

Protocoles de biopsies dans l'œsophage de Barrett et les maladies inflammatoires chroniques intestinales : procédures et alternatives

Biopsy protocols in Barrett's oesophagus and inflammatory bowel diseases: procedures and alternatives

E. Coron · P. Faure

© Lavoisier SAS 2014

Introduction

La réalisation de biopsies au cours de l'endobrachyœsophage ou des maladies inflammatoires intestinales (MICI) lors d'une endoscopie est un acte essentiel au moment du diagnostic mais aussi dans la surveillance de la maladie. En effet, ces deux pathologies ont en commun la particularité d'exposer au risque de cancérisation sur muqueuse plane, ce qui rend plus difficile la détection des lésions dysplasiques par l'œil de l'endoscopiste habitué à détecter des anomalies de relief. En ce qui concerne l'endobrachyœsophage, le principal risque évolutif est la transformation en adénocarcinome, dont les facteurs de risque principaux sont l'âge, l'étendue de l'EBO, et les antécédents de sténose ou d'ulcère de Barrett. En ce qui concerne les MICI, il est classiquement admis que les malades atteints de MICI d'évolution prolongée présentent un surrisque de cancer colorectal par rapport à la population générale, même si les données actuelles trouvent un risque inférieur aux anciennes données en population. Ce risque varie selon des patients en fonction de l'extension de la maladie, de l'activité histologique et de la durée de la maladie [1-5] Nous aborderons dans cet atelier les modalités des biopsies à réaliser durant la surveillance de l'endobrachyœsophage et des MICI pour rechercher une dysplasie et les alternatives possibles à ces protocoles de biopsies.

Biopsies dans l'endobrachyœsophage

En endoscopie, la dysplasie sur endobrachyœsophage peut parfois correspondre à des anomalies du relief muqueux telles qu'un surélevé ou verruqueux, des nodules ou des éro-

sions. Cependant, son diagnostic repose sur l'analyse histologique des biopsies qui restent indispensables avant tout geste thérapeutique éventuel. En raison de la distribution hétérogène de la dysplasie, le diagnostic à partir des biopsies est soumis au risque d'erreur d'échantillonnage. Ce risque peut être diminué en augmentant le nombre de biopsies ou en orientant les biopsies sur des cibles détectées par des techniques endoscopiques plus sophistiquées (cf. infra). Cependant, à l'heure actuelle, le protocole de Seattle (ou biopsies quadrantiques) reste recommandé par la plupart des sociétés savantes, dont la SFED (www.sfed.org/documents_sfed/files/recommandations/EBO_diagnostic surveillance.pdf).

En pratique, ce protocole nécessite d'effectuer quatre biopsies (une par face) tous les 2 cm en cas d'EBO circulaire long (> 3 cm). En cas d'EBO court, entre C0M1 et C3M3 dans la classification de Prague, on devra effectuer deux à quatre biopsies par niveau de 1 cm. En cas de découverte de dysplasie de haut grade, les biopsies doivent être répétées tous les 1 cm, en apportant un soin particulier à l'identification des pots (une biopsie par pot en l'identifiant précisément, par exemple « 35 cm-3h »), afin de faciliter une résection endoscopique ultérieure éventuelle. Le rythme exact de surveillance d'un endobrachyœsophage varie selon la longueur de l'endobrachyœsophage et le résultat des biopsies initiales. Il est détaillé dans le Tableau 1. Bien sûr, la poursuite des endoscopies doit également prendre en compte l'état général et les comorbidités du patient, afin de n'être proposées qu'à des patients pour lesquels l'espérance de vie est suffisante pour espérer bénéficier du programme de surveillance endoscopique. Au contraire, chez des patients âgés n'ayant pas de dysplasie sur les biopsies quadrantiques initiales, l'arrêt de la surveillance pourra (et devra) être envisagé.

E. Coron (✉)

Service d'hépatogastroentérologie,
centre hospitalier universitaire, Nantes
e-mail : emmanuel.coron@chu-nantes.fr

P. Faure

Clinique Saint-Jean Languedoc, Toulouse

Biopsies au cours des MICI

Au moment du diagnostic d'une MICI, la réalisation de biopsies multiples dans les six segments (iléon, côlon droit,

Tableau 1 Modalités de la surveillance des endobrachyœsophages (selon les recommandations de la Société Française d'Endoscopie Digestive de 2007).	
Résultats des biopsies	Recommandations
EBO non dysplasique	EBO court < 3 cm : endoscopie + biopsies tous les cinq ans EBO long > 3 cm < 6 cm : endoscopie + biopsies tous les trois ans EBO long > 6 cm : endoscopie + biopsies tous les deux ans
Dysplasie de bas grade douteuse ou probable Dysplasie de bas grade certaine	IPP double dose pendant 2 à 3 mois avant nouvelle endoscopie + biopsies Endoscopie + biopsies tous les six mois (double lecture anatomopathologique) la première année puis tous les ans
Dysplasie de haut grade	IPP double dose pendant 1 à 2 mois avant nouvelle endoscopie + protocole planimétrique
Dysplasie de haut grade confirmée (double lecture anatomopathologique)	Bilan préthérapeutique sous anesthésie (endoscopie grossissante + acide acétique ou bleu de méthylène et/ou NBI ou FICE) : - protocole planimétrique + biopsies ciblées - échoendoscopie si adénocarcinome associé
EBO : endobrachyœsophage. IPP : inhibiteurs de la pompe à protons. NBI : narrow band imaging. FICE : Fuji Intelligent Chromo Endoscopy.	

transverse, gauche, sigmoïde et rectum) est recommandée par le dernier consensus ECCO 2013, même si l'aspect endoscopique est normal (EL2). En cas de doute, il faudra savoir répéter les biopsies [6,7].

En dehors des poussées, tous les patients ayant une MICI affectant le côlon doivent bénéficier d'un programme de dépistage (en dehors de la rectite et d'une maladie de Crohn limitée à un segment). *Ce programme doit débuter après 8-10 ans d'évolution en cas de pancolite et 15 ans en cas de RCH rectosigmoïdienne ou de maladie de Crohn atteignant au moins un tiers du côlon* [6]. La fréquence des examens de surveillance sera fonction des facteurs de risque du patient (Tableau 2).

Modalités de la coloscopie de dépistage au cours des MICI

- Préparation colique optimale (score de Boston >6 et sous-score >2) ;
- en période de rémission ;
- utilisation d'endoscope de haute définition de préférence ;
- examen réalisé par un endoscopiste expérimenté dans cette indication ;
- étude méticuleuse de l'ensemble de la surface muqueuse au retrait ;
- chromoendoscopie pancolique à l'indigo carmin (0,2 à 0,4 %) ou au bleu de méthylène à l'aide d'un cathéter spray avec biopsies ciblées sur les lésions suspectes. L'utilisation de la chromoendoscopie électronique n'est actuellement pas recommandée ;

Tableau 2 Modalités de la surveillance au cours des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) selon les facteurs de risque du patient.

Groupe à risque	Facteurs de risque	Fréquence
Haut risque	Cholangite sclérosante primitive (dès le diagnostic et même après transplantation hépatique) Antécédent personnel de sténose ou de dysplasie dans les cinq ans Antécédent familial au 1 ^{er} degré de CCR avant 50 ans Pancolite chronique active	Annuelle
Risque intermédiaire	Pancolite inactive ou modérément active Pseudopolypes inflammatoires Antécédent familial de CCR au 1 ^{er} degré après 50 ans	/2-3 ans
Faible risque	Aucun facteur de risque	/5 ans

- à défaut, si la chromoendoscopie n'est pas réalisable, des biopsies aléatoires sont recommandées. Au moins quatre biopsies sur chaque quadrant tous les 10 cm dans des pots séparés (cæcum, côlon droit, angle droit, côlon transverse, angle gauche, côlon gauche, deux pots séparés dans le sigmoïde et le rectum).

Toute lésion suspecte lors de la coloscopie doit être retirée d'emblée et étiquetée dans un pot séparé. La réalisation de biopsies sur le pourtour de la lésion doit également être réalisée dans un pot séparé. Il est possible de différer la résection d'une lésion suspecte dans l'attente du résultat des biopsies de la lésion et de son pourtour.

Place de la chromoendoscopie et de la haute définition

L'utilisation d'endoscopes de dernière génération avec une haute définition (HD) apparaît cruciale pour la recherche de zones de dysplasie de haut grade et pourrait modifier les protocoles de réalisation des biopsies [8]. En effet, il semble que la plupart des lésions dysplasiques sont en réalité visibles à l'endoscopie [9] alors que les biopsies systématiques ont une très faible rentabilité, de l'ordre de deux cas de dysplasie pour 5 098 biopsies aléatoires dans le côlon [9-11]. Ainsi, à l'aide d'un modèle mathématique, Awais et al. [12] montrent qu'il faudrait réaliser 4 690 biopsies aléatoires pour arriver à un seuil de détection de la dysplasie avec 90 % de certitude [12]. Pour cette raison, la question du dépistage de la dysplasie par des biopsies aléatoires vs des biopsies ciblées par la chromoendoscopie est largement débattue, aussi bien dans l'endobrachyœsophage que dans les MICI.

Au cours de l'endobrachyœsophage, la SFED recommande d'utiliser une ou plusieurs méthodes de diagnostic « avancé » (endoscopie grossissante, Narrow Band Imaging, FICE, acide acétique...) dans le bilan préthérapeutique des lésions superficielles, par exemple avant de réaliser une mucosectomie ou une radiofréquence œsophagienne. En effet, plusieurs études ont montré que ces techniques augmentaient le nombre de lésions dysplasiques décelables chez un même patient. En revanche, la supériorité d'une technique par rapport à l'autre reste à établir, de même que la place exacte de ces techniques au cours de la surveillance « de routine » des endobrachyœsophages. En pratique, le caractère minutieux de l'examen de la muqueuse d'endobrachyœsophage, avec un endoscope haute définition et un opérateur formé à la reconnaissance d'anomalies subtiles de coloration et de relief semble être le plus important.

Au cours de la surveillance des MICI, la coloration à l'indigo carmin est une alternative qui paraît pertinente par rapport aux biopsies quadrantiques, car elle permet de cibler les biopsies sur des lésions visualisées grâce à la coloration. Dans trois études prospectives [9,10,13], un nombre significativement plus important de néoplasies intraépithéliales étaient détectées grâce à la coloration par rapport à la coloscopie en lumière blanche standard. Une récente méta-analyse de six études randomisées contrôlées évalue et confirme la performance de la chromoendoscopie dans la détection de la dysplasie dans la RCH. Les résultats mon-

trrent une sensibilité de 83 % et une spécificité de 91 % avec un odds ratio de 17,5 pour le diagnostic [14].

Les dernières données confirment la faible rentabilité des biopsies systématiques, il faut donc privilégier une étude minutieuse avec biopsies ciblées, aidé de la coloration [15]. Les nouvelles générations d'endoscopes permettent une coloration optique ou digitale selon différents procédés NBI pour Olympus, i-Scan (Pentax), FICE pour Fujinon afin d'améliorer le contraste des tissus et de rehausser les vaisseaux. Il existe peu de publications montrant la performance de ces colorations dans les MICI. Les premières études étaient peu concluantes par rapport à la coloration classique [16-19]. Pour l'instant, ces techniques ne sont pas validées dans le consensus ECCO 2013, pour la recherche de dysplasie dans les MICI, néanmoins de nouvelles études devraient nous aider à définir la place de ces techniques dans la surveillance des MICI.

Alternatives aux protocoles biopsiques

L'endomicroscopie confocale est une technique qui permet de faire une analyse in vivo histologique durant l'endoscopie. Les images sont acquises en temps réel, dès que l'on se met au contact de la muqueuse, très rapidement après l'injection intraveineuse de fluorescéine. Il peut être utile de stabiliser l'endoscope avec un capuchon distal afin de limiter les artefacts et faciliter l'interprétation. L'interprétation se fait idéalement en temps réel, ou sinon au décours immédiat de l'examen, selon la difficulté de la procédure et l'expertise de l'endoscopiste. Dans l'endobrachyœsophage, trois études randomisées et contrôlées ont démontré que l'endomicroscopie permettait d'augmenter significativement le nombre de zones en dysplasie de haut grade par rapport à l'endoscopie standard (de l'ordre de x2 à x3) et de diminuer le nombre de biopsies réalisées [20-22]. Le biais majeur de ces études est qu'elles ont été réalisées dans des centres experts, sur des populations de patients enrichies en proportion d'endobrachyœsophages dysplasiques, et l'apport de l'endomicroscopie en dehors de ces centres experts reste donc à démontrer. Dans les MICI, deux études randomisées ont évalué l'apport de cette technique en complément de la chromoendoscopie [13,23]. Cette technique permettait de réduire le nombre de biopsies sur les lésions suspectes. Néanmoins l'ensemble de la muqueuse colique ne peut être analysée par ce procédé qui demande des opérateurs expérimentés et du temps [24].

Conclusion

Les protocoles biopsiques sont caractérisés par leur très faible rentabilité diagnostique et la faible compliance des gastroentérologues au suivi des recommandations concernant la

réalisation de biopsies quadrantiques étagées, qu'il s'agisse de l'endobranchyoesophage ou des MICI. À l'heure où les progrès optiques permettent de détecter de mieux en mieux de minimes anomalies architecturales muqueuses, voire cellulaires, il est permis d'espérer que les gastroentérologues pourront se passer de tels protocoles pour se concentrer sur le ciblage de quelques biopsies ayant une forte probabilité de confirmer et de grader la dysplasie. Il n'est en revanche pas envisageable de se substituer, à court ou moyen terme, à l'histologie qui reste le gold standard pour le diagnostic de dysplasie dans l'endobranchyoesophage ou les MICI, qui est un diagnostic difficile et requiert une véritable expertise anatomopathologique.

Liens d'intérêts : Emmanuel Coron a été consultant pour Mauna Kea Technologies, France. Patrick Faure n'a pas de liens d'intérêts.

Références

- Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:639–45.
- Mathy C, Schneider K, Chen YY, Varma M, Terdiman JP, Mahadevan U. Gross versus microscopic pancolitis and the occurrence of neoplasia in ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2003;9:351–5.
- Ekbom A, Helmick C, Zack M, Adami Ho. Increased risk of large-bowel cancer in Crohn's disease with colonic involvement. *Lancet* 1990;336:357–9.
- Jess T, Gamborg M, Matzen P, Munkholm P, Sørensen TI. Increased risk of intestinal cancer in Crohn's disease: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2724–9.
- Jess T, Loftus EV Jr, Velayos FS, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Smyrk TC, et al. Risk of intestinal cancer in inflammatory bowel disease: a population-based study from Olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 2006;130:1039–46.
- Annese V, Daperno M, Rutter MD, Amiot A, Bossuyt P, East J et al. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J Crohn's Colitis* 2013;7:982–1018.
- Vuitton L, Gonzalez F, Koch S. Surveillance endoscopique de la dysplasie dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Acta Endoscopica* 2013;43:207–13.
- Subramanian V, Ramappa V, Telakis E, Mannath J, Jawhari AU, Hawkey CJ, et al. comparison of high definition with standard white light endoscopy for detection of dysplastic lesions during surveillance colonoscopy in patients with colonic inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:350–5.
- Rutter MD, Saunders BP, Wilkinson KH, Kamm MA, Williams CB, Forbes A. Most dysplasia in ulcerative colitis is visible at colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2004;60:334–9.
- Kiesslich R, Fritsch J, Holtmann M, Koehler HH, Stolte M, Kanzler S, et al. Methylene blue-aided chromoendoscopy for the detection of intraepithelial neoplasia and colon cancer in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2003;124:880–8.
- Dekker E, Van den Broek FJ, Reitsma JB, Hardwick JC, Offerhaus GJ, Van Deventer J, et al. Narrow-band imaging compared with conventional colonoscopy for the detection of dysplasia in patients with longstanding ulcerative colitis. *Endoscopy* 2007;39:216–21.
- Awais D, Siegel CA, Higgins PD. Modelling dysplasia detection in ulcerative colitis: clinical implications of surveillance intensity. *Gut* 2009;58:1498–503.
- Gunther U, Kusch D, Heller F, Burgel N, Leonhardt S, Daum S, et al. Surveillance colonoscopy in patients with inflammatory bowel disease: comparison of random biopsy vs. targeted biopsy protocols. *Int J Colorectal Dis* 2011;26:667–72.
- Wu L, Li P, Wu J, Cao Y, Gao F. The diagnostic accuracy of chromoendoscopy for dysplasia in ulcerative colitis: meta-analysis of six randomized controlled trials. *Colorectal Dis* 2012;14:416–20.
- Van den Broek FJ, Stokkers PC, Reitsma JB, Boltjes RP, Ponsioen CY, Fockens P, et al. Random biopsies taken during colonoscopic surveillance of patients with longstanding ulcerative colitis: low yield and absence of clinical consequences. *Am J Gastroenterol* 2014;109:715–22.
- Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Review article: newer optical and digital chromoendoscopy techniques vs. dye-based chromoendoscopy for diagnosis and surveillance in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;38:1198–208.
- Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohn's Colitis* 2014;8:261–9.
- Neumann H, Fujishiro M, Wilcox CM, Mönkemüller K. Present and future perspectives of virtual chromoendoscopy with i-scan and optical enhancement technology. *Dig Endosc* 2014;26(Suppl 1):43–51.
- Efthymiou M, Allen PB, Taylor AC, Desmond PV, Jayasakera C, De Cruz P, et al. Chromoendoscopy versus narrow band imaging for colonic surveillance in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:2132–8.
- 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. *Gastrointest Endosc* 2009;70:645–54.
- Sharma P, Meining A, Coron E, Lightdale CJ, Wolfsen HC, Bansal A, et al. Real-time increased detection of neoplastic tissue in Barrett's esophagus with probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE): Final results of a multicenter prospective international randomized controlled trial. *Gastrointest Endosc* 2011;74:465–72.
- Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. Confocal endomicroscopy for Barrett's esophagus or confocal endomicroscopy for Barrett's esophagus (CEBE) trial group. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc* 2014;79:211–21.
- Kiesslich R, Goetz M, Lammersdorf K, Schneider C, Burg J, Stolte M, et al. Chromoscopy-guided endomicroscopy increases the diagnostic yield of intraepithelial neoplasia in ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2007;132:874–82.
- Teubner D, Kiesslich R, Matsumoto T, Rey JW, Hoffman A. Beyond Standard Image-enhanced Endoscopy Confocal Endomicroscopy. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2014;24:427–34.