

OESOPHAGE DE BARRETT : MISE AU POINT

M. DELFORGE (1), O. PLOMTEUX (2), V. DELFOSSE (3), F. FONTAINE (2), E. LOUIS (4) POUR LA SOCIÉTÉ LIÉGEOISE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE

RÉSUMÉ : L'œsophage de Barrett (BE) est un segment d'épithélium tapissé d'une muqueuse cylindrique dans le bas œsophage, au-dessus de la jonction oeso-gastrique (JOG). Pour un diagnostic précis, il est donc important de localiser la JOG à l'endoscopie; le sommet des plis gastriques pourrait être le repère anatomique. Un autre élément important du diagnostic de l'œsophage de Barrett est la métaplasie intestinale. Parmi les causes de cette métaplasie, le reflux acide joue un rôle prépondérant, mais il devient de plus en plus évident qu'il existe d'autres facteurs. Comme le BE prédispose à la cancérisation, il est primordial de dépister une dysplasie et de définir son stade. Des programmes de surveillance endoscopique sont proposés. Le but est de dépister toute dysplasie sévère ou adénocarcinome débutant afin de proposer l'oesophagectomie précoce ou des traitements endoscopiques de destruction ou de résection pour les patients à risque.

BARRETT'S OESOPHAGUS : AN OVERVIEW

SUMMARY : Barrett's oesophagus (BE) is a segment of columnar lined epithelium in the distal oesophagus, above the gastro-oesophageal junction. So it is important to localize this junction endoscopically; the proximal margin of the gastric folds is the anatomic landmark. Another important feature of BE is the specialized intestinal metaplasia. In the aetiology of this condition, acid reflux is a primary event but there is evidence that other factors are causal. As BE is a well known premalignant condition, detection of dysplastic epithelium and its severity is the crucial element. Practical guidelines are presented for endoscopic surveillance program. The purpose is the early detection of high grade dysplasia and carcinoma to advise oesophagectomy or endoscopic ablation therapy for patients unfit to undergo surgery.

KEYWORDS : Barrett's oesophagus - Gastro-oesophageal junction - Intestinal metaplasia - Endoscopic surveillance

INTRODUCTION

Décrit dans les années 1950, l'œsophage de Barrett n'a cessé d'être l'objet de recherches cliniques et fondamentales. L'intérêt porté à cette lésion particulière du reflux gastro-oesophagien est essentiellement lié à son risque de cancérisation. Cet intérêt s'est trouvé renforcé ces dernières années par l'augmentation de fréquence, dans les pays développés, de l'adénocarcinome de l'œsophage et du cardia. Cette fréquence a d'ailleurs dépassé celle du cancer épidermoïde de l'œsophage (1) dont les facteurs de risque sont différents : tabac et alcool et non le reflux gastro-oesophagien.

Des travaux récents ont apporté des données nouvelles sur la définition même du Barrett ainsi que sur son diagnostic, le risque de cancérisation, la surveillance et le traitement spécifique. Ces données nouvelles sont importantes à connaître pour la prise en charge optimale de cette pathologie fréquente.

Le but de cette mise au point est de passer en revue différents aspects récents de l'œsophage de Barrett.

DÉFINITION DU BARRETT

Complication de certains reflux gastro-oesophagiens, l'œsophage de Barrett se définit

actuellement comme étant le remplacement de la muqueuse squameuse de l'œsophage distal par un épithélium de type intestinal avec des cellules en gobelet (caliciformes) sans spécificité de son étendue (2, 3).

Initialement, l'anomalie observée par le chirurgien Norman Barrett était le type cylindrique de la muqueuse du bas œsophage et on portait le diagnostic de Barrett lorsque cette métaplasie gastrique s'étendait au moins sur 3 cm (4, 5).

PRÉCISION ANATOMO-HISTOLOGIQUE DE LA JONCTION ŒSO-GASTRIQUE

Cette région est la source de pathologies différentes, de cause et d'évolution probablement différentes.

Comme l'endoscopie est la technique d'exploration la plus utilisée, il est important de s'entendre sur les termes employés pour définir les différents aspects observés. Pour parler d'une métaplasie de l'œsophage distal, il faut que l'endoscopie puisse situer précisément la fin de l'œsophage et le début de l'estomac, c'est-à-dire la jonction oeso-gastrique (6, 7).

Les données de la littérature ne sont pas toujours claires mais elles tendent à aboutir à des définitions plus précises (fig. 1) :

- la ligne Z ou jonction des muqueuses squamo-cylindriques (LZ)

C'est une définition endoscopique. La LZ est aisément reconnaissable et correspond à la jonction d'une muqueuse oesophagienne de couleur rose ou blanchâtre avec une muqueuse sous-jacente plus rouge. C'est la transition d'un épi-

(1) Maître de Stages, Service de Gastro-entérologie, Les Cliniques Saint Joseph, Liège.

(2) Gastro-entérologue, Service de Gastro-entérologie, Les Cliniques Saint Joseph, Liège.

(3) Etudiante 4^{ème} doctorat.

(4) Chercheur qualifié FNRS, Chef de Clinique adjoint, Gastro-entérologie (Pr. J. Belaiche), CHU Liège.

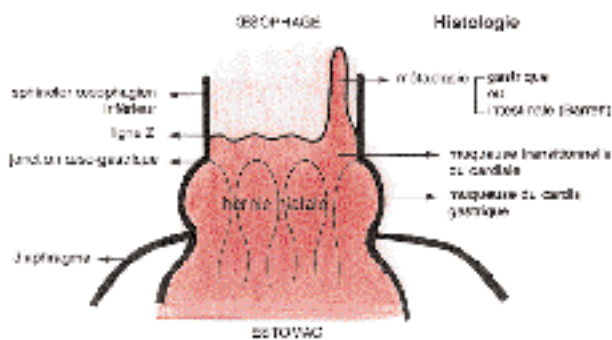


Fig. 1. Hernie hiatale; schéma de la jonction œso-gastrique.

thélium pavimenteux stratifié de protection avec une muqueuse sécrétoire, riche en glandes dont la nature est à préciser par l'histologie.

- la jonction œso-gastrique (JOG)

Elle correspond à la jonction de deux organes dont la muqueuse et la musculature sont différentes (7). En endoscopie, elle est plus difficile à préciser, mais la plupart des auteurs la situent au sommet des plis gastriques à l'exsufflation. Souvent, elle coïncide avec la LZ, mais sa muqueuse, plus rouge que celle de l'œsophage, peut s'étendre sur quelques millimètres, voire plus d'un centimètre, nécessitant alors une confirmation histologique de nature; il s'agit d'une muqueuse cylindrique, plate, appelée muqueuse cardiaque ou parfois muqueuse transitionnelle si elle contient quelques cellules pariétales (8).

- le cardia gastrique

C'est la zone la plus proximale de l'estomac, située normalement sous le diaphragme et correspondant à l'élargissement de la lumière avec une muqueuse et une musculature de type gastrique. Pour la plupart des auteurs, l'histologie du cardia gastrique est obtenue par des biopsies réalisées 1 à 3 cm plus bas que le sommet des plis gastriques à l'exsufflation.

DIAGNOSTIC

Le diagnostic de l'œsophage de Barrett est basé sur l'endoscopie (fig. 2) et l'analyse histologique des biopsies.

Habituellement, l'examen est demandé pour des symptômes de reflux gastro-œsophagien et nous verrons plus loin l'importance de la fréquence et de l'ancienneté du reflux dans l'incidence de l'œsophage de Barrett.

Le diagnostic nécessite la reconnaissance de la jonction œso-gastrique (JOG) et la jonction des muqueuses squamo-cylindriques (LZ).

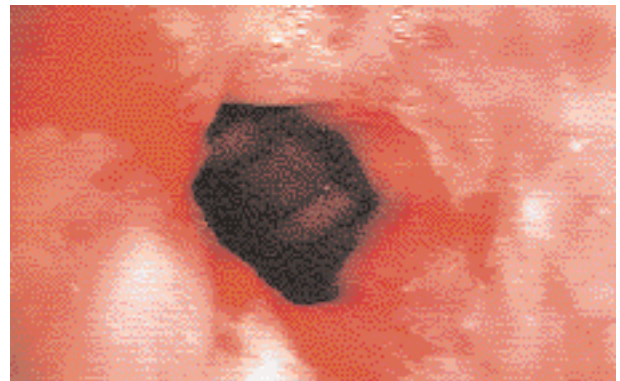


Fig. 2. Œsophage de Barrett; aspect endoscopique

Si elles ne coïncident pas, le diagnostic de Barrett sera évoqué et devra être confirmé histologiquement.

La métaplasie intestinale de l'œsophage (MI) peut se présenter sous différents aspects. Le Barrett long, reconnu depuis longtemps, est un long segment (plus de 3 cm) circonférentiel ou non de muqueuse plus rouge, sans plissement, remontant au dessus de la jonction œso-gastrique et déplaçant donc la ligne Z de plus de 3 cm vers le haut. L'aspect endoscopique est assez typique et correspond à une métaplasie intestinale au moins focale (MI) à l'analyse histologique dans 100 % des cas (9).

Par contre, on observe plus souvent un aspect où la ligne Z est légèrement remontée par rapport à la JOG (moins de 2 cm) ou encore à un aspect où les jonctions JOG et LZ coïncident mais la ligne Z est irrégulière, excentrique avec des languettes de muqueuse plus rouge déplaçant localement la ligne Z. Comme la métaplasie intestinale de l'œsophage et la muqueuse transitionnelle de la jonction œso-gastrique ont le même aspect, la même coloration à l'endoscopie, il faut une histologie. Les biopsies de cette muqueuse montrent statistiquement une MI dans plus ou moins 50 % des cas; ce sont des *Barrett courts*, souvent en mosaïque dans lesquels la MI ne représente qu'un des types histologiques. L'origine de la MI est difficile à déterminer, mais importante pour l'évolution : s'agit-il d'une transformation de la muqueuse de l'œsophage, de la muqueuse transitionnelle ou du cardia gastrique. Il persiste une controverse à ce sujet (10, 11). Un article récent (12) décrit l'expression des cytokératines (CK) 7 et 20 détectées par immunohistochimie sur des biopsies de Barrett longs confirmés, de Barrett courts probables et de MI du cardia gastrique. Avec un pattern CK7/20 spécifique du Barrett, cette analyse pourrait différencier les MI d'origine œsophagienne et gastrique en complément des colorations des

mucines dont la spécificité d'organe n'est pas suffisante (Bleu alcian pour les sialomucines des cellules en gobelet; PAS positif pour les mucines neutres gastriques, ...). Certains auteurs ont suggéré que la MI du bas oesophage pouvait constituer l'extension d'une MI du cardia gastrique ou même du fundus mais des études récentes ont montré que la MI du cardia gastrique n'est pas plus fréquente dans les Barrett que dans les groupes témoins (9, 13).

D'après la littérature, la métaplasie intestinale du cardia gastrique se rencontre dans 5 à 25 % de toutes les endoscopies (14, 15); la disparité des chiffres pourrait dépendre de la situation des biopsies (JOG ou 0,5 à 2 cm plus bas). En tout cas, la fréquence de cette métaplasie augmente avec l'âge et, contrairement au Barrett, elle n'a pas de prépondérance masculine, elle est sans rapport avec des symptômes de reflux gastro-oesophagien et elle ne semble pas constituer un risque de dégénérescence (16). Il s'agit d'une métaplasie intestinale de type complet (I) bien différenciée alors que le Barrett est de type incomplet (II et III) (6, 7). On observe dans ces cas une grande fréquence d'infection à *Helicobacter pylori* aux biopsies ou par sérologie (16). Le diagnostic de segment court de Barrett n'est donc pas facile. Il nécessite de multiples biopsies des régions sus-cardiales, cardiales et sous-cardiales et éventuellement le recours à des colorations ou techniques d'immunohistochimie. Le diagnostic différentiel avec la métaplasie intestinale du cardia est important puisque cette dernière ne nécessite pas de surveillance endoscopique.

Diagnostic de dysplasie et de dégénérescence (fig. 3 et 4)

La visualisation directe de la muqueuse ne permet pas de différencier une zone de métaplasie d'une zone de dysplasie. Il faut donc multiplier les biopsies d'autant plus que les zones de dysplasie peuvent être multifocales. Des protocoles ont été proposés pour détecter toute anomalie cellulaire avec la plus grande probabilité : biopsier toute anomalie muqueuse et, en outre, faire quatre prélèvements en quadrant à des intervalles de 2 cm, ou moins, sur toute la longueur du Barrett (17).

Afin de faciliter le diagnostic différentiel entre un état inflammatoire et dysplasique, il est souhaitable de refaire des biopsies lorsque l'œsophagite liée au reflux a été améliorée par traitement (par exemple quelques semaines d'IPP).

Pour orienter les biopsies sur les zones de métaplasie et de dysplasie, on peut employer des colorants vitaux mais la durée de l'examen

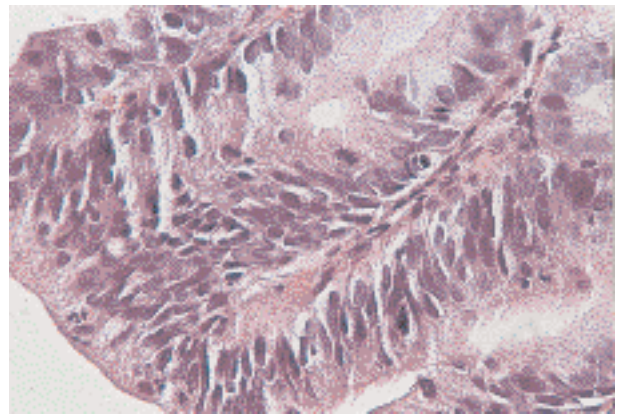


Fig. 3. Barrett et dysplasie sévère.

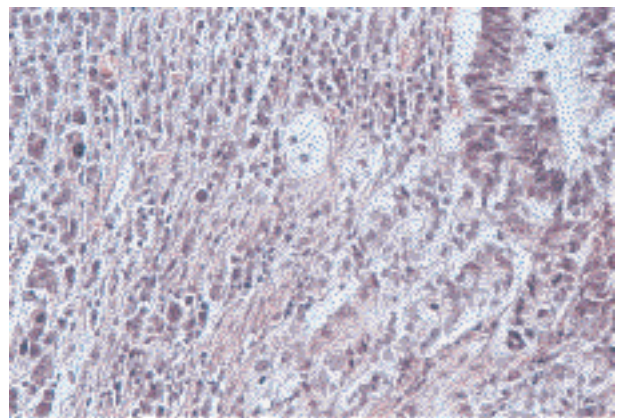


Fig. 4. Barrett et adénocarcinome (Service d'Anatomopathologie, Dr F. Abraham).

endoscopique est allongée. L'application en spray de bleu de méthylène ou d'acide acétique colore électivement les zones de métaplasie intestinale et de dysplasie (18). Des nouvelles techniques d'imagerie par endoscopie sont en cours d'évaluation (agrandissement de l'image de la muqueuse, technique de fluorescence, de spectroscopie, microscopie du réseau vasculaire, ...) (6, 19, 20).

Le cancer débutant peut être suspecté devant des lésions en plage irrégulières présentant une ou plusieurs ulcérations ou les petites lésions polypeuses. A un stade plus avancé, les lésions infiltrantes bourgeonnantes ulcérées ne peuvent être distinguées d'un carcinome épidermoïde. Toutefois, le Barrett cancérisé concerne essentiellement le tiers inférieur de l'œsophage alors que les cancers épidermoïdes touchent plus volontiers les tiers supérieur et moyen. Dans le bas de l'œsophage, il sera difficile de distinguer un Barrett cancérisé de l'extension oesophagienne d'un cancer gastrique de la région cardiale.

L'échoendoscopie est très performante pour les lésions superficielles (21, 22). Elle permet d'en évaluer la profondeur et l'éventuelle réséca-

bilité endoscopique par mucosectomie. Dans les lésions plus avancées, elle permet d'affiner le staging par l'évaluation de la profondeur de la lésion et par la recherche d'adénopathies suspectes. Dans certains cas, l'aspect échographique de ces adénopathies peut être complété par une cytoponction guidée par échoendoscopie (23).

INCIDENCE DU BARRETT

Il faut préciser qu'il n'y a jamais eu d'étude réelle d'incidence ou de prévalence et que les données dont on dispose proviennent de séries endoscopiques dont les indications sont variables. Ces éléments expliquent les fréquences variables et les incertitudes concernant le nombre de cas réels.

L'œsophage de Barrett long s'observe chez 1 à 3 % de tous les patients qui subissent une gastroscopie, mais les études qui recherchent les Barrett courts ajoutent une incidence de Barrett de 6 à 8 % (9, 13, 14, 24). Quand on sélectionne les patients subissant une endoscopie pour reflux œsophagien chronique, l'incidence peut atteindre 20 %. La prévalence du Barrett augmente avec l'âge pour atteindre un plateau vers 70 ans. Il y a une nette prépondérance du sexe masculin et de la race blanche (15). Il faut encore signaler que beaucoup de cas demeurent méconnus car ces patients peuvent rester asymptomatiques malgré un reflux gastro-œsophagien existant et d'autre part, un certain nombre de Barrett sont diagnostiqués par une première endoscopie avec déjà une transformation maligne (25).

ETIOLOGIE

Les théories actuelles tendent à attribuer une étiologie multifactorielle à la genèse du Barrett impliquant des facteurs environnementaux et génétiques.

Reflux gastro-duodéno-œsophagien

On pense qu'une agression de la muqueuse œsophagienne entraîne la production de cellules souches de MI. Mais, dans un article récent (26), Jankowski rappelle que le tissu originaire de cette métaplasie n'est pas encore établi. Trois théories sont avancées : soit, une métaplasie *de novo* de la muqueuse squameuse de l'œsophage, soit une métaplasie au niveau de la muqueuse transitionnelle cardiaque, soit une métaplasie à partir des collets glandulaires de la muqueuse œsophagienne. La naissance de cellules souches métaplasiques donne lieu à une expansion clonale contrôlée qui colonise assez rapidement la muqueuse avoisin-

nante. L'extension est déterminée par une balance entre les divisions et la mort des cellules. Dans la plupart des cas, l'agression de la muqueuse œsophagienne résulte d'un reflux.

Une relation directe a pu être établie entre la durée, la sévérité du reflux et la prévalence, ainsi que la longueur du Barrett à l'endoscopie (27). L'importance du reflux acide est mesurée notamment par le pourcentage de temps où le pH est en dessous de 4 à la pH-métrie de 24 heures (28). L'exposition à l'acidité est beaucoup plus fréquente dans les Barrett, que chez les autres refluxeurs mais on note aussi un pourcentage de temps plus important d'exposition à la bile (mesurée par Bilitec) (29, 30). On a donc constaté que les reflux gastriques et duodénaux sont le plus souvent concomitants et que les lésions œsophagiennes sont plus importantes quand les deux types de reflux sont associés. Ce phénomène semble présent dans la quasi-totalité des Barrett compliqués (31). Mais pour expliquer les lésions, le reflux acide est essentiel. Chez les gastrectomisés de type Billroth avec vagotomie, le reflux biliaire est important et les régurgitations fréquentes mais on n'observe pas de Barrett (32).

A pH acide, la trypsine pancréatique n'est plus active et les acides biliaires non conjugués précipitent. Mais à pH neutre, ils pourraient avoir un effet délétère. Il y a aussi le rôle possible de la pepsine et des acides biliaires conjugués (29).

En fonction des conditions locales, la réparation de l'épithélium peut entraîner la formation d'un épithélium spécialisé, plutôt résistant au milieu acide tel que l'épithélium mucipare gastrique ou plutôt résistant à la bile tel que l'épithélium intestinal. Une combinaison de ces deux types de reflux peut expliquer la disposition en mosaïque (gastrique et intestinale) des métaplasies œsophagiennes.

Certains auteurs pensent que l'agression chronique du bas œsophage par le reflux provoque d'abord une métaplasie gastrique qui, avec le temps, se transforme en métaplasie intestinale (24).

Rôle controversé de l'Helicobacter pylori

Helicobacter pylori est la cause principale de la maladie ulcéreuse gastro-duodénale et est impliqué dans certaines gastrites chroniques évoluant vers l'atrophie muqueuse, l'adénocarcinome de l'estomac et le lymphome gastrique de type MALT. Les indications et les suggestions d'éradication de l'*H. pylori* ont fait l'objet d'un deuxième consensus européen à Maastricht (33).

Concernant les rapports d'*H. pylori* avec le reflux gastro-oesophagien, il faut distinguer deux situations :

- la gastrite antrale à *H. pylori* associée à une hyperacidité gastrique et à l'ulcère duodénal.
- la gastrite fundique à *H. pylori*. Certaines études attribuent un rôle protecteur à *H. pylori* par rapport au reflux gastro-oesophagien chronique et ceci plus particulièrement dans les gastrites aiguës par *H. pylori* de souche Cag A + (34, 35). Celui-ci réduirait l'acidité gastrique par production d'une quantité élevée d'ammoniac et de substances inhibant la sécrétion. En traitant la gastrite active pour éviter l'évolution vers la gastrite atrophique, l'éradication de l'*H. pylori* rétablirait l'acidité et pourrait favoriser le reflux.

L'impact de ces deux formes de gastrite (ou de ces deux stades différents d'infection) de même que l'éradication d'*H. pylori* dans ces circonstances pourraient donc avoir des répercussions différentes.

Facteurs familiaux

L'oesophage de Barrett (BE) est une complication du reflux gastro-oesophagien (RGO), mais pourquoi se développe-t-il chez certains patients et pas chez d'autres ? Sjogren et Johnson (36) ont les premiers suggéré que le reflux pouvait être déterminé congénitalement, en partie. Des cas familiaux de Barrett ont été rapportés par Borrie et Goldwater en 1976 (37), puis par de nombreux autres auteurs (38-40). Un gène de prédisposition au RGO a été récemment localisé par Hu sur le chromosome 13 dans la région 13q14 en étudiant cinq familles présentant un RGO pédiatrique sévère se transmettant de façon autosomique dominant (41, 42). Ce gène n'est toutefois pas encore identifié.

EVOLUTION

Evolution moléculaire de la carcinogenèse oesophagienne

Une séquence métaplasie-dysplasie-adénocarcinome est maintenant acceptée pour le développement de l'adénocarcinome sur Barrett (43). Tout au long de cette séquence s'accumulent des altérations génétiques au niveau d'oncogènes (ras, myc, p16, bcl-2, c-erb2, ...), de gènes suppresseurs de tumeurs (p53, DCC, APC, Rb, ...) et de facteurs de croissance (TGFβ, EGF, ...). Il existe également fréquemment des anomalies des molécules d'adhésion cellulaire (par exemple E-cadhérine), des anomalies du cycle cellulaire et de la prolifération cellulaire, des

anomalies cytogénétiques ainsi que l'apparition d'une aneuploïdie.

L'ordre de ces événements commence depuis peu à être clarifié : la perte d'hétérozygotie des chromosomes 17p (p53) et 18q survient précocement, suggérant que ces pertes pourraient jouer un rôle dans la progression néoplasique, alors que la perte d'hétérozygotie du chromosome 5q (APC) semble plus tardive (44). L'ordre de ces pertes d'hétérozygotie est donc différent de la séquence adénome-cancer du cancer colo-rectal. Il ne s'agit pas de la seule différence entre ces deux séquences : la faible fréquence des mutations de Ki-ras dans le BE rend probablement compte de la rareté de l'aspect polypoïde de ce BE; enfin, le système de mésappariements des erreurs de réplication de l'ADN est moins souvent impliqué dans le BE que dans le cancer colo-rectal (5 % versus 15 %) (9).

Dysplasie dans le Barrett

La transformation du tissu normal en dysplasie puis en cancer est un processus moléculaire dont l'histologie n'est pas le témoin parfait. Un aspect de dysplasie légère n'est pas nécessairement un état pré-néoplasique et peut se voir dans des tissus en régénération comme réponse à une agression. La gradation de la dysplasie à l'histologie a une part subjective surtout dans les états de dysplasie légère (45).

Conséquence d'un processus moléculaire, la malignité est évidente à l'histologie quand un clone de cellules, ayant une prolifération et une différenciation anormales, envahit les tissus adjacents.

a) Histoire naturelle de la dysplasie du Barrett

L'évolution aux différents stades de cette pathologie est assez imprévisible d'un sujet à l'autre. Certains patients resteront toute leur vie au stade de dysplasie de bas grade, alors que d'autres évolueront inexorablement vers un adénocarcinome.

Des régressions apparentes ont été décrites souvent pour les dysplasies de bas grade, mais même pour des dysplasies de haut grade (46). On ne peut néanmoins pas exclure une erreur d'appréciation ou de protocole. Lorsque la dysplasie a atteint un haut grade, elle peut rester inchangée pendant des années. En fait, l'histoire naturelle de la dysplasie du Barrett n'est pas bien définie, notamment la fréquence avec laquelle la dysplasie sévère progresse vers le cancer et sa rapidité (47). Les résultats des études sont discordants : 59 % de cancérisation à 5 ans dans l'étude de Reid et coll. (48), 32 % en 8 ans dans celle de Buttar et coll. (49), mais seulement 16 % pour

une surveillance moyenne de 7,3 ans dans l'étude récente de Schnell et coll. (50).

Dans le cadre de la surveillance endoscopique des œsophages de Barrett, l'appréciation du risque de cancérisation des dysplasies sévères varie selon les études. L'une d'elles, poursuivie pendant quatre ans, découvre près de 50 % de transformation maligne (47), alors qu'une autre, publiée tout récemment, donne un chiffre de 15 % en l'espace de 7,5 ans (50). Cette différence résulte sans doute d'un classement histologique différent des patients au départ des études. Il est possible qu'une dysplasie de haut grade ait un pronostic moins péjoratif qu'on ne le pensait si on a exclu dès le départ, par des endoscopies et des biopsies répétées, une transformation maligne déjà installée.

b) Fréquence de la dysplasie et de l'adénocarcinome sur Barrett

Elle est variable selon les études, sans doute en fonction des patients ciblés, du nombre de biopsies et des interprétations histologiques (51). Par exemple, les études de Weston (24) et de Hirota (9) dénombrent respectivement dans les Barrett longs 37 % et 15 % de dysplasie légère, 10 et 15 % de cancérisation. Les incidences sont nettement moins importantes dans les Barrett courts (52).

Dans la littérature, on cite une incidence annuelle de cancérisation de 0,5 à 3 patients pour 100 Barrett; c'est le taux de 1 % par an qui est habituellement retenu, mais parfois critiqué (53). Ce type de cancer a vu son incidence augmenter de 10 % chaque année ces deux dernières décades, en rapport avec l'augmentation de l'incidence de l'œsophage de Barrett (25).

SURVEILLANCE ENDOSCOPIQUE ET DÉCISION THÉRAPEUTIQUE (TABLEAU I)

Tous les cas de métaplasie intestinale doivent être surveillés, même les Barrett courts (54, 55) et les Barrett qui ont subi une fundoplicature selon Nissen pour un reflux gastro-œsophagien résistant au traitement médical.

Le protocole de surveillance repose sur la séquence dysplasie - cancer et son histoire naturelle décrite antérieurement. Il est basé sur des réunions de consensus et l'avis de différents experts (56).

- Si les biopsies ne montrent pas de dysplasie, une endoscopie de contrôle avec biopsies est proposée tous les deux ans.

- Si la biopsie ne peut être interprétée, en fonction de l'état inflammatoire par exemple,

des biopsies de contrôle seront réalisées après deux mois de traitement par IPP afin de réduire l'œsophagite.

- Si une dysplasie légère est détectée, l'appréciation et l'interprétation histologique peuvent être difficiles et un second avis anatomopathologique sera demandé. La dysplasie légère confirmée sera contrôlée tous les 6 à 12 mois. Statistiquement, 13 % des cas évolueront défavorablement (57).

- Si le diagnostic histologique est celui de dysplasie sévère, une confirmation est également souhaitable et une deuxième endoscopie programmée sans délai avec biopsies multiples. A ce stade, l'attitude thérapeutique varie selon les experts. Si le patient est opérable, certains préconisent l'œsophagectomie d'emblée, car la dysplasie de haut grade est limitée à la muqueuse et la sous-muqueuse; mais le risque de cancer invasif est grand et dans ce cas, le pronostic après chirurgie devient très défavorable (58). D'autres experts préconisent aussi la chirurgie, mais en se basant sur la coexistence fréquente de foyers de néoplasie insoupçonnés dans les zones de dysplasie sévère (51). D'autres auteurs pratiquent d'emblée les traitements endoscopiques de destruction ou de résection, surtout chez les patients âgés.

- Si le diagnostic est celui d'un adénocarcinome avec un bilan d'extension favorable, l'œsophagectomie est recommandée si le risque opératoire est acceptable.

Marqueurs pronostiques

De nombreux marqueurs ont été étudiés afin d'essayer d'identifier un sous-groupe de patients à très haut risque qui justifierait une surveillance plus attentive.

La surexpression de la protéine p53, l'antigène Ki67, la surexpression de c-erbB-2, les pertes alléliques, les index de prolifération, l'accumulation de l'"acidic fibroblast growth factor" et l'expression de certains antigènes sanguins apparaissent prometteurs. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires avant leur application en routine dans la pratique clinique et pour définir leur rôle respectif dans les programmes de surveillance. A l'heure actuelle, la dysplasie reste le gold standard pour le risque néoplasique.

Parmi les marqueurs pronostiques éventuels utilisables en immunohistochimie, p53 et Ki67 sont les plus étudiés et les plus prometteurs. La protéine p53 joue un rôle central dans le contrôle de la réparation de l'ADN et le déclenchement éventuel de l'apoptose en réponse à une lésion

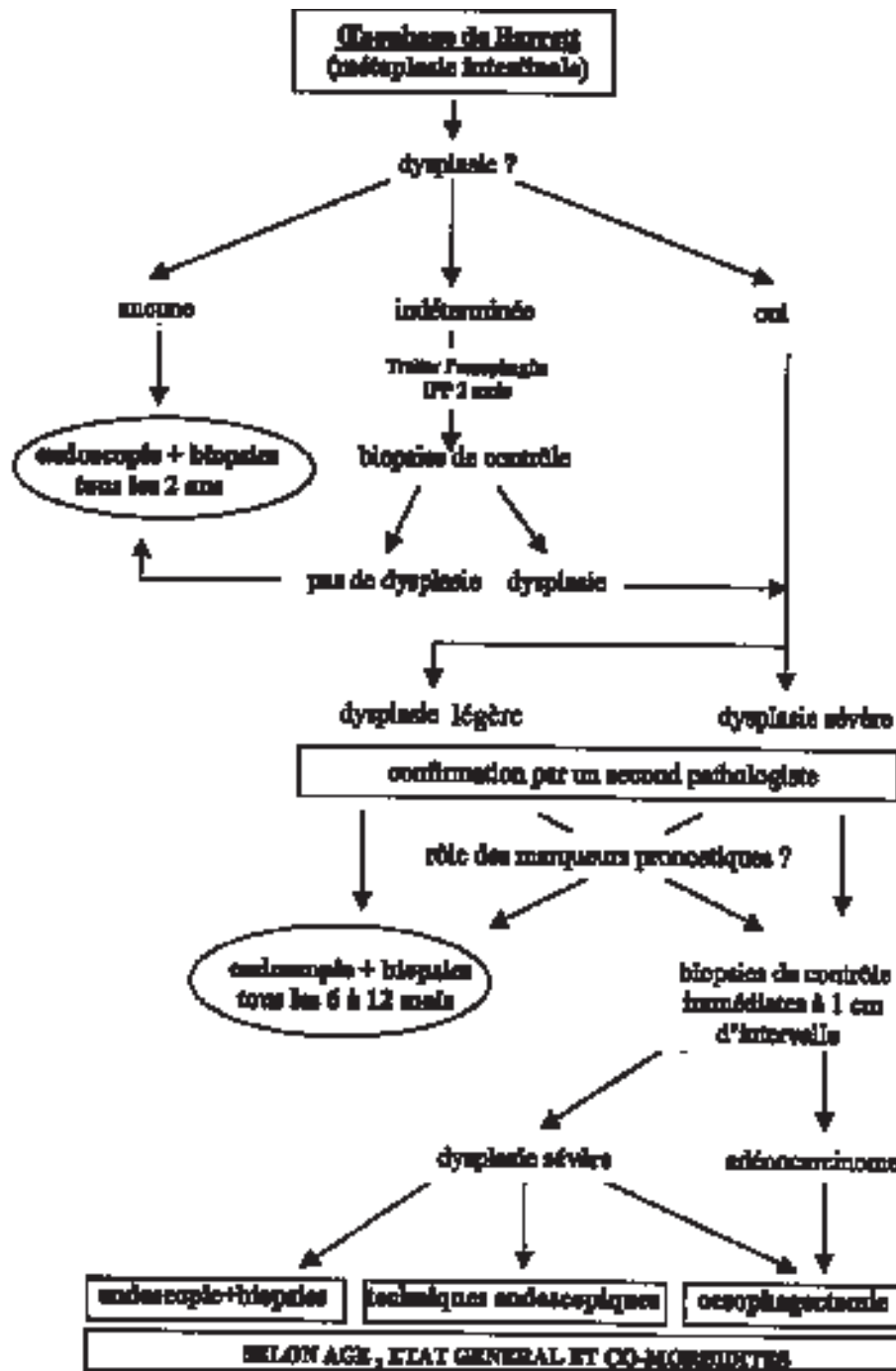


Tableau I. Surveillance endoscopique de l'œsophage de Barrett.

de l'ADN. La protéine p53 mutée a une demi-vie allongée et son accumulation peut être détectée en immuno-histochimie. Il semblerait que l'accumulation de p53 soit plus spécifique et ait une meilleure valeur prédictive positive du développement d'une dysplasie de haut grade ou d'un adénocarcinome qu'un diagnostic histologique de dysplasie de bas grade. De plus, les patients avec une dysplasie de faible grade et des biopsies positives pour p53 seraient plus enclins à développer une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome. Leur surveillance endosco-

pique devrait dès lors être plus intensive que pour les patients avec une dysplasie de bas grade et une absence de p53 (59, 60). Ki67, un antigène nucléaire qui est exprimé durant les phases prolifératives du cycle cellulaire, pourrait également être utile pour identifier les cas à haut risque de développer une dysplasie de haut grade ou un adénocarcinome (59).

Toutefois ces données n'ont pas été confirmées par toutes les études et leur intérêt reste à démontrer par des études prospectives, actuellement en cours, y compris dans nos services.

PRÉVENTION ET TRAITEMENTS

Prévention et traitement médical ou chirurgical du Barrett

Vu l'importance du reflux gastro-oesophagien dans la pathogénicité du Barrett, son traitement (médical ou chirurgical) est la mesure prioritaire de prévention. Les traitements inhibiteurs de la sécrétion acide, notamment les inhibiteurs de la pompe à proton, diminuent très nettement les épisodes de reflux acide et biliaire (31). On peut donc penser qu'ils diminuent le risque de formation de l'œsophage de Barrett. Il en va de même du traitement chirurgical du reflux.

Toutefois chez des patients ayant déjà développé une métaplasie de Barrett, ces traitements ne permettront pas de régression significative de celle-ci sur le plan clinique (61), même si des réductions de quelques millimètres ont été observées (62). Des données préliminaires intéressantes indiquent toutefois qu'il pourrait y avoir un effet de l'inhibition du reflux, notamment des IPP, sur la multiplication et la différenciation cellulaire et par conséquent sur certains mécanismes de cancérisation (63). L'impact de ces phénomènes sur les taux de cancérisation devrait toutefois être étudié avant de pouvoir préconiser le traitement systématique des Barrett constitués par chirurgie ou IPP.

Traitement endoscopique du Barrett

Différentes techniques endoscopiques d'ablation de la muqueuse de Barrett ont été testées : l'ablation par effet thermique, chimique ou mécanique. Les méthodes thermiques emploient l'électrocoagulation multipolaire (éventuellement avec plasma d'argon) et la photocoagulation par laser; les lasers Argon et KTP pénètrent le tissu de plus ou moins 1 mm alors que le laser YAG de 3 à 4 mm, ce qui entraîne un certain risque de perforation. En fonction de la longueur du Barrett, des séances multiples sont souvent nécessaires, couplées à des doses suffisantes d'IPP pour obtenir la régénération d'un épithélium squameux. Mais dans le suivi, l'ablation s'avère souvent incomplète : 31 % des cas dans la série d'Atwood (64), plus de 50 % des cas dans un relevé récent de la littérature (65). De plus, l'épithélium squameux régénéré peut masquer des glandes métaplasiques résiduelles en profondeur, susceptibles de cancérisation (66).

Tant que ces techniques n'ont pas démontré une diminution significative du risque de cancérisation, elles ne doivent pas être réalisées, sauf dans le contexte de protocoles d'études stricts.

Traitement chirurgical du Barrett cancérisé

Des progrès techniques récents permettent d'envisager le traitement purement endoscopique de certains Barrett cancérisés. Comme pour la résection chirurgicale limitée (48), il y a toutefois un risque de récurrence sur le segment restant. L'oesophagectomie est curative si le cancer est limité à la muqueuse. Le taux de mortalité opératoire se situe entre 5 et 10 % selon les séries (67), mais il y a une morbidité certaine péri opératoire et à long terme. On cite une survie à 5 ans de 80 % des patients opérés pour dysplasie de haut grade ou pour cancer *in situ* (68). En raison du caractère parfois multifocal ou extensif de la dysplasie, la résection chirurgicale ne doit pas se limiter au cancer, mais à tout l'épithélium de Barrett, sinon il y a un risque de récurrence de cancer (48).

Traitement endoscopique du Barrett cancérisé

Les dysplasies et les cancers qui n'envahissent pas la muscularis propria peuvent être traités de manière assez simple et efficace par mucoséctomie à l'anse diathermique (69). Certains estiment que les Barrett de plus de 2 centimètres de diamètre doivent plutôt être traités par thérapie photodynamique (70). Il s'agit d'injecter une drogue photosensibilisante (5-ALA, pro drogue convertie en protoporphyrine IX qui prédomine dans l'épithélium) qui s'accumule dans le tissu à traiter; après activation par laser, elle réagit avec l'oxygène environnant pour induire une nécrose tissulaire. Des progrès techniques récents permettent des traitements sur des longs segments. Si la destruction d'une dysplasie superficielle est efficace, l'élimination des cancers de plus de 2 cm d'épaisseur (mesurée à l'écho endoscopie) n'est pas toujours obtenue. Il y a probablement intérêt à combiner différentes modalités techniques, en associant par exemple les résections muqueuses endoscopiques à l'anse ou la radiothérapie (71). Jusqu'à preuve du contraire, ces traitements doivent probablement être réservés aux patients âgés avec des contre-indications chirurgicales (72).

CONCLUSIONS

Par rapport au cancer épidermoïde classique, l'adénocarcinome de l'œsophage est beaucoup plus fréquent ces 20 dernières années. On a constaté qu'il se développe le plus souvent sur un œsophage de Barrett, attribuable surtout à un reflux gastro-oesophagien chronique chez des patients sans doute prédisposés. Le premier traitement préventif est donc le contrôle efficace du reflux.

Si un long segment de Barrett est identifié aisément à l'endoscopie, le dépistage de courts segments est plus difficile. Il y a suspicion de Barrett quand la ligne Z (jonction des muqueuses) ne coïncide pas avec la jonction oeso-gastrique. En endoscopie, celle-ci correspond au sommet des plis gastriques à l'exsufflation de l'œsophage (sous le diaphragme dans les situations normales, au-dessus en cas de hernie hiatale). Il faut biopsier toute muqueuse d'aspect plus rouge en amont de cette jonction. A l'histologie, il peut s'agir d'une muqueuse gastrique ou cardiaque banale, mais dans 50 % des cas environ, on observera une métaplasie intestinale (Barrett court). Celle-ci fera l'objet de contrôles réguliers (tous les 2 ans), en multipliant les biopsies pour éliminer une dysplasie éventuelle.

Il n'y a pas de preuve actuellement que les IPP ou la chirurgie anti-reflux puisse traiter ou prévenir la dysplasie de l'œsophage de Barrett. En cas de dysplasie légère, un contrôle endoscopique tous les 6 à 12 mois est conseillé. En cas de dysplasie sévère, il est souhaitable d'obtenir une confirmation du pathologiste ou un second avis. Pour les patients jeunes ou plus âgés en bon état général, on conseillera pour ces dysplasies sévères l'oesophagectomie large. Pour les patients à haut risque, un simple suivi endoscopique et histologique peut être proposé; en cas de cancérisation, des traitements endoscopiques sont possibles et de plus en plus souvent appliqués, mais il sont toujours en cours d'évaluation (mucosectomie endoscopique, thérapie photodynamique, ...)

RÉFÉRENCES

- Levi F, Randimbison L, Lucchini F, et al.— Epidemiology of adenocarcinoma and squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Eur J Cancer Prev*, 2001, **10**, 91-6.
- Weinstein WM, Ippoliti AF.— The diagnosis of Barrett's esophagus: goblets, goblets, goblets. *Gastrointest Endosc*, 1996, **44**, 91-5.
- Haggitt R.— Barrett's oesophagus, dysplasia and adenocarcinoma. *Hum Pathol*, 1994, **25**, 982-93.
- Barrett N.— Chronic peptic ulcer of the oesophagus and "oesophagitis". *Br J Surg*, 1950, **38**, 175-182.
- Barrett N.— The lower oesophagus lined by columnar epithelium. *Surgery*, 1957, **41**, 881-894.
- Axon A, Lambert R, Robaszkiewicz M, et al.— The Second European Endoscopy Forum (Sintra, Portugal, 17-18 June 1999): twenty questions on the esophagogastric junction. *Endoscopy*, 2000, **32**, 411-8.
- Spechler SJ, Goyal RK.— The columnar-lined esophagus, intestinal metaplasia, and Norman Barrett. *Gastroenterology*, 1996, **110**, 614-21.
- McClave SA, Boyce HW, Jr., Gottfried MR.— Early diagnosis of columnar-lined esophagus: a new endoscopic diagnostic criterion. *Gastrointest Endosc*, 1987, **33**, 413-6.
- Hirota WK, Loughney TM, Lazas DJ, et al.— Specialized intestinal metaplasia, dysplasia, and cancer of the esophagus and esophagogastric junction: prevalence and clinical data. *Gastroenterology*, 1999, **116**, 277-85.
- Pereira A, Suspiro A, Chaves P, et al.— Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing esophagogastric junctions: the same or two different entities? *Gut*, 1998, **42**, 659-62.
- Voutilainen M, Farkkila M, Juhola M, et al.— Specialized columnar epithelium of the esophagogastric junction: prevalence and associations. The Central Finland Endoscopy Study Group. *Am J Gastroenterol*, 1999, **94**, 913-8.
- Ormsby AH, Vaezi MF, Richter JE, et al.— Cytokeratin immunoreactivity patterns in the diagnosis of short-segment Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2000, **119**, 683-90.
- Morales TG, Sampliner RE, Bhattacharyya A.— Intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*, 1997, **92**, 414-8.
- El-Serag HB, Sonnenberg A, Jamal MM, et al.— Characteristics of intestinal metaplasia in the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*, 1999, **94**, 622-7.
- Spechler SJ, Zeroogian JM, Antonioli DA, et al.— Prevalence of metaplasia at the gastro-oesophageal junction. *Lancet*, 1994, **344**, 1533-6.
- Morales TG, Camargo E, Bhattacharyya A, et al.— Long-term follow-up of intestinal metaplasia of the gastric cardia. *Am J Gastroenterol*, 2000, **95**, 1677-80.
- Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, et al.— An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1993, **105**, 40-50.
- Guelrud M, Herrera I.— Acetic acid improves identification of remnant islands of Barrett's epithelium after endoscopic therapy. *Gastrointest Endosc*, 1998, **47**, 512-515.
- Wallace MB, Perelman LT, Backman V, et al.— Endoscopic detection of dysplasia in patients with Barrett's esophagus using light-scattering spectroscopy. *Gastroenterology*, 2000, **119**, 677-82.
- Georgakoudi I, Jacobson B, Van Dam J, et al.— Fluorescence, reflectance, and light-scattering spectroscopy for evaluating dysplasia in patients with Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2001, **120**, 1620-9.
- Murata Y, Suzuki S, Mitsunaga A, et al.— Endoscopic ultrasonography in diagnosis and mucosal resection for early esophageal cancer. *Endoscopy*, 1998, **30** Suppl 1, A44-6.
- Scotiniotis I, Kochman M, Lewis J, et al.— Accuracy of EUS in the evaluation of Barrett's esophagus and high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest Endosc*, 2001, **54**, 689-96.
- Mallery S, Van Dam J.— EUS in the evaluation of esophageal carcinoma. *Gastrointest Endosc*, 2000, **52**, S6-11.
- Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, et al.— Short segment Barrett's esophagus: clinical and histological features, associated endoscopic findings, and association with gastric intestinal metaplasia. *Am J Gastroenterol*, 1996, **91**, 981-6.

25. Pera M, Cameron AJ, Trastek VF, et al.— Increasing incidence of adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *Gastroenterology*, 1993, **104**, 510-3.
26. Jankowski JA, Harrison RF, Perry I, et al.— Barrett's metaplasia. *Lancet*, 2000, **356**, 2079-85.
27. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, et al.— Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med*, 1999, **340**, 825-31.
28. Champion G, Richter JE, Vaezi MF, et al.— Duodenogastroesophageal reflux: relationship to pH and importance in Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 1994, **107**, 747-54.
29. Vaezi MF, Richter JE.— Role of acid and duodenogastroesophageal reflux in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology*, 1996, **111**, 1192-9.
30. Sharma P, Sampliner R.— GERD, DGER, or both in Barrett's esophagus? *Am J Gastroenterol*, 1997, **92**, 903-4.
31. Vaezi MF, Richter JE.— Double reflux: double trouble. *Gut*, 1999, **44**, 590-2.
32. Vaezi MF, Richter JE.— Contribution of acid and duodenogastro-oesophageal reflux to oesophageal mucosal injury and symptoms in partial gastrectomy patients [see comment]. *Gut*, 1997, **41**, 297-302.
33. Bazzoli F.—Key points from the revised maastricht consensus report: the impact on general practice. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2001, **13**, S3-7.
34. Kuipers E, Lundell L, Klinkenberg-Knol E, et al.— Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med*, 1996, **334**, 1018-1022.
35. Graham D, Yamaoka Y.— *H. pylori* and cagA: relationships with gastric cancer, duodenal ulcer, and reflux esophagitis and its complications. *Helicobacter*, 1998, **3**, 145-151.
36. Sjogren RJ, Johnson L.— Barrett's esophagus: a review. *Am J Med*, 1983, **74**, 313-321.
37. Borrie J, Goldwater L.— Columnar cell-lined esophagus: assessment of etiology and treatment: a 22-year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 1976, **71**, 825-834.
38. Prior A, Whorwell P.— Familial Barrett's oesophagus? *Hepatogastroenterology*, 1986, **33**, 86-87.
39. Crabb DW, Berk MA, Hall TR, et al.— Familial gastroesophageal reflux and development of Barrett's esophagus. *Ann Intern Med*, 1985, **103**, 52-54.
40. Jochem V, Fuerst P, Fromkes J.— Familial Barrett's esophagus associated with adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 1992, **102**, 1400-1402.
41. Hu F, Post J, Johnson S, et al.— Refined localization of a gene for pediatric gastroesophageal reflux makes HTR2A an unlikely candidate gene. *Hum Genet*, 2000, **107**, 519-525.
42. Hu F, Preston R, Post J, et al.— Mapping of a gene for severe pediatric gastroesophageal reflux to chromosome 13q14. *JAMA*, 2000, 284.
43. Jankowski J, Wright N, Meltzer S, et al.— Molecular evolution of the metaplasia-dysplasia-adenocarcinoma sequence in the esophagus. *Am J Pathol*, 1999, **154**, 965-73.
44. Wu T, Watanabe T, Heitmiller R, et al.— Genetic alterations in Barrett esophagus and adenocarcinomas of the esophagus and esophagogastric junction region. *Am J Pathol*, 1998, **153**, 287-94.
45. Spechler S.— Disputing dysplasia. *Gastroenterology*, 2001, **120**, 1864-8.
46. Schnell T, Sontag S, Chejfec G.— High grade dysplasia in Barrett's oesophagus : a report of experience in 43 patients. *Gastroenterology*, 1982, **26**, A452.
47. Sontag S, Schnell T, Chejfec G.— Barrett's high grade dysplasia : surveillance endoscopy once a year is sufficient in most patients. *Gastroenterology*, 1999, **116**, A304.
48. Reid B, Haggitt R, Rubin C, et al.— Observer variation in the diagnosis of dysplasia in Barrett's esophagus. *Hum Pathol*, 1988, **19**, 166-78.
49. Buttar N, Wang K, Sebo T, et al.— Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology*, 2001, **120**, 1630-9.
50. Schnell T, Sontag S, Chejfec G, et al.— Long-term non-surgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology*, 2001, **120**, 1607-19.
51. Sampliner R.— Practice guidelines on the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. *Am J Gastroenterol*, 1998, **93**, 1028-32.
52. Sharma P, Morales T, Bhattacharyya A, et al.— Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus: a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol*, 1997, **92**, 2012-6.
53. Shaheen N, Crosby M, Bozymski E, et al.— Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus? *Gastroenterology*, 2000, **119**, 333-8.
54. Rudolph R, Vaughan T, Storer B.— Segment Length and Risk for Neoplastic Progression in Patients with Barrett Esophagus. *Ann Intern Med*, 2000, **133**, 748.
55. Sharma P, Weston A, Morales T, et al.— Relative risk of dysplasia for patients with intestinal metaplasia in the distal oesophagus and in the gastric cardia. *Gut*, 2000, **46**, 9-13.
56. De Looze D.— Endoscopic follow-up of Barrett's esophagus: protocol and implications. *Acta Gastroenterol Belg*, 2000, **63**, 29-35.
57. Katz D, Rothstein R, Schned A, et al.— The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol*, 1998, **93**, 536-41.
58. van Sandick J, van Lanschot J, Kuiken B, et al.— Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's oesophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut*, 1998, **43**, 216-22.
59. Werner M, Mueller J, Walch A, et al.— The molecular pathology of Barrett's esophagus. *Histol Histopathol*, 1999, **14**, 553-9.
60. Younes M, Ertan A, Lechago L, et al.— p53 Protein accumulation is a specific marker of malignant potential in Barrett's metaplasia. *Dig Dis Sci*, 1997, **42**, 697-701.
61. Sampliner R.— Ablative therapies for the columnar-lined esophagus. *Gastroenterol Clin North Am*, 1997, **26**, 685-94.
62. Peters F, Ganesh S, Kuipers E, et al.— Endoscopic regression of Barrett's oesophagus during omeprazole

- treatment; a randomised double blind study. *Gut*, 1999, **45**, 489-94.
63. Ouatu-Lascar R, Fitzgerald R, Triadafilopoulos G.— Differentiation and proliferation in Barrett's esophagus and the effects of acid suppression. *Gastroenterology*, 1999, **117**, 327-35.
 64. Attwood S, Byrne J, Armstrong G.— A detailed analysis of the pattern of neo-squamous epithelium following endoscopic argon beam plasma coagulation of Barrett's oesophagus. *Gastroenterology*, 1998, **114**, A60.
 65. van den Boogert J, van Hillegersberg R, Siersema P, et al.— Endoscopic ablation therapy for Barrett's esophagus with high-grade dysplasia: a review. *J Gastroenterol*, 1999, **94**, 1153-60.
 66. Van Laethem J, Peny M, Salmon I, et al.— Intramucosal adenocarcinoma arising under squamous re-epithelialisation of Barrett's oesophagus. *Gut*, 2000, **46**, 574-7.
 67. Wright T.— High-grade dysplasia in Barrett's oesophagus. *Br J Surg*, 1997, **84**, 760-6.
 68. Rusch V, Levine D, Haggitt R, et al.— Cancer. The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. A multidisciplinary problem., 1994, **74**, 1225-9.
 69. Soehendra N, Binmoeller K, Bohnacker S, et al.— Endoscopic snare mucosectomy in the esophagus without any additional equipment: a simple technique for resection of flat early cancer. 1997, 1997, **29**, 380-3.
 70. Gossner L, May A, Stolte M, et al.— KTP laser destruction of dysplasia and early cancer in columnar-lined Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc*, 1999, **49**, 8-12.
 71. Corti L, Skarlatos J, Boso C, et al.— Outcome of patients receiving photodynamic therapy for early esophageal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol*, 2000, **47**, 419-24.
 72. Lightdale C.— Ablation therapy for Barrett's esophagus: is it time to choose our weapons ? *Gastrointest Endosc*, 1999, **49**, 122-5.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr M. Delforge, Service de Gastro-entérologie, Les Cliniques Saint Joseph, Rue de Hesbaye, 4000 Liège.