

Dysplasie du tube digestif : définitions et difficultés de diagnostic

Dysplasia of the Digestive Tract: Definition and Diagnostic Difficulties

J.-F. Flejou

© Lavoisier SAS 2017

Résumé La dysplasie est le terme qui désigne les lésions précancéreuses digestives, quels que soient l'étage du tube digestif et le type d'épithélium intéressés. Définie par l'OMS comme une lésion néoplasique certaine strictement limitée à l'épithélium, on peut considérer qu'elle est synonyme du terme de néoplasie intraépithéliale, largement employé dans d'autres organes, notamment la sphère génitale. Différentes classifications de la dysplasie se sont succédées, mais les classifications actuelles (classification de Vienne, classification de l'OMS) comprennent deux grades de sévérité croissante (bas grade et haut grade). Les pathologistes décrivent en outre des sous-types histologiques de dysplasie, plus ou moins fréquents selon l'étage du tube digestif, mais qui n'impactent que peu la prise en charge des patients. Le diagnostic de dysplasie peut être difficile. En plus de la coloration standard des biopsies, l'immunomarquage de la protéine p53 et de la protéine p16 peut aider à diagnostiquer et à classer une lésion dysplasique du tube digestif.

Mots clés Dysplasie · Tube digestif · Diagnostic · Cancer

Abstract Dysplasia is the term given to gastrointestinal precancerous lesions, irrespective of the stage of the gastrointestinal tract and the type of epithelium involved. Defined by the WHO as a clear neoplastic lesion, strictly limited to the epithelium, it may be regarded as synonymous with the term intra-epithelial neoplasm, which is widely used in other organs, particularly the genitals. Different dysplasia classifications have been used in the past, but the current ones (Vienna classification and WHO classification) include two grades of increasing severity (low grade and high grade). Furthermore, pathologists describe histological sub-types of dysplasia, which are more or less common depending on the position in the gastrointestinal tract, but which have only a limited impact on patient treatment. The diagnosis of dysplasia may be difficult. In addition to the standard stain-

ing of biopsies, immunomarking of the p53 protein and the p16 protein may help diagnose and classify a dysplastic lesion in the gastrointestinal tract.

Keywords Dysplasia · Gastrointestinal tract · Diagnosis · Cancer

Introduction

Le terme de dysplasie s'est imposé dans la pratique de l'anatomie pathologique digestive pour désigner l'ensemble des lésions précancéreuses du tube digestif. Même si au plan étymologique il s'agit en fait d'un terme vague, moins précis que celui de néoplasie intraépithéliale, utilisé dans d'autres organes, il est maintenant consacré par l'usage, par les pathologistes qui ont à le diagnostiquer et par les gastroentérologues endoscopistes qui ont à déterminer la prise en charge des patients chez qui ce diagnostic est porté.

Les principaux problèmes posés aux pathologistes par la dysplasie du tube digestif sont de deux ordres :

- la connaissance, la compréhension et la bonne utilisation des définitions et classifications, qui ont beaucoup évolué et varient parfois selon le niveau du tube digestif où elles se développent ;
- la difficulté diagnostique, plus importante à certains stades de l'histoire naturelle et dans certaines localisations.

Position de l'OMS

Pour la première fois depuis que la classification de l'OMS des tumeurs digestives existe, le fascicule la présentant comprend un chapitre consacré aux lésions précancéreuses du système digestif [1]. Ce chapitre, bien qu'écrit par 15 auteurs, ne fait que trois pages. Il se limite donc à un rapide historique de ces lésions, à un catalogue listant les différentes formes de dysplasie observées dans le tube digestif en fonction de leur localisation, et aux définitions des principaux termes. Cette

J.-F. Flejou (✉)

Service d'anatomie pathologique, hôpital Saint-Antoine,
184, rue du Faubourg-Saint-Antoine, F-75012 Paris, France
e-mail : jean-francois.flejou@aphp.fr

brièveté illustre la difficulté que les auteurs ont eue à aboutir à un consensus allant dans les détails de chaque stade et de chaque localisation. On peut donc, en apparence, être un peu déçu par ce texte, mais un élément important et positif est que les 15 auteurs représentent dix nationalités, dont plusieurs pathologistes japonais. On peut donc espérer que cette classification consensuelle constituera une étape supplémentaire vers l'unification des concepts et des classifications entre pathologistes occidentaux et asiatiques, dont la classification de Vienne avait été l'étape initiale importante.

Définition de la dysplasie

La définition maintenant traditionnelle de la dysplasie du tube digestif est celle proposée par Riddell et al. d'un épithélium néoplasique de façon non équivoque (certaine), sans signe d'invasion de la lamina propria ou de la sous-muqueuse [2]. Il s'agit d'un diagnostic morphologique fait lors de l'examen microscopique de prélèvements histologiques, devant l'association de modifications cytologiques et architecturales. Les anomalies morphologiques sont la conséquence d'altérations génétiques présentes dans les cellules néoplasiques, dont l'aspect varie d'un cas à l'autre, et d'un étage du tube digestif à l'autre. Cette définition, qui fait reconnaître un concept biologique (néoplasie) par des critères diagnostiques purement morphologiques, pose naturellement un certain nombre de difficultés. Il est notamment maintenant bien établi que certaines lésions précancéreuses ne s'accompagnent pas de modifications morphologiques du type de celles qu'on observe dans la dysplasie. Le meilleur exemple de cette situation est le « polype — adénome sessile festonné », lésion fréquente du côlon droit, bien que de description récente, et qui peut évoluer vers un cancer. Pendant la majeure partie de son histoire naturelle, cette lésion, alors qu'elle comporte déjà des anomalies génétiques (mutation de BRAF...) et/ou épigénétiques (hyperméthylation) qui sont les mêmes que dans les cancers, ne présente aucun des critères histologiques classiques d'une dysplasie [3].

Néoplasie intraépithéliale

À cause de l'ambiguïté créée par l'utilisation du terme dysplasie pour des lésions qui ne comportent pas de modifications morphologiques cellulaires du type « dysplasique », de nombreux auteurs préfèrent l'emploi du terme de néoplasie intraépithéliale pour désigner ces lésions. Ce terme, déjà largement utilisé dans d'autres organes, notamment la sphère génitale et gynécologique, repose sur un concept biologique et non morphologique, et est donc plus facile à employer pour des lésions précancéreuses, mais non « dysplasiques », telles que les adénomes — polypes sessiles festonnés [1].

Classifications de la dysplasie

Il est admis que le risque de survenue d'une lésion invasive est corrélé au degré de sévérité des lésions dysplasiques. Il est donc important d'apprécier cette sévérité et de l'exprimer dans une classification simple, consensuelle et reproductible. Une classification idéale devrait en outre pouvoir être utilisée à tous les étages du tube digestif et pour tous les types de muqueuse, ce qui n'est pas encore le cas.

Pour les muqueuses glandulaires, un consensus s'est dégagé pour passer d'une classification en trois catégories ou grades (léger, moyen, sévère) à une classification en deux grades (bas grade, haut grade), plus simple et qui évite le recours trop fréquent au grade intermédiaire, confortable pour le pathologiste mais pas pour le clinicien. Cette classification en deux grades est à la base de la classification de Riddell et al. [2], qui est elle-même à la base de la classification de Vienne [4,5], qui s'applique à l'ensemble des lésions néoplasiques glandulaires du tube digestif (Tableau 1). Un élément important de cette classification est l'existence de la catégorie « indéfinie pour la dysplasie », catégorie 2 de la classification de Vienne, cadre d'attente utilisé quand il est impossible de différencier des lésions régénératives de véritables lésions dysplasiques, ou quand la qualité du matériel ne permet pas de trancher.

Dans les muqueuses malpighiennes, l'habitude reste, en particulier dans l'œsophage, de classer les lésions en trois catégories, léger, moyen-moderé, sévère (ou néoplasie intraépithéliale de grade 1/2/3). Il est cependant admis que si une équivalence doit être trouvée avec un système en deux grades, la catégorie modérée doit être rangée dans les lésions de haut grade, comme dans la sphère génitale. C'est aussi le cas pour les lésions anales, comme recommandé par le système LAST, qui recommande l'emploi de la terminologie HSIL–LSIL (*high grade–low grade squamous intraepithelial lesion*) pour l'ensemble des lésions préneoplasiques de la sphère anogénitale, dont les mécanismes de cancérogénèse

Tableau 1 Classification de Vienne des dysplasies du tube digestif [4,5]

Catégorie 1 : absence de néoplasie/dysplasie
Catégorie 2 : indéfini pour la néoplasie/dysplasie (peut être néoplasique/dysplasique)
Catégorie 3 : néoplasie non invasive de bas grade (adénome/dysplasie de bas grade)
Catégorie 4 : néoplasie intramuqueuse de haut grade :
4.1 : dysplasie/adénome de haut grade
4.2 : carcinome non invasif (carcinome in situ)
4.3 : suspicion de carcinome invasif
4.4 : carcinome intramuqueux
Catégorie 5 : carcinome envahissant la sous-muqueuse

sont les mêmes, liés dans la très grande majorité des cas à des HPV oncogènes [6].

En plus de ces classifications en grades selon la sévérité, qui sont les plus importantes pour les cliniciens, car elles déterminent les options thérapeutiques et de surveillance, existent des classifications purement histologiques, qui décrivent plusieurs types de dysplasie selon l'étage du tube digestif et l'aspect des cellules proliférantes (type intestinal, foveolaire, pylorique, festonné...). Ces types histologiques, s'ils sont importants à connaître par les pathologistes qui ont à les diagnostiquer, n'impactent pas directement la prise en charge des patients.

Difficultés diagnostiques

En pathologie digestive, le diagnostic de dysplasie est réputé comme pouvant être difficile. Cette difficulté varie selon la présentation de la lésion dysplasique. Dans les formes polypoïdes, qui répondent le plus souvent à des adénomes, et qui sont par définition dysplasiques, il est souvent facile d'affirmer une dysplasie de bas grade, qui est de loin la plus fréquente. Le diagnostic est plus difficile dans les lésions planes, souvent développées sur des muqueuses inflammatoires et remaniées, qu'il s'agisse d'une muqueuse métaplasique de Barrett dans l'œsophage, d'une muqueuse gastrique présentant une gastrite chronique atrophique ou de la muqueuse colique d'un patient atteint de MICI.

C'est en particulier aux deux extrêmes du spectre des lésions dysplasiques que se posent les problèmes les plus difficiles : distinguer une dysplasie de bas grade de phénomènes de régénération et distinguer une dysplasie de haut grade — carcinome in situ d'un carcinome invasif.

Même si de très nombreux travaux ont cherché à mettre en évidence des marqueurs microscopiques complémentaires améliorant le diagnostic de dysplasie, il n'y a en pratique que deux marqueurs, dont l'intérêt est démontré en complément de l'étude morphologique standard pour diagnostiquer une dysplasie. Il s'agit, pour les muqueuses glandulaires et éventuellement les muqueuses malpighiennes, de la protéine p53, dont les anomalies d'expression (hyperexpression ou éventuellement perte complète d'expression) sont très fréquentes dans la dysplasie de l'œsophage de Barrett et les dysplasies intestinales sur MICI, et, pour la muqueuse malpighienne anale, de l'expression de la protéine p16, quasi constante dans les lésions de néoplasie intraépithéliale de haut grade (HSIL) liées à une infection par des HPV oncogènes [7,8]. Ces marqueurs, qui n'ont de valeur que positifs, sont une aide importante pour affirmer la dysplasie et la distinguer de lésions réactionnelles. Ils n'ont par contre pas d'intérêt pour différencier la dysplasie de haut grade d'un cancer invasif, qui repose uniquement sur l'étude histologique.

Ce court article ne pouvait pas aborder en détail les autres méthodes diagnostiques des lésions précancéreuses du tube

digestif. Mais ces méthodes, qu'il s'agisse d'une amélioration des techniques endoscopiques (zoom, chromoendoscopie à l'aide de colorants ou virtuelle...) ou de l'emploi d'autres techniques (spectroscopie Raman, microscopie confocale...), vont modifier dans les années à venir les pratiques dans ce domaine, sans supprimer le besoin d'une preuve histologique avant de décider des traitements qui peuvent être lourds chez ces patients.

Liens d'intérêts : L'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

Pour la pratique, on retiendra

- Dysplasie est le terme employé dans le tube digestif pour désigner les lésions précancéreuses. Il est synonyme de celui de néoplasie intraépithéliale, très employé dans d'autres organes.
- La classification recommandée des lésions dysplasiques est la classification de Riddell et al., intégrée dans la classification plus globale de Vienne, et qui distingue la dysplasie de bas grade et la dysplasie de haut grade.
- La dysplasie peut être de diagnostic difficile, ce qui, compte tenu des conséquences thérapeutiques parfois importantes, a fait recommander par certaines sociétés savantes la confirmation de ce diagnostic par une double lecture.
- Parmi les nombreux marqueurs qui ont été proposés en complément de la coloration standard des biopsies, seul le marquage immunohistochimique des protéines p53 et p16 est une aide au diagnostic.

Références

1. Odze RD, Riddell RH, Bosman FT, et al. Premalignant lesions of the digestive system. In: Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, Theise ND, editors. WHO classification of tumours of digestive system. Lyon: IARC; 2010: pp 10–2
2. Riddell RH, Goldman H, Ransohoff DF, et al. Dysplasia in inflammatory bowel disease: standardized classification with provisional clinical applications. *Hum Pathol* 1983;14:931–66
3. O'Brien MJ, Zhao Q, Yang S. Colorectal serrated pathway cancers and precursors. *Histopathology* 2015;66:49–65
4. Schlemper RJ, Riddell RH, Kato Y, et al. The Vienna classification of gastrointestinal epithelial neoplasia. *Gut* 2000;47:251–5
5. Dixon MF. Gastrointestinal epithelial neoplasia: Vienna revisited. *Gut* 2002;51:130–1
6. Darragh TM, Colgan TJ, Cox JT, et al. The lower anogenital squamous terminology standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Arch Pathol Lab Med* 2012;136:1266–97
7. Panarelli NC, Yantiss R. Do ancillary studies aid detection and classification of Barrett esophagus? *Am J Surg Pathol* 2016;40:e83–e93
8. Fléjou JF. An update on anal neoplasia. *Histopathology* 2015;66: 147–60