systématiquement être décrit endoscopiquement selon la classification CM de Prague [5], C représentant la hauteur de l'œsophage de Barrett circonférentiel et M la hauteur maximale de l'œsophage de Barrett. Par exemple, une atteinte circonférentielle de 3 cm surmontée d'une languette de 2 cm sera notée C3M5 (Figure 1). Cette classification simple est facilement reproductible, ainsi que l'atteste l'indice kappa à 0,95 et 0,94 pour les valeurs C et M, respectivement, dans l'étude de Sharma, *et coll*) [5].

1.3 Chromoendoscopie

Les colorations peuvent être utiles au diagnostic. Elles ne sont pas indispensables mais peuvent constituer une aide précieuse pour cibler les biopsies sur les zones suspectes de dysplasie.

Le bleu de méthylène a été l'une des premières techniques de chromoscopie utilisées pour le diagnostic de la métaplasie intestinale au sein de l'œsophage de Barrett. Malgré des résultats initialement prometteurs [6], il est de moins en moins utilisé à l'heure actuelle pour les 3 raisons suivantes :

- Le caractère relativement fastidieux de la technique qui nécessite une intubation du malade pour réaliser l'application de N-acétylcystéine à 10% (10mL) afin d'éliminer le mucus, suivie de bleu de méthylène à 0,5% (2 à 20 mL) puis d'un rinçage abondant (300 mL) à l'eau.
- Les difficultés d'interprétation de la coloration, qui expliquent probablement les résultats hétérogènes et peu convaincants des études de validation [7], [8].
- Le risque théorique mutagène de ce colorant dans l'œsophage de Barrett, qui a été rapporté par Olliver *et al.* [9].

L'indigo carmin est un colorant de surface qui permet une analyse précise du relief de la muqueuse tout en étant beaucoup plus simple d'utilisation que le bleu de méthylène (environ 20 mL d'indigo carmin). Sharma *et al.* [10], [11] ont ainsi montré qu'il était possible d'identifier 3 aspects différents:

- I = aspect circulaire associé à de la métaplasie intestinale dans 17% des cas
- II = aspect 'en crête' et/ou villositaire associé à la métaplasie intestinale dans 97% des cas
- III = aspect irrégulier et tortueux associé à une dysplasie de haut grade dans 100% des cas

Des études multicentriques recrutant un plus grand nombre de patients et des études de corrélation interobservateur devront être réalisées avant de pouvoir définitivement valider ces données et de recommander son utilisation systématique.

Bien qu'il ne soit pas une « vraie » coloration, mais plutôt une technique de grossissement permettant un rehaussement de la micro-architecture muqueuse, l'acide acétique est également de plus en plus couramment utilisé, à une concentration de 1,5 à 3% [10]. En 2001, Guelrud *et al.* [12] ont décrit 4 aspects différents en couplant l'acide acétique et le zoom : I = petits puits ronds, II = réticulaire, III = villositaire, IV = en crête. La probabilité de mettre en évidence de la métaplasie intestinale sur les biopsies en fonction de ces différents aspects était respectivement de 0%, 11%, 87% et 100%. D'autres auteurs ont montré un taux nettement supérieur de biopsies contenant de la métaplasie intestinale (78%) par rapport à la vidéo-endoscopie standard avec biopsies à l'aveugle (57%) dans une étude randomisée en crossover, malgré une réduction nette du nombre de biopsies nécessaires [13, 14]. Dans cette étude la sensibilité et la spécificité de l'acide acétique combiné au zoom étaient respectivement de 100% et 67%.

En pratique, toutes ces classifications sont un peu compliquées et les données disponibles mettent surtout en évidence la nécessité de mise au point et de validation de classifications utilisables par tous avec un bon degré de corrélation inter-observateur. Cependant, on peut dire que les colorations peuvent fortement aider à mieux repérer des zones suspectes de dysplasie de haut grade ou de cancer superficiel, et donc à mieux cibler les prélèvements. Aucune de ces colorations ne

peut en revanche se substituer aux biopsies étagées traditionnelles et la réalisation du protocole de Seattle reste indispensable.

En ce qui concerne l'endoscopie par bandes spectrales étroites (NBI, FICE), également appelée « chromoendoscopie virtuelle », ces technologies sont l'objet d'un intérêt fort en raison de leur grande facilité d'utilisation et de résultats initiaux prometteurs. Ainsi, l'équipe de la Mayo Clinic [14] a réalisé des endoscopies en tandem (endoscopie standard puis mode NBI) chez 65 patients avec 2 endoscopistes différents pour la surveillance d'œsophage de Barrett. La première endoscopie, réalisée en lumière blanche, notait toutes les anomalies décelables sans les biopsier. La seconde endoscopie, réalisée en mode NBI en aveugle des résultats de la précédente, biopsiait les anomalies visibles. D'éventuelles biopsies additionnelles étaient ensuite réalisées sur les zones décelées lors de la première endoscopie. Enfin, des biopsies quadrantiques étaient réalisées sur le reste de l'œsophage de Barrett. L'examen en NBI avait le double avantage de permettre la détection d'une ou plusieurs dysplasies chez un plus grand nombre de patients (57% vs 43%) avec un nombre moindre de biopsies réalisées (8,5 versus 4,7 ; $p < 0,001$) par rapport à l'endoscopie standard avec biopsies quadrantiques.

Des classifications endoscopiques basées sur l'aspect en mode NBI ont également été proposées [15], [16]. En se basant sur l'aspect de l'architecture muqueuse et des vaisseaux en mode NBI avec zoom, Kara *et al.* [16] ont décrit des aspects suspects de dysplasie de haut grade chez 63 patients, avec des performances diagnostiques prometteuses : Se 94%, Sp 76%, VPP 64% et VPN 98%. Dans une étude randomisée en cross-over, le mode FICE avait des performances sensiblement identiques [17].

Les classifications proposées avec le mode NBI semblent prometteuses mais nécessitent une validation multicentrique ainsi qu'une étude rigoureuse de leur concordance inter-observateur et de leur reproductibilité intra-observateur. Par exemple, Curvers *et coll.* [18] ont mené récemment une étude comparant 7 endoscopistes « débutants » (aucune expertise dans l'examen endoscopique de l'œsophage de Barrett avec le NBI) à 5 experts internationaux pour évaluer 22 zones d'œsophage de Barrett en lumière blanche avec haute résolution, coloration à l'indigo carmin, coloration à l'acide acétique et NBI. De façon étonnante, l'indice kappa était meilleur pour les non-experts (de 0,51 à 0,64) que pour les experts (de

0,43 à 0,53). De plus, l'utilisation des colorations ou du NBI n'améliorait pas la détection des zones dysplasiques par rapport à l'examen en lumière blanche avec haute résolution.

Ces données, comme cela a déjà été démontré avec d'autres études dans l'œsophage de Barrett ou les polypes coliques [19], suggèrent qu'un examen attentif avec un endoscope haute résolution est au moins aussi rentable qu'un examen avec chromoscopie (virtuelle ou réelle) pour la détections de lésions.

2- Epidémiologie et facteurs de risque de l'œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett a une prévalence de 1,6% dans la population générale [20]. Cette affection semble être plus fréquente dans les pays occidentaux [21]. Le principal facteur de risque d'œsophage de Barrett est le reflux gastro-œsophagien (RGO), et l'extension de cet EBO semble être lié à la sévérité du reflux [22]. Mais près de 40 % des patients avec œsophage de Barrett ne présentent pas de symptômes de RGO, d'où la difficulté de dépister cette affection [1]. Parmi les patients présentant une symptomatologie de RGO, la prévalence de l'œsophage de Barrett varie de 6 à 13% [23], [24].

Les autres facteurs de risque d'œsophage de Barrett sont le reflux biliaire, l'âge élevé, le sexe masculin, l'obésité (en particulier le tour de taille >80cm,) la race blanche mais également le tabac [25] [24] [26]. Des facteurs protecteurs de l'œsophage de Barrett semblent exister, comme l'infection à *Helicobacter Pylori* [27], la prise fréquente d'anti-inflammatoires non stéroïdiens [28], et les habitudes alimentaires (régime riche en fruits et légumes) [29].

3-Histoire naturelle de l'œsophage de Barrett

L'œsophage de Barrett est un état précancéreux, avec un risque de dégénérescence en plusieurs stades, à partir de la métaplasie intestinale vers la dysplasie de bas grade (DBG) puis de haut grade (DHG) et enfin vers l'adénocarcinome de l'œsophage dont il est le principal facteur de risque. La

métaplasie gastrique a un risque de dégénérescence très faible [30]. En revanche la métaplasie intestinale spécialisée conditionne le risque de survenue d'un adénocarcinome, dont l'incidence a été multipliée par 3 ces dernières décennies dans les pays occidentaux [31]. La grande hétérogénéité des taux d'incidence de l'adénocarcinome œsophagien dans les différentes études, liée à la durée du suivi et à la taille des cohortes, la rend difficile à préciser. Il semble que le risque de développer un adénocarcinome soit plus élevé si les symptômes de reflux sont anciens (10-20 ans) et fréquents (plus de 3 fois par semaine) [32]. On estime le risque d'adénocarcinome à 0,5% par an pour un œsophage de Barrett sans dysplasie, et à 10% par an en cas de dysplasie de haut grade [33].

Les traitements médicaux ou chirurgicaux du RGO ne semblent pas réduire de façon significative le risque de développer un adénocarcinome sur œsophage de Barrett [34]. En revanche, le risque de développer une dysplasie semble diminué chez les patients sous IPP [35]. A l'heure actuelle, la difficulté majeure est de définir un sous groupe de patients à haut risque d'évoluer vers la DHG.

4- Traitement des œsophages de Barrett

Les objectifs du traitement de l'œsophage de Barrett sont la disparition des symptômes et des complications du RGO, de prévenir l'apparition de la dysplasie et du cancer, et de traiter précocement la dysplasie sévère et/ou l'adénocarcinome.

Le traitement antisécrétoire par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) doit permettre la disparition des symptômes et de l'œsophagite associée. La seule correction des symptômes et la normalisation de la pHmétrie ne sont pas considérées comme de bons critères d'efficacité du traitement. Il n'a pas été démontré que le traitement par IPP prévenait l'apparition du cancer sur l'œsophage de Barrett ; de ce fait, la seule existence d'un œsophage de Barrett ne constitue pas une indication validée à un traitement par IPP.

Actuellement, la prise en charge des œsophages de Barrett dépend de la présence et du degré de dysplasie (recommandations SFED, annexe 1). En effet, l'œsophage de Barrett sans dysplasie ou avec une DBG relève d'une simple surveillance, en revanche un traitement s'impose dès l'apparition d'une DHG.

L'œsophage de Barrett constitue un stade pré-néoplasique qui requière une étroite surveillance. Le traitement standard de la DHG multifocale reste encore aujourd'hui une chirurgie radicale par œsophagectomie partielle ou totale. Cependant, les avancées de l'endoscopie interventionnelle, comme le développement de la mucosectomie et de la radiofréquence, plaident en faveur d'un traitement conservateur afin de limiter la morbi-mortalité de la chirurgie œsophagienne.

4.1 Surveillance

Parmi les patients ayant un œsophage de Barrett, on estime que seuls 10% évoluent vers la DHG et le cancer [36]. L'objectif de la surveillance chez ces patients est de diagnostiquer et de traiter les lésions précédant l'adénocarcinome ou de les diagnostiquer à un stade curable.

La survenue des lésions selon une séquence connue (métaplasie, DBG, DHG, cancer) permet d'envisager une stratégie de détection actuellement basée sur la réalisation de biopsies multiples.

Ces biopsies doivent être réalisées selon le protocole de Seattle, qui recommande d'effectuer 4 biopsies par niveau tous les 1 cm à 2 cm, selon la taille de l'œsophage de Barrett et le degré de dysplasie (cf recommandations SFED, annexe 1). Cependant, cette procédure présente plusieurs limites : 1) il s'agit d'une procédure longue et contraignante pour le gastro-entérologue et l'anatomopathologiste, 2) le risque d'erreur d'échantillonnage par les biopsies est élevé compte-tenu de la faible surface muqueuse explorée et de la répartition 'en patch' des zones de dysplasie, dès lors sa sensibilité est faible pour le diagnostic de DHG, de l'ordre de 42% [37], 3) la reproductibilité intra et inter observateurs des anatomopathologistes pour évaluer le degré de dysplasie est modérée ($k = 0,2$ à $0,6$) et faiblement améliorée par l'apprentissage [38] 4) L'observance des patients est limitée, et 5) aucune étude n'a démontrée qu'elle était coût-efficace, en effet moins de 5 % des adénocarcinomes de l'œsophage sont diagnostiqués au cours d'une telle surveillance [39].

Cibler les biopsies est l'objectif majeur de l'examen endoscopique, qui doit guider le rythme de surveillance et le traitement. Il est important de rappeler que la surveillance devra être proposée uniquement à des patients dont l'âge et l'état physiologique sont compatibles avec le traitement envisagé en cas de malignité.

Les conditions de réalisation du geste sont déterminantes (anesthésie générale) ainsi que le temps consacré à l'examen minutieux de la muqueuse et le respect du protocole de Seattle. Toutes les anomalies de couleur ou de relief doivent être décrites en s'aidant notamment de la classification de Paris [40] (Figure 3), localisées (hauteur des arcades dentaires, quadrant horaire) et biopsiées. L'examen de la muqueuse de Barrett doit se faire en remontant très lentement l'endoscope dans l'œsophage, après aspiration complète du contenu gastrique afin de n'être pas gêné par un éventuel reflux dans l'œsophage, et dans des conditions d'insufflation et d'exsufflation pour chaque niveau examiné. La description des lésions cancéreuses est fondamentale. Selon Pech *et coll.* [41], qui ont analysé l'aspect macroscopique de 380 lésions cancéreuses superficielles développées sur EBO, les lésions planes représentaient 85% des lésions (dont 37% de types 0-IIa et 28% de types 0-IIb). Seules 13% des lésions étaient protrusives (type I) et 2% excavées (type III). Le type IIb était associé à un stade localement moins avancé que les autres types, mais il constitue un véritable challenge pour l'endoscopiste du fait de son absence de relief.

4.2 Traitement chirurgical

Historiquement, le traitement de référence était l'œsophagectomie, qui comporte une mortalité estimée à 5% dans les centres experts, et jusqu'à 30 % dans les centres moins expérimentés [42], ainsi qu'une morbidité importante.

Des alternatives à la chirurgie sont aujourd'hui validées ou en voie de l'être. L'une d'elles est de proposer une surveillance accrue (endoscopie et multiples biopsies tous les 3 mois pendant 1an, puis 2 fois par an pendant 1 an, puis tous les ans) et une intervention chirurgicale uniquement en cas d'adénocarcinome histologiquement prouvé. Dans une étude récente [36] les résultats étaient plutôt

satisfaisants avec un suivi de 7-8 ans et 84 % n'ont pas développés d'adénocarcinome. Parmi les 16% restant, une détection précoce du cancer a pu être possible, avec une chirurgie dans les suites, et seul 1 patient, qui a été perdu de vue, a développé des métastases.

Ces traitements endoscopiques de l'œsophage de Barrett, qui connaissent actuellement un important développement, constituent l'alternative majeure à la chirurgie en cas de dysplasie de haut grade ou tumeurs intra épithéliales ne dépassant pas la muscularis mucosae.

4.3 Traitement endoscopique

4.3.1 Mucosectomie

Les techniques les plus développées sont celles qui utilisent l'injection sous-muqueuse de sérum physiologique. Le but de l'injection de sérum est de séparer la sous-muqueuse de la musculature, de soulever la lésion et de permettre ainsi une pédiculisation de cette lésion plane. L'intérêt majeur de cette technique est de fournir une pièce histologique. Elle permet aussi de s'assurer de la possibilité du traitement endoscopique. En effet, l'absence de soulèvement franc de la lésion est assez spécifique d'une infiltration plus profonde que ne l'auraient montré éventuellement les examens préthérapeutiques comme notamment l'échoendoscopie. Dans un deuxième temps, la lésion est réséquée, le plus souvent par un système « cap transparent » (la lésion est aspirée comme pour la technique de ligature des varices œsophagiennes puis l'anse est enserrée autour de la tumeur, aspirée dans le cap).

Plusieurs études [43][44] ont été publiées concernant la résection endoscopiques chez des patients présentant un EBO avec dysplasie de haut grade et/ou carcinome intra-épithélial. L'ensemble de ces séries montraient une efficacité de la mucosectomie dans environ 85% avec un taux de complication d'environ 10-12% mais avec un suivi relativement court (inférieur à 4 ans).

4.3.2 Dissection sous-muqueuse

Il s'agit d'une technique beaucoup plus récente, décrite à la fin des années 1990 par les auteurs japonais. Cette technique réalise en fait une dissection quasi-chirurgicale de la sous-muqueuse de la paroi digestive à l'aide de divers instruments, dont une pointe diathermique à l'extrémité de laquelle est positionnée une boule de céramique isolée. Une étude japonaise rapportait, chez 26 malades présentant un adénocarcinome de la jonction œsogastrique, un taux de résection en monobloc de 100% et 72% de résections curatives. La médiane de survie sans récurrence était rapportée à plus de 30 mois [45]. Cette technique semble donc être, chez des malades sélectionnés, une alternative à la chirurgie pour le traitement des adénocarcinomes superficiels de la jonction œsogastrique.

Comme la mucosectomie, la dissection sous-muqueuse a pour intérêt de permettre une analyse histologique de la pièce.

4.3.3 Photothérapie dynamique

L'action thérapeutique de la photothérapie dynamique (PDT) repose sur une «triade» comportant 1) une molécule photosensibilisante ; cette molécule lorsqu'elle est activée par un rayonnement approprié induit une réaction photochimique au sein du tissu, 2) une sélectivité de la distribution de la substance photosensibilisante (Photofrin® et l'acide-5-aminolévulinique) dans des cellules anormales et 3) une source lumineuse spécifique, dont la longueur d'onde est adaptée au spectre d'absorption de la substance photosensibilisante et dont la pénétration dans les tissus est suffisante. Par exemple, une longueur d'onde de 630 nm pénètre sur 5-8 mm dans la peau alors que des longueurs d'ondes entre 700 et 800 nm peuvent aller jusqu'à environ 2 cm de profondeur

La PDT permet également d'obtenir la destruction complète de la métaplasie intestinale et son remplacement par une muqueuse œsophagienne normale dans 68 à 83 % des cas sous couvert d'un traitement chirurgical ou médical du RGO. L'efficacité indéniable du traitement ne doit pas occulter l'incertitude quant aux

risques encourus : 1) métaplasie restante après destruction partielle de l'œsophage de Barrett, 2) persistance d'îlots métaplasiques situés sous la muqueuse régénérée (2 à 10 %), 3) récurrences après éradication de l'EBO (3 à 10 %) et 4) sténose œsophagienne post PDT (15 à 40%).

Cependant, récemment l'étude hollandaise [46] qui a comparé mucosectomie endoscopique à la PDT a montré une différence nette en faveur de la mucosectomie (100% de contrôle complet) versus PDT (55% de contrôle complet). En résumé, la PDT peut être considéré comme un traitement efficace mais non curateur de l'EBO

4.3.4 Radiofréquence.

La radiofréquence utilise un courant sinusoïdal de 400 à 500 MHz réalisant une thermoablation de la muqueuse œsophagienne. L'onde de radiofréquence entraîne une coagulation des micro-vaisseaux et une dénaturation des protéines cellulaires. La résultante est donc une destruction de la muqueuse et de la sous-muqueuse de l'EBO, là où siège la dysplasie.

Une étude récente [47] a rapporté d'excellents résultats dans une étude randomisée (Radiofréquence vs surveillance). La radiofréquence permettait une éradication de la dysplasie, quelle que soit son grade, et une éradication de la métaplasie intestinale, avec peu d'effets secondaires sur un suivi à 12 mois.

En résumé, le développement durant ces dix dernières années de la résection endoscopique (mucosectomie ou dissection sous-muqueuse) permet aujourd'hui de proposer une alternative à l'œsophagectomie pour des patients présentant un œsophage de Barrett avec dysplasie de haut grade ou carcinome intra-épithélial. L'introduction d'autres techniques ablatives comme la radiofréquence ouvre d'autres horizons, qui seront probablement de réalisation plus simple et comporteront moins de risques de complications.

5-L'endomicroscopie

L'endomicroscopie est une nouvelle technique permettant une exploration de la muqueuse digestive à l'échelle microscopique, avec un grossissement jusqu'à 1000 fois, et une exploration en profondeur jusqu'à 250 µm sous la muqueuse. Il s'agit d'une technique en cours d'évaluation, son but est soit d'augmenter la sensibilité de l'endoscopie en améliorant la détection de zones à risque, soit au contraire de limiter les faux-positifs grâce à une meilleure caractérisation histologique 'virtuelle' du tissu. Deux techniques sont actuellement disponibles : l'endocytoscopie (Olympus®), et l'endomicroscopie confocale (Pentax ® et Cellvizio de Mauna Kea®).

Les principales applications actuelles de l'évaluation de l'endomicroscopie [48] sont , pour le tube digestif haut, le diagnostic de l'œsophage de Barrett et la recherche de dysplasie au niveau de l'œsophage, la recherche d'*Helicobacter Pylori in vivo* dans l'estomac, et le diagnostic et le suivi de la maladie cœliaque pour le duodénum. Au niveau du tube digestif bas, cette technique est évaluée dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales et le dépistage de lésions néoplasiques.

5.1 Endocytoscopie

L'endocytoscope (prototype Olympus®, Japon) comporte une lentille grossissante fixée à l'extrémité d'un faisceau de fibres optiques ; il permet une visualisation superficielle de la muqueuse à un grossissement x450 ou x1125 (selon le prototype utilisé : XEC 300 ou XEC 120) après application topique de bleu de méthylène. Les premières études utilisant cette technologie étaient réalisées pour la pathologie ORL, et les premiers endocytoscopes étaient des tubes rigides, donc difficile à appliquer dans les explorations digestives.

Kumagai, *et coll.* ont tout d'abord évalués l'endocytoscope chez 12 patients présentant un carcinome épidermoïde de l'œsophage, avec la possibilité de voir les cellules superficielles et leurs noyaux [49]. Inoue *et coll.* [50] ont publiés les résultats d'une étude à propos d'un nouveau prototype associant un endocytoscope avec grossissement x450 (Q260EC1, Olympus, Tokyo, Japon) et une technologie haute résolution avec NBI . Parmi 28 patients, les lésions œsophagiennes étaient

détectées par chromoendoscopie et NBI, ainsi qu'en endocytoscopie. Les auteurs ont développés une classification des atypies endocytoscopiques basées sur la taille et la forme des cellules et des noyaux. La capacité de l'endocytoscopie à différencier les images non néoplasiques des images néoplasiques était estimée à 82%. Ces résultats ont été confirmés par une étude prospective intéressant 25 patients avec des lésions néoplasiques de l'œsophage [51].

En ce qui concerne plus spécifiquement l'œsophage de Barrett et l'adénocarcinome œsophagien, Pohl, *et coll* [52] ont publié une étude a propos de 16 patients, sans lésion visible endoscopiquement. Au total, 166 biopsies, de 16 patients, étaient analysées et comparées aux diagnostics endocytoscopiques établis par des gastroentérologues et des anatomopathologistes de façon individuelle, avec deux niveaux de grossissement utilisés (x1125 et x 450). Cette étude concluait à un nombre important de séquences vidéos ininterprétables (23 à 41%), et la concordance interobservateur était faible (kappa de 0 à 0.45). Dans la recherche de DHG/Cancer, les valeurs prédictives positives et négatives étaient de 0.29 et 0.87 pour le grossissement x450, et de 0.44 et 0.83 pour le grossissement x 1125.

Les résultats de cette étude étaient plutôt décevants, d'une part par la qualité des images obtenues (50% des images étaient considérées comme interprétables), et d'autre part par le manque de spécificité des critères diagnostiques de néoplasie en endocytoscopie (anomalies nucléaires et orientations des cellules). Ces critères de malignité étaient en effet retrouvés avec des fréquences comparables dans les lésions classées néoplasie en histologie standard et dans les lésions de Barrett non dysplasiques. Les auteurs concluaient que l'endocytoscopie ne permet pas actuellement d'aider au diagnostic de dysplasie dans l'œsophage de Barrett.

5.2 Endomicroscopie confocale

5.2.1 Pentax®

L'endomicroscope Pentax (Pentax Co., Japon) utilise un microscope à fluorescence incorporé dans l'extrémité distale d'un endoscope standard. Il requière le marquage préalable de la muqueuse par un fluorophore, le plus souvent

administré par voie intraveineuse ; il permet l'acquisition d'images avec un grossissement d'environ x1000.

La première étude publiée concernant l'endomicroscopie confocale par fluorescence est le travail de Kiesslich, *et coll* [53] avec un système intégré au sein d'un coloscope (Pentax EC 3830FK, Tokyo, Japon). Elle concluait que la microscopie *in vivo* avec une résolution au niveau cellulaire (0.7µm) était réalisable, couplée à une endoscopie en lumière blanche. La fluorescéine (5ml, 10%) administrée par voie intra-veineuse ou l'acriflavine (15ml, 0.05%) appliquée localement par un cathéter-spray, étaient utilisés comme colorants. En utilisant ces méthodes, les néoplasies colorectales intraépithéliales pouvaient être diagnostiquées immédiatement dans 99.2% des cas.

Kiesslich, *et coll.* ont également publié une étude concernant 63 patients explorés par endomicroscopie confocale, pour évaluer le diagnostic *in vivo* de l'œsophage de Barrett et de la néoplasie sur œsophage de Barrett [54]. Dans cette étude, différents types de cellules épithéliales ont été distinguées ainsi que des changements vasculaires et cellulaires, en utilisant la technique d'endomicroscopie avec fluorescéine.

A partir de la comparaison entre les images d'histologie *in vivo* (grâce à l'endomicroscopie confocale) et le diagnostic histologique conventionnel, correspondant aux zones étudiées, une classification des images confocales pour le diagnostic d'œsophage de Barrett a été définie. Cette classification distingue 3 types d'épithélium : gastrique, métaplasie intestinale sans et avec néoplasie. Elle est basée sur l'architecture des vaisseaux et des cryptes. Dans une évaluation « à l'aveugle », 3012 images de 156 zones ont été étudiées par un investigateur. La présence d'un œsophage de Barrett pouvait être prédite avec une sensibilité de 98% et une spécificité de 94%, tandis que la présence d'une néoplasie sur œsophage de Barrett pouvait être prédite avec une sensibilité de 93% et une spécificité de 98%.

D'autres études [55] ont également montré que l'endomicroscopie confocale était utilisable, pour le diagnostic *in vivo* dans carcinomes épidermoïdes œsophagiens, à un stade très précoce (sensibilité 92% et spécificité 87%, chez 18 patients étudiés).

Une étude prospective, randomisée, contrôlée et en double aveugle a récemment été publiée [56], et compare les performances diagnostiques de

l'endomicroscopie confocale (Pentax) à celles du protocole de Seattle. Les 39 patients bénéficiant d'une endoscopie standard avec biopsies systématiques et ciblées, ainsi que d'une exploration par endomicroscopie confocale, avec biopsies uniquement sur les zones suspectes. L'endomicroscopie confocale avec biopsies ciblées retrouvait autant de néoplasie que les biopsies standards, doublait le rendement diagnostique de néoplasie, et permettait une réduction du nombre de biopsies.

5.2.2 Cellvizio

La minisonde Cellvizio (Mauna Kea Technologies®, France) permet l'acquisition d'images avec le même degré de grossissement (x1000) et requière également l'administration préalable d'un fluorophore ; en revanche son aspect est celui d'une fibre de 2,5 mm de diamètre pouvant passer par le canal opérateur de n'importe quel endoscope.

Lors d'une étude de faisabilité conduite par Meining *et coll.* [57], les investigateurs ont démontré que l'endomicroscopie confocale basée sur l'utilisation de la mini-sonde Cellvizio avait une précision de 92% dans la détection de néoplasie (d'origine digestive haute ou basse), comparé à la procédure standard. L'inconvénient de cette étude a été la mauvaise qualité des séquences obtenues, d'une part à cause du type de minisonde utilisée (sonde de surface) et d'autre part à cause du fluorophore topique (le cresyl violet).

Des données préliminaires provenant du groupe de la Mayo Clinic, utilisant des sondes en profondeur et la fluorescéine en tant que fluorophore (injectée par voie intra veineuse) ont confirmé l'obtention de meilleures images et la reproductibilité de la méthode.

L'endomicroscopie confocale (Cellvizio de Mauna Kea ®) dans la recherche de DHG/cancer dans les œsophages de Barrett a également été étudiée par Pohl, *et coll.*[58]. Dans cette étude chez 38 patients (24 pour surveillance d'œsophage de Barrett connu, 5 pour dépistage, 9 pour évaluation préthérapeutique sur dysplasie de haut grade ou cancer), l'objectif était d'établir le diagnostic de dysplasie de haut

grade et de cancer par des critères endomicroscopiques, par 2 gastroentérologues. Ces 5 critères étaient au préalable définis par les gastro-entérologues et les anatomopathologistes : 1) revêtement épithélial irrégulier, 2) diminution de la hauteur du revêtement épithélial, 3) fusion des glandes, 4) cellules sombres et 5) réseau vasculaire irrégulier et dilaté. Au total, 296 biopsies chez 38 patients étaient examinées, et comparées aux séquences endomicroscopiques correspondantes. Dans la première phase d'analyses des images (15 patients, 95 biopsies), les 2 gastroentérologues et les anatomopathologistes connaissaient l'histologie des biopsies, afin d'établir les critères endomicroscopiques de DHG/cancer. Dans la deuxième phase (23 patients, 201 biopsies), les séquences étaient analysées 'à l'aveugle' par les 2 gastroentérologues.

Les performances diagnostiques de la minisonde Cellvizio étaient satisfaisantes pour la détection de DHG/cancer (Se 80%, Sp 94.1%, VPP 44.4% et VPN 98.8%), et la concordance interobservateur était bonne (kappa 0.6).

Au total, que ce soit pour la technique de l'endomicroscopie confocale ou l'endocytoscopie, l'ensemble de ces résultats est très intéressant pour le développement futur de cette nouvelle voie d'exploration de la muqueuse digestive, mais nécessite confirmation par des études multicentriques.

ETUDE PERSONNELLE

1. Patients et méthodes

1.1 Patients

De mars 2007 à août 2009, 22 patients ont été inclus (20 hommes, 2 femmes, âge moyen 67 ans (56-81)). Ces patients avaient un œsophage de Barrett prouvé par l'endoscopie (présence d'un ESEM) et l'histologie selon la définition de Montréal. Les indications des examens endoscopiques étaient les suivantes : dépistage (n=1), surveillance d'un œsophage de Barrett connu (n=15) et bilan pré-thérapeutique pour dysplasie de haut grade ou cancer (n=6). La hauteur moyenne des œsophages de Barrett était, selon la classification de Prague, C : 6 cm (0-17) et M : 6 cm (1-17). Les caractéristiques des patients sont résumées dans le tableau 1. Deux groupes de patients ont été obtenus, selon le type d'endomicroscope utilisé : 9 patients dans le groupe endocytoscope (de mars 2007 à mai 2008), 15 patients dans le groupe Cellvizio (de septembre 2008 à août 2009). Deux patients ont eu les deux techniques, à deux périodes distinctes.

1.2 Méthodes

1.2.1 Endocytoscopie

L'endocytoscopie (prototype XEC 300, Olympus, Japon) (figure 3) était réalisée par un seul endoscopiste (Dr Coron, CHU Nantes). L'examen était réalisé après accord du patient, sous anesthésie générale. Ces patients n'avaient pas de contre-indication à la réalisation de biopsies ni d'allergie au bleu de méthylène. Le premier temps endoscopique consistait en une exploration minutieuse de la muqueuse œsophagienne par l'endoscope standard, en lumière blanche, à la recherche de lésions macroscopiques. Dans un deuxième temps, l'endocytoscopie était réalisée, après une coloration au bleu de méthylène, avec enregistrement vidéo. Enfin, des biopsies étaient réalisées sur les zones suspectes et selon le protocole de

Seattle. Aucune complication n'a été décrite. Au total, 12 séquences d'endocytoscopies ont été obtenues chez 9 patients, et analysées par le Dr T. Matysiak-Budnik (CHU Nantes).

Trois prédictions histologiques pouvaient être établies à partir de l'aspect endocytoscopique:

- **muqueuse épidermoïde**, définie par un revêtement cellulaire de type pavimenteux (Figure 4a)
- **métaplasie intestinale (sans dysplasie de haut grade ni cancer)**, définie par des structures glandulaires homogènes, régulièrement réparties, avec visualisation de cellules en gobelet, ou cellules caliciformes (Figure 4b)
- **dysplasie de haut grade/cancer**, définie par la présence d'au moins des 5 critères suivants: 1) Désorganisation architecturale (Figure 4c), 2) Irrégularité du réseau microvasculaire (Figure 4d), 3) Diminution de la densité de cellules caliciformes (Figure 4e), 4) Augmentation de la densité cellulaire (Figure 4f), et 5) Diminution de l'intensité de coloration au bleu de méthylène (Figure 4g).

Ces critères endocytoscopiques de dysplasie de haut grade et de cancer ont été définis par le Pr Mosnier (département d'anatomopathologie, CHU Nantes) et le Dr Matysiak-Budnik (département d'hépatogastroentérologie, CHU Nantes).

1.2.2 Endomicroscopie confocale

L'endomicroscopie confocale (minisonde Cellvizio GI, Mauna Kea Technologies, Paris, France. Figure 5) était réalisée par un seul endoscopiste (Dr Coron, CHU Nantes). L'examen était réalisé après accord du patient, sous anesthésie générale, ces patients n'avaient pas de contre indication à la réalisation de biopsies ni d'allergie à la fluorescéine. Le premier temps endoscopique consistait en une exploration minutieuse de la muqueuse œsophagienne par l'endoscope standard, en lumière blanche, puis après coloration à l'indigo carmin à l'aide d'un cathéter spray, à la recherche de lésions macroscopiques. Ensuite, un marquage des sites à biopsier était effectué au plasma d'argon, afin de corrélérer la séquence vidéo Cellvizio à la zone à biopsier. Les séquences d'endomicroscopie étaient alors enregistrées après injection intra veineuse de fluorescéine (10ml à 1%). Au total, 99

séquences vidéo ont été obtenues, et analysées au décours immédiat de l'examen par le Dr Coron (CHU Nantes). Une seule complication est survenue, à type d'hémorragie digestive après multiples biopsies oesophagiennes nécessitant la transfusion de deux culots globulaires.

Cinq prédictions histologiques pouvaient être établies à partir de l'aspect endomicroscopique, à partir d'images de référence fournies par le laboratoire Mauna Kea Technologies:

- **muqueuse epidermoïde** (Figure 6a)
- **métaplasie gastrique** (Figure 6b)
- **métaplasie intestinale sans dysplasie** (Figure 6c)
- **métaplasie intestinale en dysplasie de bas grade**
- **dysplasie de haut grade/cancer**

Les critères endomicroscopiques de dysplasie de haut grade/cancer utilisés étaient issus de la publication de Pohl *et coll.* [58] c'est-à-dire la présence d'au moins deux des cinq éléments suivants : 1) Epithélium irrégulier (Figure 6d), 2) Diminution de la hauteur épithéliale (Figure 6e), 3) Fusion des glandes (Figure 6f), 4) Réseau vasculaire irrégulier (Figure 6g) et 5) Présence de cellules sombres (Figure 6h).

1.2.3 Histologie

Les biopsies ont été réalisées sur des lésions macroscopiquement visibles (biopsies ciblées) ou selon le protocole de Seattle (biopsies systématiques). L'ensemble des biopsies (n=111) a été analysé par le même anatomopathologiste (Pr Mosnier, département d'anatomopathologie, CHU Nantes), selon la classification de Vienne. L'ensemble des résultats des biopsies est résumé dans le tableau 2.

1.2.4 Reproductibilité

Pour chaque technique, 12 séquences vidéos ont été adressées pour évaluation à 4 gastroentérologues (2 experts et 2 non experts). Les experts avaient une expérience pratique de la technique (endocytoscopie ou Cellvizio), alors que les non experts n'avaient jamais utilisé l'un ou l'autre endomicroscope. Les séquences

d'endomicroscopie étaient analysées sans le contexte clinique, ni les résultats de l'endoscopie standard. Avant l'évaluation des séquences, chaque observateur recevait un panel d'images d'entraînement (Figures 4 et 6).

Chaque observateur devait évaluer: 1) la qualité des images obtenues, 2) la présence ou l'absence des 5 critères de dysplasie de haut grade/cancer, et 3) le diagnostic endomicroscopique simplifié parmi 3 choix : muqueuse épidermoïde, métaplasie intestinale (éventuellement avec dysplasie de bas grade), et dysplasie de haut grade/cancer.

Pour l'endocytoscopie, les 2 experts étaient le Pr Meining (Munich, Allemagne) et le Dr Matysiak-Budnik (CHU de Nantes). Les 2 non-experts étaient le Pr Robaszkiewicz, (CHU de Brest) et le Dr Lecleire, (CHU de Rouen).

Pour le Cellvizio, les 2 experts étaient : Dr Coron (CHU de Nantes) et Dr Giovannini (Institut Paoli-Calmettes, Marseille), les 2 non experts étaient : Pr Filoche (Centre Hospitalier St Philibert, Lomme) et Pr Robaszkiewicz (CHU de Brest).

Pour définir la qualité d'une séquence, les observateurs avaient 3 choix possibles : bonne (=0 point), moyenne (=1 point) ou mauvaise (=2 points). Le total des points attribué à chaque séquence définissait sa qualité (≤ 2 : mauvaise, 3-5 : moyenne, ≥ 6 : bonne).

Pour la corrélation interobservateurs 'expert vs non-experts' lorsque les deux diagnostics des experts entre eux, ou des deux non-experts entre eux, étaient différents, le diagnostic retenu pour chaque séquence était le diagnostic erroné.

1.3 Expression des résultats et méthodes statistiques

Les performances diagnostiques étaient exprimées par la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative et la précision diagnostique de chaque technique. La référence utilisée était l'histologie standard, il s'agissait d'une analyse par biopsie.

La corrélation interobservateur était calculée grâce à l'indice Kappa (< 0,40 faible corrélation, 0,40-0,60 modérée, 0,60-0,80 bonne, >0,80 presque parfaite)

2. Résultats

2.1 Endocytoscopie

2.1.1 Corrélation histologie standard/diagnostic endocytoscopique

Pour la muqueuse épidermoïde, 3/3 biopsies ont été bien classées. En revanche, une seule biopsie de métaplasie intestinale sans DHG ni cancer a été bien classée, les 5 autres ayant été classées en DHG/cancer. Les 3 biopsies de DHG/cancer ont bien été classées. Les 12 séquences ont été jugées comme de bonne qualité. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 3.

Pour le diagnostic de DHG/cancer, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique étaient respectivement de 100%, 44% et 58%. Les performances diagnostiques de l'endocytoscopie sont résumées dans le tableau 4.

2.1.2 Prévalence des critères endocytoscopiques de DHG/cancer

Les 3 critères endocytoscopiques les plus fréquemment retrouvés en cas de DHG/cancer étaient la désorganisation architecturale, la diminution de la densité des cellules caliciformes et le réseau microvasculaire irrégulier, présents dans 100% des cas. Ces 2 derniers critères sont également retrouvés dans respectivement 66% et 33% des biopsies de métaplasie intestinale sans DHG/cancer. Les 2 autres critères (densité cellulaire augmentée et diminution de l'intensité de la coloration) ne sont présents que dans respectivement 33 et 66% des biopsies de DHG/cancer, et dans 33 et 17% des biopsies de MI sans DHG/cancer. La prévalence des critères endocytoscopiques de DHG/cancer selon les diagnostics histologiques est rapportée dans la figure 5.

2.2 Endoscopie confocale par mini sonde Cellvizio

2.2.1 Corrélation histologie standard/diagnostic endoscopique

Les 2 biopsies de muqueuse épidermoïde ont été correctement classées. Les 3 biopsies de métaplasie gastrique ont été toutes les 3 mal classées en MI sans dysplasie. Sur les 70 biopsies de MI sans dysplasie, 59 ont été bien classées, 5 ont été classées métaplasie gastrique, 3 dysplasie de bas grade et 3 DHG/cancer. Les 3 faux positifs pour la DHG/cancer correspondaient à des séquences de bonne qualité, et aucune biopsie n'appartenait à un patient ayant une DHG/cancer sur d'autres biopsies. Sur les 22 biopsies de MI en DBG, seules 5 ont été bien classées, 14 ont été classées en MI sans dysplasie, et 3 ont été classées en DHG/cancer (les 3 séquences étaient de bonne qualité). Parmi ces 3 faux positifs pour la néoplasie, 2 biopsies appartenaient à un patient présentant sur d'autres biopsies une DHG/cancer. Les 2 biopsies en DHG/cancer ont été bien classées.

Sur les 99 séquences analysées, 77 ont été classées comme étant de bonne qualité (78%), 11 de moyenne qualité (11%) et 11 de mauvaise qualité (11%). Les erreurs n'étaient pas associées à des séquences de moins bonne qualité. L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau 5.

Pour le diagnostic de DHG/cancer, la sensibilité, la spécificité et la précision diagnostique étaient respectivement de 100%, 94% et 94%. Si l'on considère le diagnostic endoscopique « avancé » (avec 5 diagnostics possibles : muqueuse épidermoïde, métaplasie gastrique, MI sans DBG, MI en DBG, et DHG/cancer), la précision diagnostique était de 69% (Figure 6). Les performances diagnostiques de l'endoscopie par minisonde Cellvizio sont résumées dans le tableau 7.

2.2.2 Prévalence des critères endoscopiques de DHG/cancer

Les 3 critères endoscopiques les plus fréquemment présents en cas de DHG/cancer étaient l'épithélium irrégulier, la diminution de la hauteur épithéliale, et la présence de cellules sombres, présents dans 100% des cas. La fusion des glandes n'était présente que dans 50% des cas. Le réseau microvasculaire irrégulier n'était

présent qu'une seule fois, sur une biopsie sans DHG/cancer. Sur les biopsies sans DHG/cancer, ces 5 critères étaient présents dans 0% des cas pour les biopsies en muqueuse épidermoïde et métaplasie gastrique, 0 à 6% pour les biopsies en MI, et 0 à 18% pour les biopsies en DBG. La prévalence des critères endomicroscopiques de DHG/cancer selon les diagnostics histologiques est rapportée dans la figure 7.

2.3 Etude de reproductibilité

2.3.1 Endocytoscopie

La qualité globale des séquences était considérée comme bonne dans 75% des cas et moyenne dans 25% des cas. Les 3 séquences considérées comme de moins bonne qualité étaient associées à des erreurs diagnostiques avec une surestimation de la gravité des lésions.

La précision diagnostique des experts A et B était respectivement de 67% et 58%. Toutes les erreurs de classification correspondaient à des biopsies de MI sans dysplasie, classées en DHG/cancer. La qualité des séquences erronées était considérée comme bonne dans 78% des cas.

La précision diagnostique des non experts A et B était chacune de 67 %, et toutes les erreurs de classification correspondaient à nouveau à des biopsies de MI sans dysplasie classées en DHG/cancer. La qualité des séquences erronées était considérée comme bonne dans 37% des cas. L'ensemble des résultats des 4 observateurs est résumé dans le tableau 7.

Pour le diagnostic endocytoscopique de DHG/cancer par les 4 observateurs, la sensibilité était de 100%, la spécificité de 44 à 56%, et la précision diagnostique 58 à 67%.

Les 2 critères endocytoscopiques les plus fréquemment présents en cas de DHG/cancer étaient la diminution de la densité des cellules caliciformes et la désorganisation architecturale, respectivement présentes dans 100% et 91% des cas. Parmi les biopsies en MI sans DHG/cancer, les 5 critères étaient régulièrement retrouvés, jusqu'à 33% pour l'irrégularité du réseau microvasculaire, et jusqu'à 66% pour les 4 autres. La prévalence des critères endocytoscopiques de DHG/cancer selon les diagnostics histologiques, pour les 4 observateurs, est rapportée dans la figure 10.

L'indice kappa était calculé à 0,84 entre les experts, à 0,70 entre les non experts et à 1 entre les experts et les non experts.

2.3.2 Endomicroscopie confocale (Cellvizio)

La qualité globale des séquences était bonne dans 58% des cas, moyenne dans 17% des cas et mauvaise dans 25% des cas.

La précision diagnostique des experts A et B était respectivement de 100% et 83%, contre 100 % pour les 2 non experts. L'ensemble des résultats des 4 observateurs est résumé dans le tableau 8.

Pour le diagnostic endomicroscopique de DHG/cancer par les 4 observateurs, la sensibilité variait de 75 à 100%, la spécificité est de 100%, et la précision diagnostique variait de 92 à 100%.

Les 3 critères endomicroscopiques les plus fréquemment présents en cas de DHG/cancer étaient l'épithélium irrégulier, la diminution de la hauteur épithéliale, et la présence de cellules sombres, présents dans respectivement 69, 56 et 62% des cas. Les 5 critères étaient présents sur les séquences sans DHG/cancer dans 0 à 4% des cas. La prévalence des critères endomicroscopiques de dysplasie de haut grade/cancer selon les diagnostics histologiques est rapportée dans la figure 11.

L'indice kappa était calculé à 0,72 entre les experts, 1 entre non experts, et 0,72 entre experts et non experts.

3. Discussion

Notre étude a permis de dresser un bilan de l'expérience acquise au CHU de Nantes avec l'endocytoscope et la minisonde Cellvizio pour l'œsophage de Barrett, et d'évaluer les critères endomicroscopiques en référence à l'histologie conventionnelle. De plus, nous avons évalué la reproductibilité interobservateur et la qualité des images obtenues.

Pour le diagnostic de DHG/cancer, les résultats obtenus localement montrent une précision diagnostique de 94% avec la minisonde Cellvizio versus 58% pour l'endocytoscope. Ce défaut de précision diagnostique de l'endocytoscopie correspondait à une surestimation du degré de dysplasie. Aucune lésion de DHG/cancer n'était omise par l'endocytoscope ou la minisonde Cellvizio.

Ces résultats étaient reproduits par les experts et les non-experts ayant validé les séquences vidéo dans d'autres centres, après un apprentissage préalable des critères endomicroscopiques de DHG/cancer. Il est intéressant de noter qu'à l'exception d'un expert 'minisonde Cellvizio', aucune séquence en DHG/cancer n'a été omise par les différents investigateurs, avec l'un ou l'autre appareil.

Une analyse plus poussée, restreinte aux bandes vidéo obtenues avec la minisonde Cellvizio, a consisté à différencier 5 stades endomicroscopiques (muqueuse épidermoïde, métaplasie gastrique, MI, DBG, DHG/C) afin de se rapprocher au maximum de la classification histologique standard. Dans ce cas de figure, la précision diagnostique de l'endomicroscopie passait de 94% à 69%.

Les critères endocytoscopiques de DHG/cancer étaient pour la plupart sensibles, avec une tendance à la surestimation de la gravité des lésions, d'où un manque de spécificité de ces critères. Pour l'endomicroscopie confocale les 3 critères de DHG/cancer les plus sensibles étaient l'épithélium irrégulier, la diminution de la hauteur épithéliale, et la présence de cellules sombres. Les 5 critères étaient spécifiques car très peu retrouvés sur les biopsies sans DHG/cancer.

L'étude de reproductibilité mettait en évidence une bonne corrélation interobservateur pour la minisonde Cellvizio ($k=0,72$) et une corrélation parfaite pour l'endocytoscopie ($k=1$) entre experts et non experts dans le diagnostic endomicroscopique. Ceci suggère donc une courbe d'apprentissage rapide grâce aux images de référence. Pour les deux techniques, la corrélation interobservateur

entre les experts et entre les non experts était bonne à parfaite ($k=0,70$ à 1). Globalement, la qualité des séquences d'endomicroscopie était jugée satisfaisante.

Cette étude comporte de nombreuses limitations méthodologiques. Premièrement, le faible nombre de patients et de biopsies dans le groupe DHG/cancer limitait le nombre de séquences évaluables. Deuxièmement, l'analyse était réalisée par biopsie, et non pas par malade. Troisièmement, il existe de fortes limites techniques sur la première partie de l'étude, réalisée avec l'endocytoscope ; en effet, à cette époque, nous n'avons pas réalisé de marquage précis des zones à biopsier, et la corrélation entre le site examiné avec l'endocytoscope et le site biopsié est incertaine. Cette incertitude a été surmontée dans la seconde partie de l'étude avec la minisonde Cellvizio grâce au marquage de la muqueuse au plasma d'argon à proximité des sites à examiner et biopsier. Quatrièmement, les critères endocytoscopiques de DHG/cancer ont été définis et testés à partir des bandes vidéo des mêmes patients, à la différence des critères endomicroscopiques qui étaient tirés d'une étude précédente pour le set d'entraînement [58].

La confrontation de nos résultats avec ceux de la littérature est rendue difficile par le faible nombre d'études publiées en endomicroscopie dans l'œsophage de Barrett. La principale étude évaluant l'endocytoscopie dans l'œsophage de Barrett [52] concluait à une sensibilité de 50% et une spécificité de 67% pour le diagnostic de DHG/cancer avec un grossissement identique à celui que nous avons utilisé ($\times 450$). Dans cette étude, les critères de malignité étaient basés sur les anomalies nucléaires des cellules, et différaient donc de nos critères. Cependant, les résultats sont concordants notamment en ce qui concerne la faible spécificité de l'endocytoscopie. Il faut également noter que cette étude insistait sur la faible qualité des images, dont 49 % étaient considérées comme ininterprétables. Nos résultats montrent une qualité supérieure des bandes vidéo, mais la sélection des bandes de meilleure qualité était effectuée en amont dans notre étude, puisque les séquences 'in vivo' de mauvaise qualité n'étaient pas enregistrées.

Deux autres études se sont intéressées aux performances diagnostiques de l'endocytoscopie dans l'œsophage. La première, publiée par Inoue, *et coll.* [50], concluait à une précision diagnostique de 82% pour le diagnostic de cancer de l'œsophage, tous types histologiques confondus. Ce résultat est donc difficilement

extrapolable à notre étude. De plus, les critères endocytoscopiques étaient basés sur les anomalies cytologiques et nucléaires, et donc très différents de nos critères. Les critères utilisés par la deuxième étude [51] associaient des atypies cytonucléaires et des aspects tissulaires, et semblent donc plus proches de nos critères. Dans cette étude, la précision diagnostique était de 54%, proche de la notre. En revanche, la spécificité était excellente à 100%. Cette étude s'adressait aux lésions néoplasiques de l'œsophage tous types histologiques confondus, et les résultats sont ceux obtenus par des anatomopathologistes, en aveugle de la lésion macroscopique.

Pour l'endomicroscopie confocale par minisonde Cellvizio, les résultats de notre étude sont comparables aux deux principales publications concernant l'œsophage de Barrett : Premièrement l'étude de Pohl, *et coll.*[58] qui rapportait une précision diagnostique de 93% pour le diagnostic endomicroscopique de dysplasie de haut grade/cancer (94% dans notre étude) et deuxièmement : l'étude rapportée sous forme de résumé de Meining, *et coll.* [59], dans laquelle la précision diagnostique pour la néoplasie sur œsophage de Barrett était de 82.7% (Se 65%, Sp 87.2%). Un des apports de notre étude est la mesure de la précision diagnostique de l'endomicroscopie confocale parmi 5 choix (muqueuse épidermoïde, métaplasie gastrique, MI sans dysplasie, DBG et DHG/cancer), et non pas par simple différenciation entre présence et absence de DHG/cancer. Cette précision diagnostique « détaillée » était plus faible (69%), suggérant la difficulté d'établir un diagnostic précis *in vivo*, notamment pour la métaplasie gastrique (sensibilité de 0%) et la dysplasie de bas grade (sensibilité de 22%).

Notre étude confirme la valeur des critères endomicroscopiques de DHG/cancer établis par Pohl, *et coll.* Les critères les plus performants semblent être la diminution de la hauteur épithéliale, la fusion des glandes et la présence de cellules sombres. En revanche, la présence d'un réseau microvasculaire irrégulier apparaît comme étant un critère moins sensible.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent que l'endomicroscopie confocale apparaît comme une technique intéressante pour le dépistage de zones de DHG/cancer chez des patients présentant un œsophage de Barrett. Ses atouts comportent, d'une part, une grande facilité d'utilisation grâce à son petit calibre, et d'autre part, des performances diagnostiques prometteuses. Dans un avenir proche,

il est probable que l'un des intérêts majeurs de cette technique sera de limiter les biopsies réelles aux seules zones suspectes sur le plan endoscopique, voire de décider en temps réel de la réalisation d'une mucosectomie oesophagienne dirigée par endoscopie. A l'heure actuelle, la validation multicentrique des critères endoscopiques de DHG/cancer ainsi que l'intérêt de son association à des techniques de chromoscopie virtuelle comme le NBI restent à déterminer.

FIGURES ET TABLEAUX

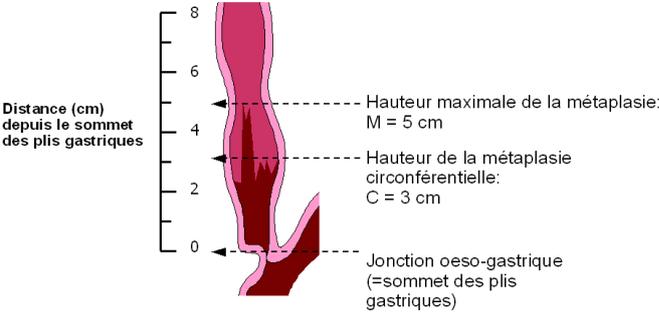


Figure 1 : Exemple d'EBO classé C3M5 selon la classification de Prague

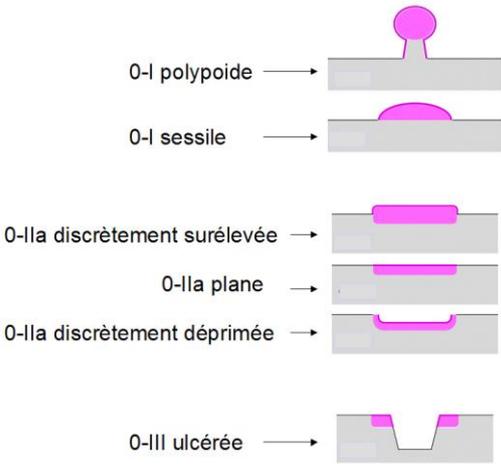


Figure 2 : Classification de Paris des lésions superficielles du tube digestif

Tableau 1 : Caractéristiques des patients à l'inclusion

Patients	Technique	Age	Sexe	Indication	ESEM	Lésions suspectes	Biopsies systématiques	Biopsies ciblées	Histologie
1	EC	74	M	Pré-thérapeutique	C1M3	0	4	0	MI en DHG
2	EC	56	M	Surveillance	C3M4	0	8	0	MI sans dysplasie
3	EC	72	M	Surveillance	C7M7	0	16	0	MI sans dysplasie
4	EC	58	M	Surveillance	C1M4	1	6	1	Adénocarcinome
5	EC	69	M	Pré-thérapeutique	C13M13	1	0	9	MI en DHG
6	EC	72	M	Pré-thérapeutique	C4M4	2	12	2	MI en DBG
7	EC	73	M	Surveillance	C3M3	0	12	0	MI en DBG
8	EMC	71	F	Surveillance	C17M17	0	37	0	MI en DBG
9	EMC+EC	78	M	Surveillance	C15M15	0	14	0	MI sans dysplasie
10	EMC	81	M	Surveillance	C13M13	0	8	0	MI en DBG
11	EMC	69	M	Surveillance	C16M16	0	9	0	MI sans dysplasie
12	EMC	57	M	Dépistage	C3M5	0	4	0	MI sans dysplasie
13	EMC	76	M	Surveillance	C11M11	1	20	1	MI sans dysplasie
14	EMC+EC	70	M	Surveillance	C10M10	1	17	4	MI en DBG
15	EMC	74	M	Surveillance	C0M2	2	3	2	MG sans dysplasie
16	EMC	62	M	Pré-thérapeutique	C0M1	1	2	1	Adénocarcinome
17	EMC	79	M	Pré-thérapeutique	C4M4	2	10	2	MI en DHG
18	EMC	46	M	Surveillance	C0M2	0	3	0	MI en DBG
19	EMC	65	M	Pré-thérapeutique	C0M2	1	2	3	MI en DBG
20	EMC	45	M	Surveillance	C0M1	0	3	0	MI sans dysplasie
21	EMC	64	M	Surveillance	C0M2	0	4	0	MI sans dysplasie
22	EMC	62	F	Surveillance	C1M1	0	3	0	MI en DBG

EC : Endocytoscopie

EMC : Endomicroscopie confocale

MI : Métaplasie intestinale

DBG : Dysplasie de bas grade

DHG : Dysplasie de haut grade



Figure 3 : Principe d'utilisation de l'endocytoscopie Olympus

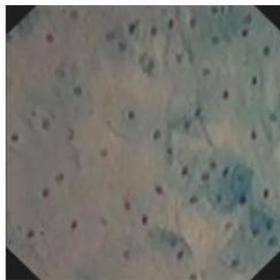


Figure 4a: Muqueuse épidermoïde



Figure 4b: Métaplasie intestinale sans dysplasie

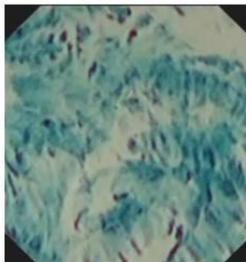


Figure 4c: Désorganisation architecturale

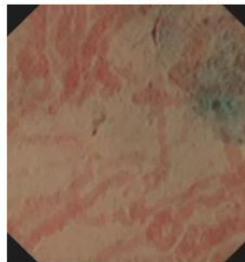


Figure 4d: Réseau microvasculaire irrégulier

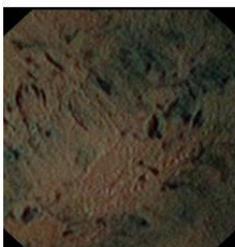


Figure 4e: Diminution de la densité des cellules caliciformes

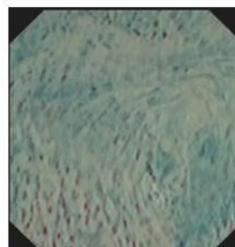


Figure 4f: Densité cellulaire augmentée



Figure 4g: Diminution de l'intensité de la coloration

Figure 4 : Images endocytoscopiques de référence



Figure 5 : Principe d'utilisation de la sonde d'endomicroscopie Cellvizio

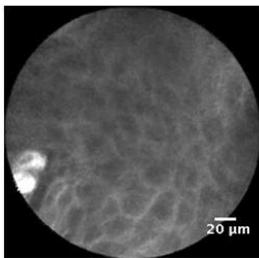


Figure 6a: Muqueuse épidermoïde

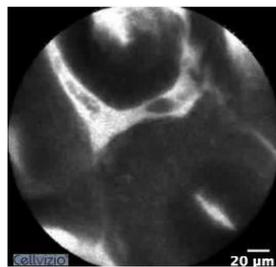


Figure 6b: Métaplasie gastrique

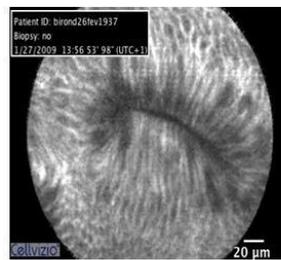


Figure 6c: Métaplasie intestinale sans dysplasie

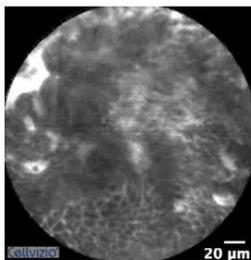


Figure 6d: Épithélium irrégulier

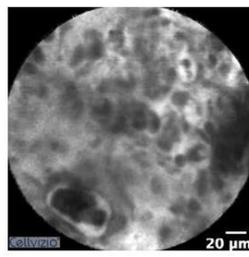


Figure 6e: Diminution de la hauteur épithéliale

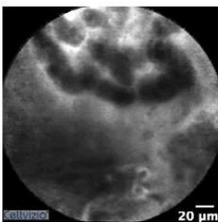


Figure 6f: Fusion des glandes

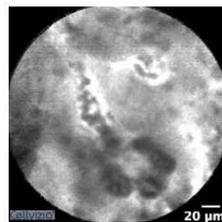


Figure 6g: Réseau vasculaire irrégulier

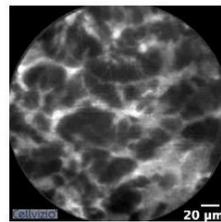


Figure 6h: Cellules sombres

Figure 6 : Images endomicroscopiques Cellvizio de référence

Tableau 2: Résultats des biopsies (ciblées et systématiques)

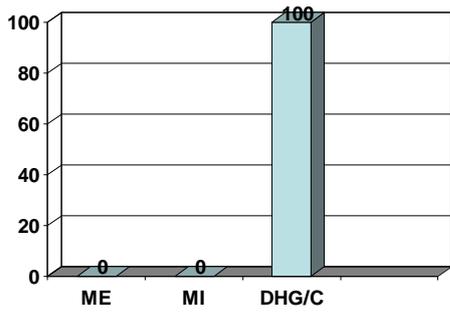
Histologies	Total (n=111)	Ciblées : n=8 (%)	Systématiques : n=103 (%)
Muqueuse epidermoïde	5	0 (0)	5 (5)
Métaplasie gastrique	3	0 (0)	3 (3)
Métaplasie intestinale sans dysplasie	74	3 (38)	71 (69)
Métaplasie intestinale en dysplasie de bas grade	24	1 (12)	23 (22)
Dysplasie de haut grade/cancer	5	4 (50)	1 (1)

Tableau 3: Résultats par biopsie des données histologiques et de l'endocytoscopie

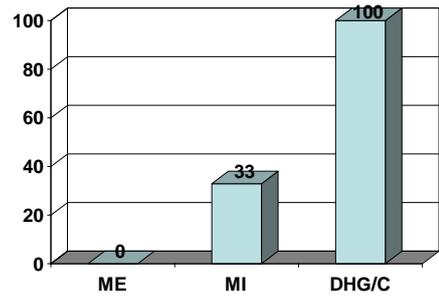
		ENDOCYTOSCOPIE		
		ME	MI sans DHG ni Cancer	DHG/C
HISTOLOGIE	Muqueuse epidermoïde n=3	3	0	0
	Métaplasie intestinale sans DHG ni cancer n=6	0	1	5
	DHG/cancer n=3	0	0	3

Tableau 4 : Performances diagnostiques de l'endocytoscopie

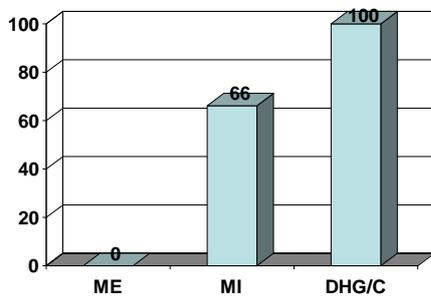
	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision (%)
ME	100	100	100	100	100
MI	17	100	100	55	58
DHG/C	100	44	37	100	58



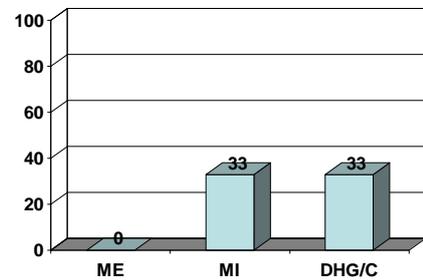
Désorganisation architecturale



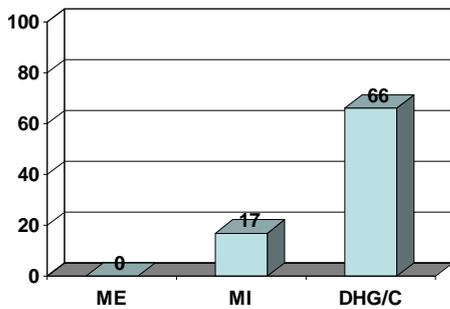
Réseau microvasculaire irrégulier



Diminution de la densité des cellules caliciformes



Densité cellulaire augmentée



Diminution de l'intensité de la coloration (Bleu de méthylène)

Figure 7: Prévalence des critères endoscopiques de DHG/cancer en fonction de l'histologie standard (%)

Tableau 5 : Résultats par biopsie des données histologiques et de l'endomicroscopie confocale par Cellvizio

		CELLVIZIO				
		ME	MG	MI	DBG	DHG/C
HISTOLOGIE	Muqueuse épidermoïde n=2	2	0	0	0	0
	Métaplasie gastrique n=3	0	0	3	0	0
	Métaplasie intestinale sans dysplasie n=70	0	5	59	3	3
	Métaplasie intestinale en dysplasie de bas grade n=22	0	0	14	5	3
	Dysplasie de haut grade/cancer n=2	0	0	0	0	2

Tableau 6 : Performances diagnostiques de l'endomicroscopie confocale

	Se (%)	Sp (%)	VPP (%)	VPN (%)	Précision
Muqueuse épidermoïde	100	100	100	100	100
Métaplasie gastrique	0	95	0	97	92
Métaplasie intestinale sans dysplasie	84	48	80	56	74
Dysplasie de bas grade	22	96	62	81	80
Dysplasie de haut grade/cancer	100	94	25	100	94

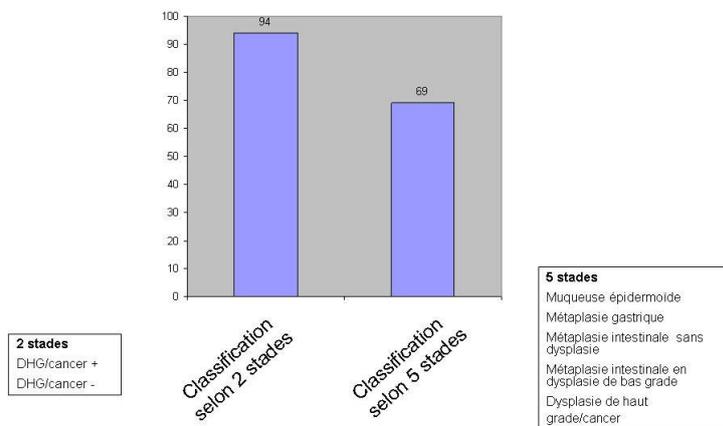
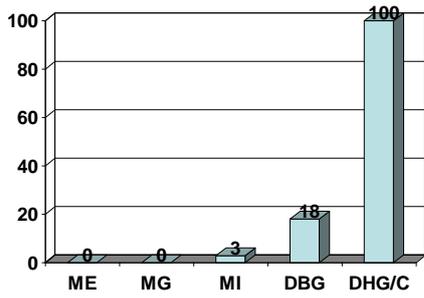
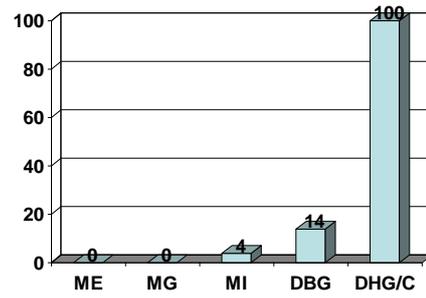


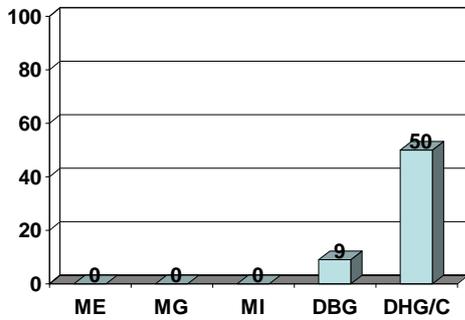
Figure 8 : Précision diagnostique de l'endomicroscopie confocale (%)



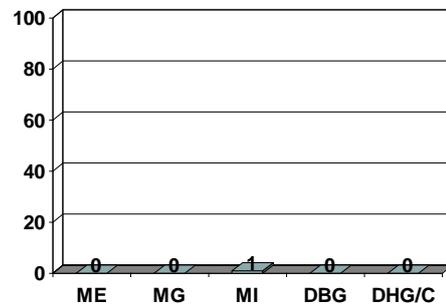
Epithélium irrégulier



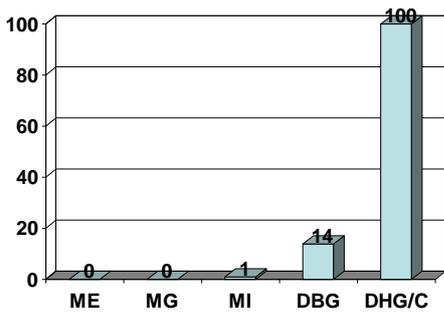
Diminution de la hauteur épithéliale



Fusion des glandes



Réseau vasculaire irrégulier



Présence de cellules sombres

Figure 9 : Prévalence des critères endomicroscopiques de DHG/cancer en fonction de l'histologie standard (%)

Tableau 7 : Résultats de l'analyse des séquences d'endocytoscopie par les 4 observateurs

SEQUENCE	HISTOLOGIE STANDARD	DIAGNOSTIC ENDOCYTOSCOPIQUE*				QUALITE
		Expert A	Expert B	Non expert A	Non expert B	
1	Muqueuse epidermoïde	ME	ME	ME	ME	Bonne
2	Dysplasie de haut grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Bonne
3	Métaplasie intestinale sans dysplasie	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Moyenne
4	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne
5	Muqueuse epidermoïde	ME	ME	ME	ME	Bonne
6	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	DHG/C	MI	DHG/C	Moyenne
7	Adénocarcinome in situ et dysplasie de haut grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Bonne
8	Métaplasie intestinale avec dysplasie de bas grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Bonne
9	Métaplasie intestinale sans dysplasie	DHG/C	DHG/C	DHG/C	MI	Bonne
10	Dysplasie de haut grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Bonne
11	Métaplasie intestinale avec dysplasie de bas grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Moyenne
12	Muqueuse epidermoïde	ME	ME	ME	ME	Bonne

*ME Muqueuse epidermoïde

MI Métaplasie intestinale

DHG/C Dysplasie de haut grade/cancer

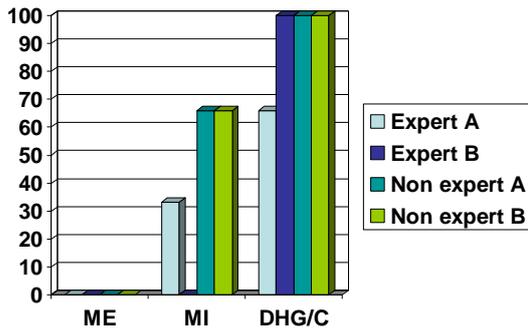
Tableau 8 : Résultats de l'analyse des séquences d'endomicroscopie confocale par les 4 observateurs

SEQUENCE	HISTOLOGIE STANDARD	DIAGNOSTIC ENDOMICROSCOPIQUE*				QUALITE
		Expert A	Expert B	Non expert A	Non expert B	
1	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne
2	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Moyenne
3	Adénocarcinome	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Bonne
4	Muqueuse epidermoïde	ME	MI	ME	ME	Mauvaise
5	Métaplasie intestinale avec dysplasie de haut grade	DHG/C	ME	DHG/C	DHG/C	Mauvaise
6	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne
7	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne
8	Métaplasie intestinale avec dysplasie de haut grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Moyenne
9	Muqueuse epidermoïde	ME	ME	ME	ME	Bonne
10	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne
11	Métaplasie intestinale avec dysplasie de haut grade	DHG/C	DHG/C	DHG/C	DHG/C	Mauvaise
12	Métaplasie intestinale sans dysplasie	MI	MI	MI	MI	Bonne

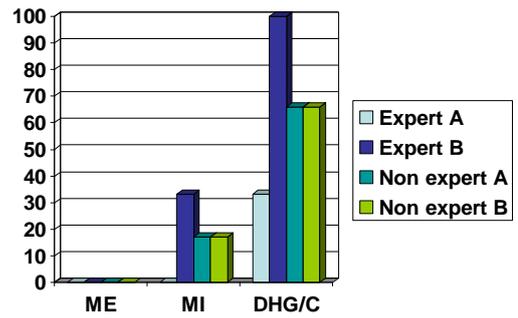
*ME Muqueuse epidermoïde

MI Métaplasie intestinale

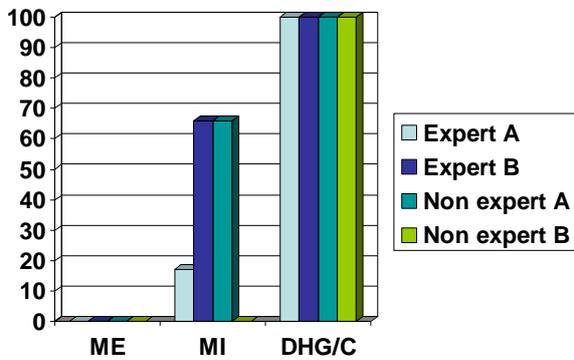
DHG/C Dysplasie de haut grade/cancer



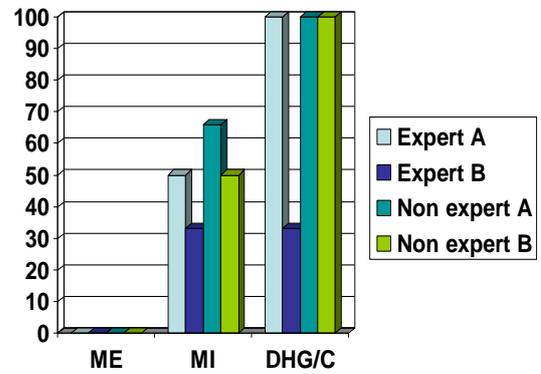
Désorganisation architecturale



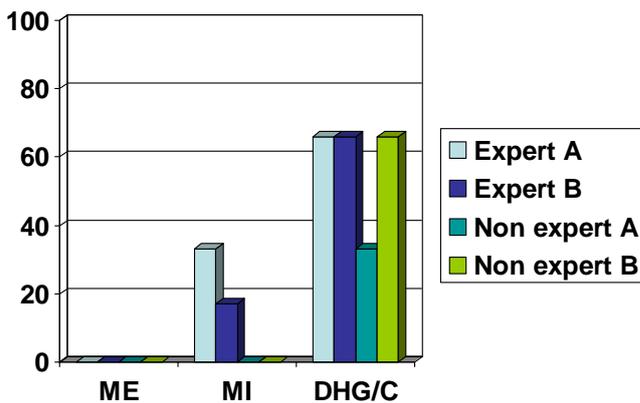
Réseau microvasculaire irrégulier



Diminution de la densité des cellules caliciformes

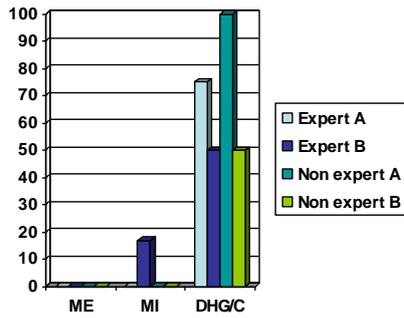


Densité cellulaire augmentée

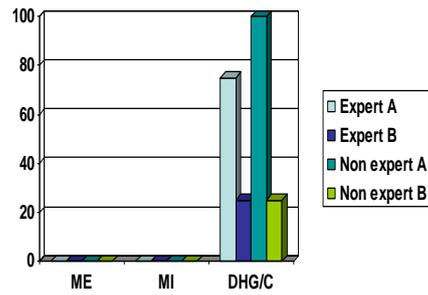


Diminution de l'intensité de la coloration (Bleu de méthylène)

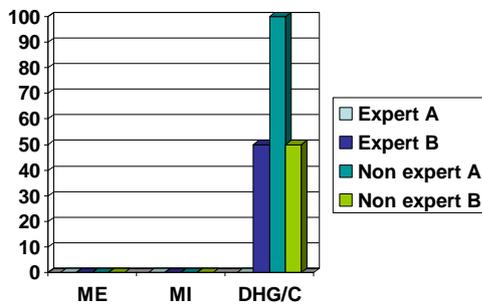
Figure 10 : Prévalence des critères endoscopiques de DHG/cancer (%)



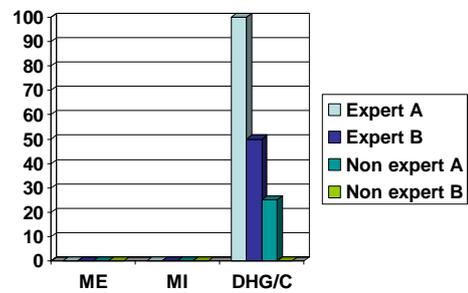
Epithélium irrégulier



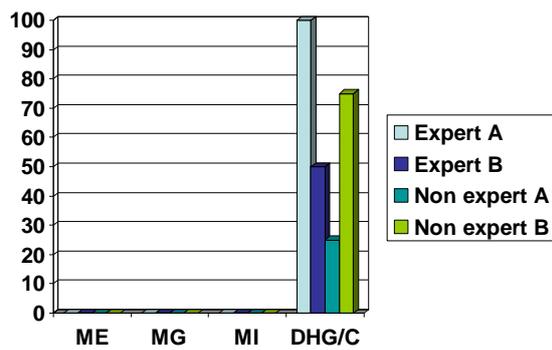
Diminution de la hauteur épithéliale



Fusion des glandes



Réseau vasculaire irrégulier



Présence de cellules sombres

Figure 11 : Prévalence des critères endomicroscopiques de DHG/cancer (%)

Annexe 1 : Modalités de la surveillance des œsophages de Barrett selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive (2007)

Résultat des biopsies	Recommandations
EBO non dysplasique	EBO court < 3 cm : endoscopie + biopsies tous les 5 ans EBO long 3 à 6 cm : endoscopie + biopsies tous les 3 ans EBO long > 6 cm : endoscopie + biopsies tous les 2 ans
Dysplasie de bas grade douteuse ou probable	IPP double dose pendant 2 à 3 mois avant nouvelle endoscopie + biopsies
Dysplasie de bas grade certaine	Endoscopie + biopsies tous les 6 mois (double lecture anatomopathologique) la première année puis tous les ans
Dysplasie de haut grade	IPP double dose pendant à 2 mois avant nouvelle endoscopie + protocole planimétrique
Dysplasie de haut grade confirmée (double lecture anatomopathologique)	Bilan pré-thérapeutique sous anesthésie générale (endoscopie grossissante + acide acétique ou bleu de méthylène et/ou NBI ou FICE) Protocole planimétrique + biopsies ciblées Echoendoscopie si adénocarcinome associé

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- [1] Shaheen NJ, Richter JE. Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2009 Mar 7;373(9666):850-61.
- [2] Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J, Jones R. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Aug;101(8):1900-20; quiz 43.
- [3] Paull A, Trier JS, Dalton MD, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histologic spectrum of Barrett's esophagus. *The New England journal of medicine*. 1976 Aug 26;295(9):476-80.
- [4] Flejou JF. Barrett's oesophagus: from metaplasia to dysplasia and cancer. *Gut*. 2005 Mar;54 Suppl 1:i6-12.
- [5] Sharma P, Dent J, Armstrong D, Bergman JJ, Gossner L, Hoshihara Y, et al. The development and validation of an endoscopic grading system for Barrett's esophagus: the Prague C & M criteria. *Gastroenterology*. 2006 Nov;131(5):1392-9.
- [6] Canto MI, Setrakian S, Petras RE, Blades E, Chak A, Sivak MV, Jr. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 1996 Jul;44(1):1-7.
- [7] Horwhat JD, Maydonovitch CL, Ramos F, Colina R, Gaertner E, Lee H, et al. A randomized comparison of methylene blue-directed biopsy versus conventional four-quadrant biopsy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in patients with long-segment Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology*. 2008 Mar;103(3):546-54.
- [8] Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, Weston AP. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001 Sep;54(3):289-93.
- [9] Olliver JR, Wild CP, Sahay P, Dexter S, Hardie LJ. Chromoendoscopy with methylene blue and associated DNA damage in Barrett's oesophagus. *Lancet*. 2003 Aug 2;362(9381):373-4.
- [10] Sharma P, Marcon N, Wani S, Bansal A, Mathur S, Sampliner R, et al. Non-biopsy detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus: a prospective multicenter study. *Endoscopy*. 2006 Dec;38(12):1206-12.
- [11] Sharma P, Weston AP, Topalovski M, Cherian R, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut*. 2003 Jan;52(1):24-7.
- [12] Guelrud M, Herrera I, Essenfled H, Castro J. Enhanced magnification endoscopy: a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001 May;53(6):559-65.
- [13] Hoffman A, Kiesslich R, Bender A, Neurath MF, Nafe B, Herrmann G, et al. Acetic acid-guided biopsies after magnifying endoscopy compared with random biopsies in the detection of Barrett's esophagus: a prospective randomized trial with crossover design. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006 Jul;64(1):1-8.
- [14] Wolfsen HC, Crook JE, Krishna M, Achem SR, Devault KR, Bouras EP, et al. Prospective, controlled tandem endoscopy study of narrow band imaging for dysplasia detection in Barrett's Esophagus. *Gastroenterology*. 2008 Jul;135(1):24-31.
- [15] Singh R, Anagnostopoulos GK, Yao K, Karageorgiou H, Fortun PJ, Shonde A, et al. Narrow-band imaging with magnification in Barrett's esophagus: validation of a simplified grading system of mucosal morphology patterns against histology. *Endoscopy*. 2008 Jun;40(6):457-63.
- [16] Kara MA, Ennahachi M, Fockens P, ten Kate FJ, Bergman JJ. Detection and classification of the mucosal and vascular patterns (mucosal morphology) in Barrett's

esophagus by using narrow band imaging. *Gastrointestinal endoscopy*. 2006 Aug;64(2):155-66.

[17] Pohl J, May A, Rabenstein T, Pech O, Nguyen-Tat M, Fissler-Eckhoff A, et al. Comparison of computed virtual chromoendoscopy and conventional chromoendoscopy with acetic acid for detection of neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2007 Jul;39(7):594-8.

[18] Curvers W, Baak L, Kiesslich R, Van Oijen A, Rabenstein T, Ragnath K, et al. Chromoendoscopy and narrow-band imaging compared with high-resolution magnification endoscopy in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*. 2008 Mar;134(3):670-9.

[19] Le Rhun M, Coron E, Parlier D, Nguyen JM, Canard JM, Alamdari A, et al. High resolution colonoscopy with chromoscopy versus standard colonoscopy for the detection of colonic neoplasia: a randomized study. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Mar;4(3):349-54.

[20] Ronkainen J, Aro P, Storskrubb T, Johansson SE, Lind T, Bolling-Sternevald E, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in the general population: an endoscopic study. *Gastroenterology*. 2005 Dec;129(6):1825-31.

[21] Hongo M. Review article: Barrett's oesophagus and carcinoma in Japan. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2004 Dec;20 Suppl 8:50-4.

[22] Fass R, Hell RW, Garewal HS, Martinez P, Pulliam G, Wendel C, et al. Correlation of oesophageal acid exposure with Barrett's oesophagus length. *Gut*. 2001 Mar;48(3):310-3.

[23] Robinson M, Earnest D, Rodriguez-Stanley S, Greenwood-Van Meerveld B, Jaffe P, Silver MT, et al. Heartburn requiring frequent antacid use may indicate significant illness. *Archives of internal medicine*. 1998 Nov 23;158(21):2373-6.

[24] Westhoff B, Brotze S, Weston A, McElhinney C, Cherian R, Mayo MS, et al. The frequency of Barrett's esophagus in high-risk patients with chronic GERD. *Gastrointestinal endoscopy*. 2005 Feb;61(2):226-31.

[25] Pfaffenbach B, Hullerum J, Orth KH, Langer M, Stabenow-Lohbauer U, Lux G. Bile and acid reflux in long and short segment Barrett's esophagus, and in reflux disease. *Zeitschrift fur Gastroenterologie*. 2000 Jul;38(7):565-70.

[26] Eloubeidi MA, Provenzale D. Clinical and demographic predictors of Barrett's esophagus among patients with gastroesophageal reflux disease: a multivariable analysis in veterans. *Journal of clinical gastroenterology*. 2001 Oct;33(4):306-9.

[27] Labenz J, Malfertheiner P. *Helicobacter pylori* in gastro-oesophageal reflux disease: causal agent, independent or protective factor? *Gut*. 1997 Sep;41(3):277-80.

[28] Corley DA, Kerlikowske K, Verma R, Buffler P. Protective association of aspirin/NSAIDs and esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*. 2003 Jan;124(1):47-56.

[29] Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology*. 2002 Aug;123(2):461-7.

[30] Chaves P, Cruz C, Dias Pereira A, Suspiro A, de Almeida JC, Leitao CN, et al. Gastric and intestinal differentiation in Barrett's metaplasia and associated adenocarcinoma. *Dis Esophagus*. 2005;18(6):383-7.

[31] Brown LM, Devesa SS. Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. *Surgical oncology clinics of North America*. 2002 Apr;11(2):235-56.

[32] Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *The New England journal of medicine*. 1999 Mar 18;340(11):825-31.

[33] Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, Bansal A, Wani S, Sharma P. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008 Mar;67(3):394-8.

- [34] Corey KE, Schmitz SM, Shaheen NJ. Does a surgical antireflux procedure decrease the incidence of esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus? A meta-analysis. *The American journal of gastroenterology*. 2003 Nov;98(11):2390-4.
- [35] El-Serag HB, Aguirre TV, Davis S, Kuebel M, Bhattacharyya A, Sampliner RE. Proton pump inhibitors are associated with reduced incidence of dysplasia in Barrett's esophagus. *The American journal of gastroenterology*. 2004 Oct;99(10):1877-83.
- [36] Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*. 2001 Jun;120(7):1607-19.
- [37] Egger K, Werner M, Meining A, Ott R, Allescher HD, Hofler H, et al. Biopsy surveillance is still necessary in patients with Barrett's oesophagus despite new endoscopic imaging techniques. *Gut*. 2003 Jan;52(1):18-23.
- [38] Alikhan M, Rex D, Khan A, Rahmani E, Cummings O, Ulbright TM. Variable pathologic interpretation of columnar lined esophagus by general pathologists in community practice. *Gastrointestinal endoscopy*. 1999 Jul;50(1):23-6.
- [39] Dumonceau JM, Giostra E, Genta R, Mentha G, Rubbia-Brandt L, Hadengue A. In vivo microscopic examination of the esophagus for the detection of cancer before liver transplantation in patients with alcoholic cirrhosis. *Endoscopy*. 2006 Mar;38(3):282-4.
- [40] The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointestinal endoscopy*. 2003 Dec;58(6 Suppl):S3-43.
- [41] Pech O, Gossner L, Manner H, May A, Rabenstein T, Behrens A, et al. Prospective evaluation of the macroscopic types and location of early Barrett's neoplasia in 380 lesions. *Endoscopy*. 2007 Jul;39(7):588-93.
- [42] Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, et al. Hospital volume and surgical mortality in the United States. *The New England journal of medicine*. 2002 Apr 11;346(15):1128-37.
- [43] Conio M, Ponchon T, Blanche S, Filiberti R. Endoscopic mucosal resection. *The American journal of gastroenterology*. 2006 Mar;101(3):653-63.
- [44] Fleischer DE, Overholt BF, Sharma VK, Reymunde A, Kimmey MB, Chuttani R, et al. Endoscopic ablation of Barrett's esophagus: a multicenter study with 2.5-year follow-up. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008 Nov;68(5):867-76.
- [45] Yoshinaga S, Gotoda T, Kusano C, Oda I, Nakamura K, Takayanagi R. Clinical impact of endoscopic submucosal dissection for superficial adenocarcinoma located at the esophagogastric junction. *Gastrointestinal endoscopy*. 2008 Feb;67(2):202-9.
- [46] Buttar NS, Wang KK, Lutzke LS, Krishnadath KK, Anderson MA. Combined endoscopic mucosal resection and photodynamic therapy for esophageal neoplasia within Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2001 Dec;54(6):682-8.
- [47] Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, Wolfsen HC, Sampliner RE, Wang KK, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *The New England journal of medicine*. 2009 May 28;360(22):2277-88.
- [48] Kiesslich R, Neurath MF. Endoscopic confocal imaging. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2005 Jul;3(7 Suppl 1):S58-60.
- [49] Kumagai Y, Inoue H, Nagai K, Kawano T, Iwai T. Magnifying endoscopy, stereoscopic microscopy, and the microvascular architecture of superficial esophageal carcinoma. *Endoscopy*. 2002 May;34(5):369-75.
- [50] Inoue H, Sasajima K, Kaga M, Sugaya S, Sato Y, Wada Y, et al. Endoscopic in vivo evaluation of tissue atypia in the esophagus using a newly designed integrated endocytoscope: a pilot trial. *Endoscopy*. 2006 Sep;38(9):891-5.

- [51] Eberl T, Jechart G, Probst A, Golczyk M, Bittinger M, Scheubel R, et al. Can an endocytoscope system (ECS) predict histology in neoplastic lesions? *Endoscopy*. 2007 Jun;39(6):497-501.
- [52] Pohl H, Koch M, Khalifa A, Papanikolaou IS, Scheiner K, Wiedenmann B, et al. Evaluation of endocytoscopy in the surveillance of patients with Barrett's esophagus. *Endoscopy*. 2007 Jun;39(6):492-6.
- [53] Kiesslich R, Burg J, Vieth M, Gnaendiger J, Enders M, Delaney P, et al. Confocal laser endoscopy for diagnosing intraepithelial neoplasias and colorectal cancer in vivo. *Gastroenterology*. 2004 Sep;127(3):706-13.
- [54] Kiesslich R, Gossner L, Goetz M, Dahlmann A, Vieth M, Stolte M, et al. In vivo histology of Barrett's esophagus and associated neoplasia by confocal laser endomicroscopy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006 Aug;4(8):979-87.
- [55] Deinert K, Kiesslich R, Vieth M, Neurath MF, Neuhaus H. In-vivo microvascular imaging of early squamous-cell cancer of the esophagus by confocal laser endomicroscopy. *Endoscopy*. 2007 Apr;39(4):366-8.
- [56] Dunbar KB, Okolo P, 3rd, Montgomery E, Canto MI. Confocal laser endomicroscopy in Barrett's esophagus and endoscopically inapparent Barrett's neoplasia: a prospective, randomized, double-blind, controlled, crossover trial. *Gastrointestinal endoscopy*. 2009 Jun 24.
- [57] Meining A, Saur D, Bajbouj M, Becker V, Peltier E, Hofler H, et al. In vivo histopathology for detection of gastrointestinal neoplasia with a portable, confocal miniprobe: an examiner blinded analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Nov;5(11):1261-7.
- [58] Pohl H, Rosch T, Vieth M, Koch M, Becker V, Anders M, et al. Miniprobe confocal laser microscopy for the detection of invisible neoplasia in patients with Barrett's oesophagus. *Gut*. 2008 Dec;57(12):1648-53.
- [59] Meining *ea*. Miniprobe-based confocal fluorescence microscopy for detection of focal malignancy in Barrett's esophagus. *Gastrointestinal endoscopy*. 2007;65.

NOM : de PREVILLY

PRENOM : Mathieu

Titre de thèse : Endomicroscopie et œsophage de Barrett

RESUME

Contexte : L'endomicroscopie est une nouvelle méthode d'imagerie endoscopique à l'échelle sub-cellulaire. Son efficacité pour l'examen de l'œsophage de Barrett reste à déterminer.

Objectifs : Evaluer rétrospectivement les critères endomicroscopiques de dysplasie de haut grade/cancer par 2 appareils différents.

Méthodes : Vingt deux patients ont été inclus, regroupant 111 séquences vidéo (12 obtenues avec l'endocytoscope, 99 avec la minisonde Cellvizio). Ces séquences ont été comparées au diagnostic anatomopathologique final. Secondairement, 12 séquences obtenues avec chaque appareil ont été analysées par 2 experts et 2 non experts.

Résultats : La précision diagnostique pour la dysplasie de haut grade/cancer était respectivement de 58% et 94% pour l'endocytoscope et la minisonde Cellvizio. Il n'y avait pas de différence entre les experts et les non-experts.

Conclusion : L'endomicroscopie par minisonde Cellvizio apparaît comme une technique prometteuse pour la détection de dysplasie de haut grade/cancer. Ses performances restent à valider par une étude prospective multicentrique

MOTS CLES

Œsophage de Barrett – Endomicroscopie – Dysplasie de haut grade/cancer