

Œsophage de Barrett : destruction et section

J.C. LETARD, T. BARRIOZ (*Poitiers*)

L'apparition d'un œsophage de Barrett est une complication fréquente survenant chez 10 à 20 % des patients présentant un reflux gastro-œsophagien chronique. L'épithélium malpighien œsophagien est remplacé par des zones de métaplasies glandulaires, mixtes (jonctionnelles, fundiques et spécialisées), créant ainsi la muqueuse de Barrett. L'œsophage de Barrett ou endobranchy-œsophage (EB) peut être court (inférieur à 3 cm) ou long (supérieur à 3 cm), mais l'élément histologique le plus important est la prise en compte des plages de métaplasies glandulaires spécialisées qui ressemblent à de la métaplasie intestinale incomplète avec de volumineuses cellules caliciformes et sécrètent des COX 2. Ce sont sur ces lésions, colorées par le bleu de méthylène, qu'apparaissent préférentiellement les dysplasies ou les adénocarcinomes (7 à 46 % des cas). Les dysplasies de bas grade correspondent à des modifications cellulaires mineures (noyaux hyperchromatiques, nucléolés et ascensionnés, cytoplasmes basophiles) avec peu d'anomalies architecturales. Lors de dysplasies sévères, les atypies nucléaires sont plus marquées avec des noyaux pléiomorphes aux pôles apicaux des cellules, de nombreuses mitoses et des modifications architecturales importantes (glandes et cryptes désorganisées, pseudo villosités) [1, 2].

Le risque de dégénérescence sur EB est multiplié par 40 à 125 comparé à une population générale, il est estimé annuellement à 0,5 % avec des facteurs prédictifs tels la longueur de l'EB (> 2 cm), la hernie hiatale (> 3 cm) et la présence d'anomalies quantitatives de l'ADN. Certains éléments comme le vieillissement de la population, l'éradication de l'*Helicobacter pylori*, l'obésité, les substances relaxant le sphincter inférieur de l'œsophage, sont susceptibles de favoriser la transformation maligne d'un EB. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les anti-COX 2, pourraient diminuer l'incidence de ce type de dégénérescence, mais l'un des problèmes essentiels réside dans la prévalence même de l'EB qui est sans doute sous-estimée en raison de nombreuses formes asymptomatiques. C'est pourquoi il a récemment été évoqué la possibilité d'en effectuer la recherche systématique en association avec la coloscopie de dépistage du cancer colo-rectal [3, 5].

Le pronostic habituellement sombre des adénocarcinomes œsophagiens pourrait être amélioré par un

dépistage précoce de l'EB et l'analyse des indicateurs de la prolifération cellulaire (ploïdie, cellules en phase S ou G2M, antigène Ki67, protéine p53). Cela permettrait d'envisager une stratégie de surveillance et une éradication des zones dysplasiques, voire de l'EB lui-même. En cas de métaplasie intestinale, il est proposé la réalisation d'une fibroscopie à 2 ans (hernie hiatale > 3 cm) ou à 3 ans (hernie hiatale < 3 cm), après deux séries de biopsies sans dysplasie. En cas de dysplasie de bas grade, une fibroscopie doit être réalisée après un traitement de 2 mois par IPP à double dose, et si elle persiste, un contrôle endoscopique est réalisé tous les 6 mois à un an. En cas de dysplasie de haut grade, une nouvelle fibroscopie sera effectuée après un mois de traitement par IPP à double dose pour réaliser une planimétrie. Par la suite, l'endoscopie doit être réalisée tous les trois mois ; cependant une attitude plus agressive doit être envisagée. Aussi, devant les risques opératoires élevés de la chirurgie conventionnelle (4 à 6 % de mortalité, 15 à 22 % de complications précoces, 75 % de complications tardives), des méthodes thérapeutiques endoscopiques ont été développées visant à détruire les zones de dysplasies et les adénocarcinomes superficiels (destruction, section). L'ablation de l'EB sans dysplasie permettrait de résoudre de façon idéale le problème de la dégénérescence et plusieurs techniques telles la coagulation mono-bipolaire, la cryothérapie, le Laser, la photothérapie, la coagulation par plasma Argon (APC) et plus expérimentalement, la mucosectomie circulaire, ont été étudiées toujours en association avec des fortes doses d'inhibiteurs de la pompe à protons [6-8].

DESTRUCTION

Les techniques de destruction par coagulation reposent sur l'effet thermique qui entraîne : une dénaturation des tissus biologiques avec création de dommages réversibles et irréversibles à 40 et 49° ; l'apparition d'une coagulation à 70° (phase pendant laquelle les collagènes sont transformés en glucose) ; la transformation des liquides en eau avec dessiccation, puis vaporisation à 100°. La plupart des techniques de destruction endoscopique de l'EB ont un problème majeur qui est la persistance d'îlots glandulaires, sous l'épithélium malpighien de reconstitution,

Tirés à part : J.C. LETARD, Clinique Les Hospitalières, 42, rue Simplicien, 86000 Poitiers (France).

pouvant faire le siège d'une dégénérescence ultérieure. La destruction s'effectue avec des courants à haute fréquence et des tensions situées entre 50 et 150 Volts.

L'APC est une technique d'électro-chirurgie monopolaire qui délivre de l'énergie de façon sécurisante et efficace sans contact tissulaire. Le principe de l'APC repose sur l'inertie du gaz Argon, la création d'un arc électrique avec la lésion et sur le cathéter lui-même qui comprend un fil guide électrique conducteur dans sa lumière. L'Argon inerte passe dans le cathéter, puis il est ionisé par l'activation électrique du guide, avant sa sortie distale, au niveau d'une céramique. Cela crée un plasma visible, comprenant des électrons libres, des ions + et des atomes ou molécules de gaz inerte. Ce plasma se dirige vers la lésion, en pont et il apparaît un effet thermique par création d'un arc électrique provoquant de la superficie vers la profondeur, une dessiccation, une coagulation (1 à 3 mm) et une dévitalisation. L'arc électrique qui se crée se dirige entre l'extrémité distale de la sonde et le tissu selon un trajet en pont. La distance idéale entre la sonde APC et les tissus est de 3 à 5 mm. Le temps de contact doit être par périodes de 0,5 à 2 secondes et la puissance moyenne de 40 à 50 Watts pour un débit d'Argon conseillé de 0,6 à 1 L/mm, par le fabricant, au niveau œsophagien. Une fois utilisé, le gaz se désionise rapidement. Pour ce qui est de la pénétration en profondeur, elle peut atteindre 5 mm avec des puissances de 100 Watts et des temps d'application avoisinant 1 minute. Dans l'étude de Watson *et al.* [9], la coagulation en profondeur varie au niveau de l'œsophage en fonction du temps d'impulsion (1 contre 3 secondes), mais de façon surprenante sans rapport avec la puissance. Pour ce qui est du flux d'Argon, la plupart des études de la littérature sont effectuées avec des débits de 1,2 à 2 litres par minute, ce qui diffère des normes préconisées par le fabricant.

L'APC a été utilisé dès 1997 par Dumoulin *et al.* [10] pour traiter l'EB et les premiers travaux effectués par Van Laethem [11], Byrne [12] et Grade [23] en 1998, montraient des taux de succès de ré-épithélialisation malpighienne après séances d'APC dans 61 à 100 %, cela sur des effectifs de respectivement 31,27 et 9 patients et avec des taux de complications de 7,5 à 10 %. Ces trois groupes trouvèrent respectivement 47,30 et 22 % de ré-apparition de la métaplasie intestinale dans le suivi des patients. Plus récemment, Schulz [14] et Pereira Lima [15], sur deux séries de 70 et 63 patients porteurs d'un EB, suivis pendant 12 et 16 mois, obtenaient de meilleurs résultats avec 1 et 3 % de persistance des zones de métaplasie intestinale après APC. Ces deux derniers auteurs utilisaient des puissances plus importantes de 90 et 60 Watts avec des flux d'Argon de 2 L/mm.

Dans la série de Pereira Lima *et al.*, 57 patients sur 63 ont pu être éradiqués de l'EB en 1,6 séances en moyenne avec un taux de complications de 51 % (23 % de douleurs rétro-sternales, 11 % de décalages thermiques ou épanchements pleuraux et 11 % de sténoses). Dans la série de Schulz *et al.*, le taux de

complications était moindre, deux séances en moyenne étaient effectuées et il a été noté 4,3 % de sténoses pour un taux de succès de la méthode à un an estimé à 98,5 %.

En ce qui concerne les dysplasies de haut grade et les cancers superficiels du tiers inférieur de l'œsophage, récemment une étude Van Laethem *et al.* [16], chez 10 patients a mis en évidence des taux de réponse complète dans 80 % des cas à 24 mois de suivi en utilisant des puissances de 90 Watts (3,5 sessions en moyenne).

Dans le cadre de la destruction des dysplasies sur EB, la photothérapie dynamique (PDT) est prometteuse. Elle peut être effectuée à l'aide de deux agents sensibilisants : un dérivé de l'hématoporphyrine (photofrin® = porfimère sodique) et le 5 ALA (acide 5 aminolévulinique). Overholt *et al.* [17] rapportent une série de 100 patients traités par photofrin. Les dysplasies de haut grade ont été éliminées dans 88 % des cas chez 73 patients, de bas grade dans 92 % des cas chez 14 patients et les cancers superficiels dans 67 % chez 13 patients. L'élimination complète de l'EB quant à elle, était possible chez 43 patients. Cette thérapeutique adaptée aux EB avec dysplasies aurait l'effet de diminuer l'incidence de l'adénocarcinome à 5 % alors qu'elle est estimée, sans traitement destructeur, entre 20 et 25 %. Le risque majeur est l'apparition d'une sténose œsophagienne dans 34 % des cas (18 % avec une séance de PDT- photofrin® et 50 % avec deux séances).

La PDT-5 ALA a une activité superposable mais plus superficielle donc un taux de sténoses secondaires moins important. Le problème majeur réside, comme l'APC, dans la possibilité de voir apparaître des îlots glandulaires sous la muqueuse malpighienne de régénérescence [18].

SECTION

Les techniques de section s'effectuent avec du courant à haute fréquence et une tension suffisante (entre 200 et 500 Volts) pour créer des arcs électriques entre l'anse diathermique et les tissus. La température produite aux points où l'arc électrique touche les tissus est si élevée que ces derniers sont immédiatement vaporisés. Puis au fur et à mesure que l'anse les traverse, les arcs électriques sont produits en continu partout où la distance entre l'anse et les tissus est suffisamment réduite, produisant ainsi la section.

La mucosectomie est une section muqueuse qui est apparue en 1973 avec Dehle *et al.* [19] qui ont développé la méthode « inject and cut ». L'idée était de créer un plan de clivage sécurisant au niveau de la sous muqueuse. En 1976 Martin *et al.* [20] ont décrit la méthode « lift and cut » qui nécessite deux endoscopes ou deux canaux opérateurs. Makuuchi [21] et Inoue [22] ont par la suite développé un overtube œsophagien et surtout le concept des capuchons transparents permettant le « suck and cut ». Depuis,

des ligatures ont été utilisées par Shim *et al.* [23] pour réaliser le «suck» et très récemment de nouveaux procédés ont vu le jour : couteaux diathermiques sécurisés ou overtubes permettant le passage de trois instruments pour réaliser la section ; anses spéciales avec aiguille permettant l'«inject and cut» [24].

Cette technique de section doit s'appliquer au niveau de l'œsophage à des lésions superficielles, bien différenciées, uT1N0 à l'échoendoscopie classique et uT1muqueuse à l'exploration en mini-sonde (20 ou 30 MHz), de moins de 20 mm de diamètre pour les types I, IIa, IIb et de moins de 10 mm pour les types IIc. Le risque d'envahissement ganglionnaire des lésions uT1m1 ou uT1m2 est inférieur à 10 % (meilleur si la musculaire muqueuse n'est pas atteinte) et de 40 % pour les carcinomes micro-invasifs atteignant la sous-muqueuse (uT1sm) [7].

La mucosectomie a été utilisée le plus souvent au niveau de l'œsophage pour la section de carcinomes thoraciques épidermoïdes avec un recul de 10 ans. C'est la technique de section endoscopique qui semble la plus complète, se rapprochant le plus de la résection chirurgicale, permettant l'ablation de la muqueuse et de tout ou d'une partie de la sous-muqueuse. Elle fut secondairement appliquée à la section endoscopique de l'EB et précisément aux adénocarcinomes et dysplasies de haut grade. L'analyse macroscopique et anatomo-pathologique de la pièce de section confirme non seulement la nature de la lésion réséquée, mais surtout le caractère complet ou non : marge de section saine en périphérie ; absence d'envahissement sous-muqueux en profondeur.

La mucosectomie endoscopique s'effectue au niveau de l'œsophage selon différentes méthodes mais la phase de marquage est univoque (coagulation, clips). Elle est très importante car garante de la qualité de l'exérèse. La technique d'aspiration dans un capuchon transparent avec section à l'anse est très employée, l'extrémité du capuchon étant biseautée. La section endoscopique de la muqueuse après injection sous-muqueuse est aussi employée au niveau de l'œsophage et l'«inject, suck and cut» se développe. Soehendra *et al.* [25] en 1997 rappellent qu'il est cependant possible à l'aide d'une anse mono-brin fine de réaliser le «suck and cut» sans appareillage supplémentaire, mais en utilisant l'aspiration de l'endoscope.

L'utilisation de la mucosectomie endoscopique dans les dysplasies ou cancers sur EB a été décrite initialement en 1990 par Inoue *et al.* [26], mais seulement 3 séries prospectives concernent exclusivement les adénocarcinomes ou dysplasies de haut grade développés sur EB furent publiées. Ell *et al.* [27] rapportaient une large série de 120 lésions traitées chez

64 patients avec une rémission complète dans 97 % des cas, pour les lésions de moins de 20 mm, bien ou moyennement différenciées et de type uT1m1/m2, après en moyenne 12 mois de suivi. Les résultats étaient moins bons (59 %) en cas de lésions peu différenciées, supérieures à 20 mm et envahissant la sous-muqueuse. Barrioz *et al.* [28] sur une série de 25 lésions chez 24 malades, rapportaient une rémission de 100 % avec un suivi de 23 mois pour les types uT1m1/m2. Une troisième série de 17 lésions chez 25 malades de Nijhawan *et al.* [29] confirme là encore ces bons résultats (84 % de rémission à 14 mois), mais un traitement complémentaire par thérapie photodynamique a été réalisé pour certains malades. La mortalité de cette technique est nulle, la morbidité est faible, représentée uniquement par des hémorragies modérées traitées endoscopiquement (0 à 2 malades selon les séries).

Les techniques de destruction et de section peuvent être appliquées à l'EB, dans le cadre de protocoles, afin de le détruire ou de traiter les dysplasies ainsi que les cancers superficiels [30]. Le risque majeur de la destruction de l'EB réside dans les effets superficiels de la destruction cellulaire, ce qui peut permettre la persistance d'ilôts glandulaires sous l'épithélium malpighien de recouvrement pouvant dégénérer (20 à 30 %). Récemment, malgré une complète ré-épithélialisation épidermoïde, le cas d'un adénocarcinome intra-muqueux, apparu 18 mois après traitement par APC, a été publié par Van Laethem *et al.* [31]. L'augmentation de la puissance, du temps d'impulsion et peut-être du débit d'Argon pourraient toutefois améliorer les performances de l'APC dans la destruction en profondeur de l'EB et des lésions dysplasiques. Cela sans doute au prix d'une augmentation des complications à type de douleurs ou de sténoses comme pour la PDT-photofrin®. En cas de dysplasies, notamment de haut grade, de carcinomes n'atteignant pas la sous-muqueuse, une section par mucosectomie doit être proposée, soit par aspiration-section, soit par injection sous-muqueuse-section. La morbidité est très faible par rapport à la chirurgie mais les résultats très satisfaisants n'ont cependant qu'un recul moyen de 18 mois. Le risque majeur de la section réside dans la possibilité d'apparition de lésions métachrones (respectivement de 14 et 16 %) ou plurifocales chez ces malades, d'où la nécessité d'un traitement complémentaire de l'EB résiduel [27, 28]. Les résultats de la mucosectomie circonférentielle chez le porc, ouvrent des perspectives et Ponchon *et al.* [8] rapportent la résection complète et circonférentielle d'EB chez des porcs (jusqu'à 12 cm de hauteur en 5 séances) par la technique «suck and cut», sans injection préalable. Le seul risque semble être celui de la sténose, il pourrait être évité par la mise en place provisoire d'une prothèse de calibre, au mieux résorbable.

RÉFÉRENCES

1. ROBASZKIEWICZ M. *et al.* — Evaluation de la transformation maligne des EB. *Ann. Pathol.*, 1994, 14 (5), 296-302, 18.
2. FLEJOU J.F. — Dysplasies sur EB. Problèmes diagnostiques et CAT. *Ann. Pathol.*, 1998, 18, 101-103.
3. ROSCH T. — GERD and EB. *Endoscopy*, 2000, 32 (11), 826-835.
4. FALK G.W. — GERD and EB. *Endoscopy*, 2001, 33 (2), 109-118.
5. GERSON L.B. — Screening for EB in asymptomatic adults undergoing routine flexible sigmoidoscopy for colorectal cancer screening. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 53 (5), AB61.
6. LIGHTDALE C.J. — EB : practical guidelines for surveillance and management. AGA postgraduate course, May 19-20, 2001 Atlanta.
7. OVERHOLT F. — Endoscopic therapy of EB. Clinical symposium of EB, May 22, 2001 Atlanta.
8. PONCHON T. — Circumferencial EMR for EB : *in vitro* study on pigs. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 53 (5), AB159.
9. WATSON J.P. — The tissue effect of APC on esophageal and gastric mucosa. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 52, 342-345.
10. DUMOULIN F.L. — Treatment of EB by endoscopic APC. *Endoscopy*, 1997, 29, 751-753.
11. VAN LAETHEM J.L. — Eradication of EB mucosa with APC and acid suppression : immediate and mid term results. *Gut*, 1998, 43 (6), 737-738.
12. BYRNE J.P. — Restoration of the normal squamous lining in EB by APC. *Am. J. Gastroenterol.*, 1998, 93 (10), 180-185.
13. GRADE A.J. — The efficacy and safety of APC therapy in EB. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 50 (1), 18-22.
14. SULTZ H. — Ablation of EB by APC in combination with high dose omeprazole. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 51 (6), 659-663.
15. PEREIRA LIMA J.C. — High power APC ablates EB without letting intestinal metaplasia underneath the new squamous epithelium. *Gastrointest. Endosc.*, 2001, 53 (5), AB73.
16. VAN LAETHEM J.L. — APC in the treatment of EB with high grade dysplasia and *in situ* carcinoma. *Endoscopy*, 2001, 33 (3), 257-261.
17. OVERHOLT B.F. — Photodynamic therapy for EB : follow up in 100 patients. *Gastrointest. Endosc.*, 1999, 49, 1-7.
18. GOSSNER L. — Photodynamic ablation of high grade dysplasia and early cancer in EB by mean of 5-ALA. *Gastroenterol.*, 1998, 114, 448-455.
19. DEHLE P. — A method for endoscopic electro resection of sessile colonic polyps. *Endoscopy*, 1973, 5, 38-40.
20. MARTIN T.R. — Lift and cut biopsy technique for submucosal sampling. *Gastrointest. Endosc.*, 1976, 23, 29-30.
21. MAKUUCHI H. — EMR for early esophageal cancer. *Dig. Endosc.*, 1996, 8, 175-179.
22. INOUE H. — EMR with a cap-fitted panendoscope for esophagus, stomach, and colon mucosal lesion. *Gastrointest. Endosc.*, 1993, 39, 58-62.
23. SHIM C.S. — EMR : an overview of the value of different techniques. *Endoscopy*, 2001, 33 (3), 271-275.
24. MUKAI M. — A novel approach to endoscopic colorectal EMR using a three-channel outer tube and multiple forceps : an experimental study. *Endoscopy*, 2001, 32, 253-256.
25. SOEHENDRA N. — Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment : a simple technique for resection of flat early cancer. *Endoscopy*, 1997, 29, 380-383.
26. INOUE H. — EMR in esophagus using a transparent tube. *Surg. Endosc.*, 1990, 4, 198-201.
27. ELL C. — EMR of early cancer and high grade dysplasia in EB. *Gastroenterology*, 2000, 118 (4), 670-677.
28. BARRIOZ T. — Mucosectomie pour dysplasie de haut grade et adénocarcinome sur EB : résultats chez 24 malades consécutifs. *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 2001, 25, A173.
29. NIJHAWAN P.K. — EMR for lesions with endoscopic features suggestive of malignancy and high grade dysplasia within EB. *Gastrointest. Endosc.*, 2000, 52, 328-332.
30. CANARD J.M. — Clinical application of APC in gastrointestinal endoscopy : has the time come to replace the Laser. *Endoscopy*, 2001, 33 (4), 353-357.
31. VAN LAETHEM J.L. — Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of EB. *Gut*, 2000, 46 (4), 574-577.