

# Lésions et états précancéreux de l'œsophage

## MODULE 4

Michel ROBASZKIEWICZ

Hépatogastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire de la Cavale Blanche, 29609 Brest Cedex.

## TABLE DES MATIÈRES

### ENDOBRACHYŒSOPHAGE

- Risque de cancer sur EBO
- Histoire naturelle de la transformation maligne des EBO
- Prévention de la transformation maligne des EBO
  - Qui faut-il surveiller ?
  - Comment surveiller ?
  - Rythme de la surveillance
  - Efficacité et coût de la surveillance
- Amélioration du diagnostic endoscopique
  - Chromoendoscopie au bleu de méthylène
  - Coloration à l'indigo carmin et endoscopie grossissante

### FACTEURS DE RISQUE DU CARCINOME ÉPIDERMOÏDE ET LÉSIONS PRÉCANCÉREUSES DE LA MUQUEUSE MALPIGHIENNE DE L'ŒSOPHAGE

- Alcool et tabac
- Dysplasie de la muqueuse malpighienne de l'œsophage
- Dépistage du carcinome épidermoïde de l'œsophage et surveillance des sujets à risques
  - Dépistage par brossage cytologique
  - Dépistage endoscopique

### PRISE EN CHARGE DES DYSPLASIES DE HAUT GRADE (SÉVÈRES) ET DES CANCERS SUPERFICIELS DE L'ŒSOPHAGE

- Première étape : confirmation du diagnostic
- Deuxième étape : évaluation de l'étendue des lésions
- Troisième étape : évaluation de l'extension en profondeur des lésions
- Quatrième étape : traitement des dysplasies de haut grade (sévères) de l'œsophage

### CONCLUSION

La plupart des cas de cancers de l'œsophage sont diagnostiqués et pris en charge tardivement. Étant donné que la survie dépend essentiellement du degré d'extension tumorale, le pronostic du cancer de l'œsophage reste médiocre malgré les progrès thérapeutiques récents. L'une des possibilités d'amélioration du pronostic de ce cancer repose sur le dépistage et la surveillance de sujets à risque. À l'instar la plupart des cancers digestifs, les cancers de l'œsophage sont associés à des conditions précancéreuses et sont précédés de lésions précancéreuses (i.e. les lésions de dysplasie). Le dépistage et la surveillance de sujets à risque de cancer ont pour objectif de diagnostiquer et de traiter les lésions précancéreuses ou le cancer à un stade curable. La faisabilité et le bénéfice attendu du dépistage et de la surveillance des sujets à risque varient beaucoup d'une population à l'autre, et dépendent à la fois de

## CONTENTS

### Precancerous lesions of the esophagus

Michel ROBASZKIEWICZ

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D130-D139)

### BARRETT'S ESOPHAGUS

- Risk of cancer of Barrett's esophagus
- Natural history of malignancy in Barrett's esophagus
- Prevention of malignancy in Barrett's esophagus
  - Who survey?
  - How survey?
  - Rhythm of follow-up
  - Efficacy and cost of surveillance
- Improvement of endoscopic diagnosis
  - Chromoendoscopy with ethylen blue coloration
  - Coloration with carmin indigo and magnifying endoscopy

### RISK FACTORS OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA AND PRECANCEROUS LESIONS OF THE ESOPHAGAL MUCOSA

- Alcohol and tobacco
- Dysplasia of the squamous cell mucosa of the esophagus
- Detection of squamous cell carcinoma of the esophagus and surveillance of high risk patients
  - Detection with cytological brushing
  - Endoscopic detection

### MANAGEMENT OF HIGH GRADE DYSPLASIA AND SUPERFICIAL CANCER OF THE ESOPHAGUS

- First step: confirmation of the diagnosis
- Second step: evaluation of the extent of the lesions
- Third step: evaluation of the depth of the lesions
- Fourth step: treatment of high grade dysplasia of the esophagus

### CONCLUSION

l'épidémiologie du cancer et des objectifs et des ressources des systèmes de santé publique.

Un protocole de surveillance ne devrait en théorie être instauré qu'en cas de bénéfice certain, démontré par des études contrôlées, non seulement pour les individus surveillés, mais aussi pour la collectivité ; de telles études ne sont actuellement pas disponibles pour les cancers de l'œsophage. De plus, comme l'incidence du cancer de l'œsophage varie beaucoup d'une région à l'autre du monde, il n'est pas possible de formuler des recommandations universelles pour des programmes de surveillance ou de dépistage qui puissent s'appliquer à toutes les populations.

Les deux principaux types histologiques de cancers de l'œsophage sont représentés par le carcinome épidermoïde et

l'adénocarcinome. En France, le carcinome épidermoïde est prédominant ; il représente dans la plupart des registres de cancers digestifs plus de 80 % des cancers de l'œsophage. L'incidence du carcinome épidermoïde a tendance à décroître depuis quelques années [1] ; elle reste cependant particulièrement élevée dans l'ouest, le nord-ouest et le nord de la France [2]. La consommation excessive d'alcool et de tabac est responsable de cette incidence élevée. L'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique constatée ces vingt dernières années dans la plupart des pays occidentaux semble plus modérée en France [3-5]. Aux États-Unis, l'adénocarcinome représente depuis 1990 le type histologique prédominant de cancer de l'œsophage [6]. Les raisons de l'augmentation de l'incidence des adénocarcinomes de l'œsophage et de la jonction œso-gastrique ne sont pas complètement élucidées ; des études épidémiologiques ont mis en évidence un certain nombre de facteurs de risque comme l'augmentation de la pathologie liée au RGO [7] et de l'obésité [8] secondaire aux changements des comportements alimentaires dans le monde occidental.

Dans cet article, nous nous limiterons à la présentation des deux principaux états ou conditions précancéreuses observées dans le monde occidental : l'endobrachyœsophage (EBO) qui est la principale cause d'adénocarcinome de l'œsophage et la consommation excessive d'alcool et de tabac qui favorise la survenue des cancers des voies aéro-digestives supérieures.

## Endobrachyœsophage

L'EBO est une condition précancéreuse caractérisée sur le plan endoscopique par le remplacement de la muqueuse malpighienne de l'extrémité distale de l'œsophage par une muqueuse glandulaire et sur le plan histologique par la présence au sein de cette métaplasie d'un épithélium spécialisé de type intestinal. Cette définition nouvelle de l'EBO s'est substituée à la définition classique des manchons d'une hauteur supérieure ou égale à 3 cm (EBO longs) puisqu'elle intègre les languettes et les petits segments circonferentiels de muqueuse glandulaire de moins de 3 cm (EBO courts).

La prévalence des EBO longs est voisine de 1 % chez les malades endoscopés, toutes indications d'examen confondues. La prévalence des EBO « courts » (languettes et manchons < 3 cm) est plus élevée que celle des EBO « longs » : 6 à 12 % des malades explorés en endoscopie présentent une jonction muqueuse anormale évoquant un EBO court. Toutefois, le diagnostic d'EBO n'est confirmé par l'histologie que dans 48 à 61 % des cas, alors que métaplasie intestinale est quasi constante lorsque la ligne Z est située à plus de 3 cm de la JOG anatomique [9, 10].

## Risque de cancer sur EBO

La principale complication de l'EBO est la transformation maligne en adénocarcinome. Le risque de cancérisation des EBO est difficile à apprécier car la plupart des études de cohorte n'ont été consacrées qu'aux EBO de plus de 3 cm de hauteur. Les taux d'incidence rapportés dans les études antérieures à 1995 se situent entre 0,2 et 2,1 % personnes x années de suivi, ce qui correspond à un risque de cancer accru de 30 à 50 fois par rapport à la population générale. Cette hétérogénéité des taux d'incidence pouvait être la conséquence d'un biais lié à la taille des cohortes et à la durée du suivi ; les études les plus récentes portant sur de grands effectifs suivis sur des périodes prolongées montrent que l'incidence est voisine de 0,5 % personnes x années de suivi [11].

Les données concernant le risque de cancérisation des petits segments d'EBO sont peu nombreuses. La première description d'un adénocarcinome développé sur une languette d'EBO date de 1992 [12]. Deux études ont suggéré que le risque de transformation maligne des EBO courts était plus faible que celui des EBO longs [13, 14]. Ces deux études doivent être interprétées avec prudence car elles portent sur de petits effectifs de malades. Dans une étude portant sur une cohorte de 309 malades ayant un EBO, Rudolph et al. [15] ont montré que le risque de cancer n'était pas statistiquement lié à la hauteur de l'EBO. Les conclusions de ces auteurs étaient que les modalités de la surveillance des EBO courts devaient être identiques à celles des EBO longs. Il faut toutefois noter que cette étude comportait probablement un biais de sélection étant donné que 7 cas d'adénocarcinomes avaient été diagnostiqués au cours du suivi de 83 malades ayant un EBO court.

## Histoire naturelle de la transformation maligne des EBO

Les études portant sur des cohortes de malades surveillés pour un EBO montrent que l'adénocarcinome se développe à la suite de modifications cellulaires et architecturales de la muqueuse métaplasique selon une séquence métaplasie, dysplasie de bas grade (DBG), dysplasie de haut grade (DHG), cancer.

La prévalence de la dysplasie dépend de la longueur de l'EBO : en cas d'EBO court, elle est voisine de 8,5 % alors qu'elle se situe entre 15 et 25 % dans les séries d'EBO longs [13, 14].

La progression d'une muqueuse non dysplasique vers le cancer s'étale sur 4 années au minimum [16]. La probabilité de progression des lésions de DBG vers le cancer n'est pas connue. Il est également difficile d'affirmer de façon certaine la régression de lésions dysplasiques sans discuter la fiabilité du diagnostic initial ou une erreur d'échantillonnage biopsique. Le délai de progression des lésions de dysplasie vers un stade plus sévère est variable : les études de cohorte font état de délais de 6 mois à 4 ans entre la découverte d'une DBG et celle d'une DHG. En cas de DHG, le risque d'évolution rapide vers l'adénocarcinome, ou de coexistence d'un cancer est important. Dans une série de 76 malades surveillés en endoscopie pour des lésions de DHG, Reid et al. [17] ont observé 33 cancers au cours du suivi : l'incidence cumulée de cancer était voisine de 0,6 et 0,8 respectivement 4 et 6 ans après la découverte de la DHG alors qu'en l'absence de dysplasie ou en cas de DBG elle n'était que de 0,1 à 10 ans. L'étude de Schnell et al. [18] va à l'encontre des données précédentes : dans cette série de 79 EBO compliqués de lésions de DHG (34 cas prévalents et 45 cas incidents) l'évolution des lésions de DHG vers le cancer n'a été observée que dans 16 % des cas sur une durée moyenne de suivi de 7,3 ans ; les lésions sont restées stables ou ont régressé chez 63 malades. Les résultats de cette étude doivent être interprétés avec réserve, car l'analyse histologique n'était réalisée que par un seul pathologiste, ce qui a probablement abouti à une surestimation de la sévérité des lésions histologiques (2/3 des 1 125 malades de cette étude présentaient des lésions de dysplasie de bas grade).

## Prévention de la transformation maligne des EBO : les programmes de surveillance endoscopique

### QUI FAUT-IL SURVEILLER ?

L'inclusion d'un malade dans un protocole de surveillance doit tenir compte de son âge et de son état de santé qui ne doivent pas contre-indiquer le traitement en cas de malignité. Il n'est pas possible de définir arbitrairement une limite d'âge au-delà duquel la surveillance devient inutile, d'autant plus que les

**Tableau I.** – Modalités de la surveillance des endobrachyœsophages (recommandations de la Société Française d’Endoscopie Digestive [19].

*Modalities of the surveillance of Barrett’s esophagus (recommandations of the Société Française d’Endoscopie Digestive [19].*

Absence de dysplasie	Endoscopie et biopsies — tous les 2 ans en cas d’EBO long — tous les 3 ans en cas d’EBO court
Dysplasie incertaine	Traitement antisécrétoire par IPP double dose pendant 3 mois avant nouvelle endoscopie et biopsies
Dysplasie de bas grade confirmée	Endoscopie et biopsies tous les 6 mois (voire 1 an)
Dysplasie de haut grade	Confirmation du diagnostic après 1 mois de traitement IPP double dose biopsies étagées tous les centimètres double lecture anatomo-pathologique

développements de l’endoscopie opératoire offrent de nouvelles possibilités de prévention et de traitement en cas de contre-indication à une œsophagectomie. Pour ces raisons, les recommandations de la Société Française d’Endoscopie Digestive (SFED) [19] indiquent qu’il est raisonnable de biopsier un EBO découvert chez un sujet âgé ayant une espérance de vie de plusieurs années et de ne lui proposer de surveillance que si les biopsies mettent en évidence de la dysplasie lors de la première endoscopie.

## Comment surveiller ?

La découverte d’une métaplasie glandulaire du bas œsophage en endoscopie nécessite de réaliser des biopsies multiples et étagées sur toute la hauteur de l’EBO. Un tel protocole de biopsies est nécessaire car : a) la muqueuse de l’EBO est une mosaïque complexe de trois types d’épithélium : fundique, jonctionnel (cardial), et spécialisé en métaplasie intestinale [20] ; b) parmi ces différents types d’épithélium, la dysplasie survient exclusivement au sein de la métaplasie intestinale ; c) la distribution des lésions de dysplasie n’est pas uniforme et la surface qu’elles occupent est d’autant plus réduite que le degré de dysplasie est plus sévère [21] ; d) la dysplasie est une lésion histologique qui n’est habituellement pas visible en endoscopie, bien que parfois elle puisse correspondre à des plages dyschromiques planes ou en relief, des zones nodulaires ou des érosions [22, 23].

En pratique, il est recommandé de séparer et de répertorier les prélèvements biopsiques selon un schéma planimétrique et de fixer les prélèvements dans une solution de formol à 2 %. La méthode préconisée par la SFED consiste à réaliser des biopsies, sur chaque face de l’EBO, tous les 2 cm à partir de la jonction œso-gastrique en cas d’EBO long et 2 à 4 biopsies par niveaux espacés de 1 cm en cas d’EBO court circulaire ou en languette. Il est également indispensable de biopsier systématiquement toutes les anomalies de relief ou de coloration de la muqueuse, ainsi que de toutes les pertes de substance.

Le respect de ce protocole astreignant permet de limiter le risque de méconnaître une lésion suspecte et réduit les erreurs d’échantillonnage. Il présente également l’avantage de pouvoir orienter de nouvelles biopsies sur une zone précise, lorsqu’il est nécessaire de confirmer des lésions de dysplasie.

## RYTHME DE LA SURVEILLANCE

Le rythme de surveillance des EBO est en pratique dicté par les constatations histologiques (tableau I). Les recommandations de la SFED ont été déduites des connaissances de l’histoire

naturelle de la dysplasie. Une surveillance tous les 2 ans est recommandée chez les sujets exempts de lésion dysplasique en cas d’EBO long et tous les 3 ans en cas d’EBO court. Lorsque le diagnostic histologique est celui d’une muqueuse peut être dysplasique, une réévaluation est conseillée après 3 mois de traitement antisécrétoire par un IPP à double dose, afin de corriger d’éventuels remaniements inflammatoires induits par un reflux gastro-œsophagien. Le rythme ultérieur de la surveillance dépend des nouvelles constatations histologiques. Des lésions dysplasiques doivent toujours être confirmées en deuxième lecture par un pathologiste expérimenté. En cas de lésions de DBG lors de deux examens successifs, il est nécessaire d’assurer une surveillance plus soutenue, en pratique tous les 6 mois voire 1 an.

En cas de DHG, il convient de réévaluer le malade après 1 mois de traitement par IPP à double dose en réalisant 4 prélèvements (1 par face) par niveaux espacés de 1 cm et en répertoriant les prélèvements (1 par tube) sur un schéma transmis au laboratoire d’anatomopathologie. L’objectif de ce protocole est de confirmer la DHG et de rechercher un adénocarcinome dont l’existence ou l’absence dictera la conduite thérapeutique (cf infra).

## EFFICACITÉ ET COÛT DE LA SURVEILLANCE

Il n’existe pas d’étude contrôlée démontrant l’efficacité de la surveillance endoscopique sur la mortalité et la morbidité par adénocarcinome de l’œsophage. Pour une incidence annuelle de cancer de 1 %, une étude randomisée visant à démontrer une réduction de 50 % de la mortalité par adénocarcinome de l’œsophage nécessiterait d’inclure 5 000 malades et de les suivre pendant 10 ans [24]. Une telle étude comparant la survie de deux grands groupes de malades surveillés et non surveillés sur une longue période paraît difficilement réalisable.

Un certain nombre d’arguments laissent augurer d’un faible impact de la surveillance des EBO sur la mortalité globale de l’adénocarcinome de l’œsophage ou de la jonction œso-gastrique. La prévalence de l’EBO dans la population générale est largement sous-estimée dans les séries endoscopiques. Dans une enquête qui concernait la population résidant dans le comté d’Olmstedt (États-Unis), Cameron et al. [25] ont estimé la prévalence des EBO diagnostiqués en endoscopie à 22,6 pour 100 000 habitants ; ces résultats contrastaient avec le taux de prévalence estimé à 376 pour 100 000 habitants dans une enquête autopsique réalisée par les mêmes auteurs. Pour un EBO découvert en endoscopie, il y aurait donc près de 20 cas non diagnostiqués car peu ou pas symptomatiques. De surcroît, cette étude réalisée en 1990 ne tenait pas compte des petits segments d’EBO. La fréquence élevée des EBO asymptomatiques non diagnostiqués a été soulignée par une autre étude réalisée chez des vétérans américains âgés de plus de 50 ans soumis à un dépistage du cancer colorectal par sigmoïdoscopie [26] : la réalisation d’une endoscopie haute systématique chez des sujets n’ayant aucun symptôme de reflux a révélé la présence d’un EBO chez 25 % d’entre eux.

Ainsi, plus de 95 % des sujets exposés au risque d’adénocarcinome de l’œsophage ou de la jonction œso-gastrique pourraient échapper à une stratégie de surveillance, ce que semble confirmer l’étude de Menke-Plumers et al. [27] dans laquelle seulement 6 malades ayant un adénocarcinome de l’œsophage sur 112 avaient un EBO antérieurement diagnostiqué.

L’absence d’impact sur la mortalité par adénocarcinome de l’œsophage à l’échelle de la population générale ne signifie pas pour autant que la surveillance des EBO ne présente pas d’intérêt à l’échelon individuel. Plusieurs études ont montré que le pourcentage de cancers découverts à un stade précoce était plus élevé chez les malades soumis à une surveillance endoscopique que chez les malades non surveillés [28-35].

Ces études ont également montré que les taux de survie étaient significativement meilleurs pour les tumeurs diagnostiquées au cours d'une surveillance que pour les tumeurs découvertes fortuitement.

Plusieurs études rétrospectives ont conclu à une faible rentabilité de la surveillance endoscopique des EBO. Le principal argument était le faible taux de décès liés au cancer de l'œsophage observé chez les malades ayant un EBO [36]. En analysant conjointement deux séries de malades ayant un EBO [37, 38], Cameron et al. [36] a recensé 41 décès au cours du suivi dont 2 seulement étaient liés à un adénocarcinome de l'œsophage. Dans l'étude de Van der Burgh [39], sur les 155 malades ayant un EBO diagnostiqué entre 1973 et 1986, 79 étaient décédés à la date de point (1994) ; 2 décès seulement étaient liés à un cancer de l'œsophage. Ces études rétrospectives doivent être interprétées avec prudence car les critères diagnostiques d'EBO n'étaient pas toujours vérifiés, ce qui pouvait entraîner une sous-estimation du risque de cancer.

Plusieurs études ont utilisé un modèle de Markov pour évaluer le rapport coût-efficacité de différentes stratégies de surveillance des EBO en tenant compte de l'impact socio-économique et des conséquences sur l'espérance de vie et la qualité de vie des malades [40, 41]. Dans ces simulations informatiques, les résultats des analyses décisionnelles sont largement influencés par le taux d'incidence annuelle de l'adénocarcinome sur EBO introduits dans les modèles. Dans l'étude de Provenzale et al. [40], l'analyse montrait que la surveillance basée sur une endoscopie tous les 5 ans était la stratégie la plus efficiente en terme d'impact sur l'espérance de vie et sur la qualité de vie. Dans l'étude de Inadomi et al. [41], cette attitude n'était économiquement rentable que pour une incidence annuelle de l'adénocarcinome supérieure à 2 % ; la surveillance de tous les malades ayant un EBO induisait un surcoût de 596 000 \$ par année de vie gagnée par rapport à une surveillance limitée aux malades ayant un EBO compliqué de dysplasie.

Le coût de la surveillance des EBO a essentiellement été calculé dans les études anglo-saxonnes. Le coût par cancer dépisté se situe entre 15 000 £ et 42 000 £ en Angleterre [42] et entre 38 000 \$ et 62 000 \$ aux États-Unis [43, 44]. Streitz et al. [43] ont comparé le coût de la surveillance endoscopique des EBO et du dépistage du cancer du sein par mammographie. Les coûts étaient respectivement de 37 928 \$ par adénocarcinome de l'œsophage découvert et de 54 513 \$ par cancer du sein dépisté ; les coûts par année de vie gagnée étaient respectivement de 4 151 \$ et de 57 926 \$. Le coût de la surveillance des EBO serait donc plus faible que celui du dépistage du cancer du sein.

Au total, bien que la réduction de la mortalité globale par adénocarcinome de l'œsophage ne soit pas démontrée, la surveillance des EBO semble présenter un intérêt à l'échelon individuel.

## Amélioration du diagnostic endoscopique

Différentes techniques visant à identifier au cours de l'endoscopie les foyers de métaplasie intestinale pour améliorer la détection des lésions de dysplasie ont été proposées. Parmi ces techniques, la chromoendoscopie consiste à appliquer sur la muqueuse un colorant qui peut révéler des lésions invisibles en endoscopie conventionnelle. Ces colorants peuvent tapisser la paroi pour accentuer le contraste du relief muqueux, être absorbés par certaines cellules épithéliales ou réagir avec certains constituants cellulaires après diffusion à travers la membrane cellulaire. Les colorants utilisés pour le diagnostic d'EBO sont le bleu de méthylène, l'indigo carmin.

## CHROMOENDOSCOPIE AU BLEU DE MÉTHYLÈNE

Le bleu de méthylène est un colorant absorbé par les cellules intestinales matures de l'intestin grêle et du côlon ; il colore également le mucus extra-cellulaire mais ne colore pas la muqueuse malpighienne de l'œsophage ni la muqueuse gastrique. Ces propriétés tinctoriales peuvent être mises à profit pour identifier les foyers de métaplasie intestinale au niveau des EBO. La technique habituellement utilisée consiste à vaporiser le colorant dilué à 0,5 % ou 1 % directement sur la muqueuse. Canto et al. ont été les premiers à utiliser cette coloration au niveau des EBO [45]. Ils ont observé deux profils de coloration de la métaplasie intestinale : l'un focal, prédominant (72 % des cas), et l'autre diffus. Pour ces auteurs, la performance globale de la coloration au bleu de méthylène pour la détection des foyers de métaplasie intestinale était de 95 %. Dans une autre étude, ces mêmes auteurs ont montré que le bleu de méthylène améliorait la détection des lésions de dysplasie sévère qui se caractérisent par une coloration moins intense et plus hétérogène que celle des zones de métaplasie intestinale sans dysplasie [46]. Sharma et al. [47] ont montré que la coloration au bleu de méthylène augmentait le rendement diagnostique des biopsies en permettant de mieux diriger les prélèvements ; par rapport aux biopsies non orientées, le taux de détection de la métaplasie intestinale par la chromoendoscopie passait de 45 % à 77 % pour les segments de 1 à 2 cm de hauteur et de 58 à 90 % pour les segments de 2 à 3 cm de hauteur ; parallèlement, le nombre de biopsies pour parvenir au diagnostic diminuait.

Cependant, une autre étude a montré que les performances de la coloration au bleu de méthylène pour le ciblage des foyers de métaplasie intestinale n'étaient pas aussi bonnes que dans les études précédentes (sensibilité : 57 % ; spécificité : 32 %) [48]. La coloration entraînait un allongement conséquent de la durée de l'endoscopie (47 %) et majorait l'inconfort pour le malade.

## COLORATION À L'INDIGO CARMIN ET ENDOSCOPIE GROSSISSANTE

L'indigo carmin est un colorant de surface qui permet d'accentuer les irrégularités du relief muqueux et de mieux délimiter les contours de certaines lésions par rapport à la muqueuse normale en renforçant les contrastes ; utilisé avec un endoscope à haute résolution ou un endoscope grossissant, il permet de visualiser les puits glandulaires de la muqueuse. Au niveau de l'EBO, 3 à 5 configurations différentes de relief muqueux ont été identifiées [49, 50] ; l'aspect villiforme semble typique des foyers de métaplasie intestinale. Sharma et al. [51] ont observé une bonne concordance entre cet aspect et la présence de métaplasie intestinale sur les biopsies orientées : la sensibilité, la spécificité et la valeur prédictive positive de cet aspect étaient respectivement de 97 %, 76 % et 92 %. Tous les malades ayant un EBO long et 82 % des malades ayant un aspect endoscopique d'EBO court présentaient des puits glandulaires d'aspect villiforme. L'aspect des puits glandulaires permet également de repérer les foyers de dysplasie : dans cette même étude, les 6 malades qui avaient des puits glandulaires irréguliers avaient des lésions de dysplasie de haut grade ; en revanche, les lésions de dysplasie de bas grade avaient le même aspect que les foyers de métaplasie intestinale [16].

L'utilisation de cette technique reste actuellement limitée à certains centres car elle nécessite un long apprentissage séméiologique et technique du fait des difficultés de mise au point lors du positionnement de l'endoscope au contact de la muqueuse. Les résultats préliminaires de ces études nécessitent d'être confirmés à plus grande échelle et les variabilités intra et inter observateurs dans l'interprétation des images doivent être mesurées.

## Facteurs de risque du carcinome épidermoïde et lésions précancéreuses de la muqueuse malpighienne de l'œsophage

### Alcool et tabac

En Europe occidentale et en Amérique du Nord, 90 % des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sont liés à une consommation excessive d'alcool et de tabac. L'alcool et le tabac augmentent le risque de cancer de l'œsophage de façon dose dépendante. La conjonction de ces deux facteurs de risque présente un effet multiplicatif [52]. L'arrêt de la consommation alcoolique et du tabagisme ont un effet synergique : le risque diminue d'environ 70 % 5 à 9 ans après l'arrêt des deux intoxications ; il est retardé en cas de poursuite du tabagisme [53].

Les cancers des voies aéro-digestives supérieures (VADS) incluent les cancers des lèvres, de la cavité buccale, du pharynx, du larynx, et de l'œsophage. Ces cancers partagent les mêmes facteurs de risque ; les sujets atteints par l'un de ces cancers peuvent avoir des tumeurs des VADS synchrones ou développer des tumeurs métachrones notamment en cas persistance de l'exposition aux facteurs de risque. Même si le risque d'apparition d'un deuxième cancer est conditionné par l'ancienneté et l'importance de la consommation d'alcool et de tabac avant la survenue du premier cancer, il a été montré que ce risque était plus élevé en cas de poursuite qu'en cas d'arrêt du tabagisme et/ou de la consommation d'alcool [54]. Les cancers ORL sont associés à un cancer de l'œsophage dans 10 à 40 % des cas. Des études panendoscopiques systématiques ont montré une association synchrone de deux lésions chez 9 à 14 % des malades [55]. Les cancers métachrones sont surtout localisés à l'œsophage et aux bronches ; les cancers laryngés sont plus souvent associés aux cancers broncho-pulmonaires (45 à 76 %), les cancers pharyngés aux cancers œsophagiens (19 à 27 %). Les tumeurs métachrones grèvent considérablement le pronostic des malades ayant un cancer ORL diagnostiqué à un stade précoce car la mortalité est plus souvent en rapport avec la deuxième lésion néoplasique qu'avec la première [56]. Une attention particulière doit donc être portée à ces malades : un examen panendoscopique (bronchoscopie, pharyngo-œsophagoscopie et laryngoscopie) est généralement recommandé lors du bilan initial de tout cancer ORL, puis tous les six mois en cas de cancer débutant.

La rentabilité de cette surveillance endoscopique régulière a récemment été remise en question : Dans une étude française portant sur 1 560 malades ayant un cancer ORL [57], la surveillance par endoscopie biannuelle n'a permis de diagnostiquer que 50 cancers de l'œsophage métachrones (3,2 %) dans un délai moyen de 43 mois ; 42 cancers étaient diagnostiqués au stade T1 et 7 seulement au stade de carcinome *in situ*. La survie médiane de ces malades n'était que de 16 mois ; 41 % des causes de décès étaient directement liées au cancer de l'œsophage.

### Dysplasie de la muqueuse malpighienne de l'œsophage

Au cours de son histoire naturelle, le carcinome épidermoïde de l'œsophage est précédé d'une lésion précancéreuse : la dysplasie de la muqueuse malpighienne. Le lien entre les lésions de dysplasie et le carcinome épidermoïde de l'œsophage est étayé par des études morphologiques et des études épidémiologiques. En histologie, des zones de dysplasie sont fréquemment

observées au voisinage des tumeurs aussi bien chez l'homme [58, 59] que chez l'animal présentant une tumeur induite par l'administration orale de composés nitrosés [60]. Des études épidémiologiques ont montré une relation entre l'incidence du carcinome épidermoïde de l'œsophage et la prévalence des lésions de dysplasie [61, 62].

La dysplasie est caractérisée par une prolifération anormale des cellules de la couche basale de l'épithélium malpighien de l'œsophage. Selon l'importance des anomalies cellulaires et leur extension vers la surface de l'épithélium, la dysplasie est qualifiée de légère, moyenne (bas grade), ou sévère (haut grade). En cas de dysplasie légère et moyenne, les anomalies cytologiques sont limitées aux couches basales et ne dépassent pas les deux tiers inférieurs de l'épithélium, les anomalies architecturales restent mineures. La dysplasie sévère est caractérisée par des anomalies cytologiques plus marquées présentes jusqu'aux couches superficielles de l'épithélium et des anomalies architecturales majeures. L'atteinte de toute l'épaisseur de l'épithélium, sans franchissement de la membrane basale, correspond au carcinome *in situ* (cancer intra-épithélial).

Les pathologistes occidentaux et les pathologistes japonais n'utilisent pas les mêmes critères histologiques pour différencier les lésions de dysplasie des cancers invasifs [63]. Les pathologistes japonais se basent essentiellement sur des critères cellulaires et architecturaux alors que le franchissement de la membrane basale est le critère principal permettant de différencier les deux entités pour les pathologistes occidentaux. Il a récemment été proposé de regrouper les termes de dysplasie de haut grade, carcinome *in situ* sous la seule dénomination unique de « néoplasie de haut grade non invasive ».

Dawsey et al. [64] ont étudié de façon prospective les relations entre la dysplasie et le risque de survenue d'un cancer épidermoïde dans une population chinoise résidant dans une zone de forte incidence (contrée du Linxian). Ils ont montré que seules les lésions de dysplasie modérée, de dysplasie sévère et de carcinome *in situ*, étaient associées à un risque accru de cancer dans un délai de 3,5 ans après l'endoscopie initiale. Le risque était d'autant plus élevé que le degré de dysplasie était plus intense. La dysplasie sévère et le cancer *in situ* présentaient un risque identique, ce qui suggère un spectre continu entre ces deux lésions et constitue un argument supplémentaire en faveur de leur regroupement sous une seule dénomination.

### Dépistage du carcinome épidermoïde de l'œsophage et surveillance des sujets à risque

#### DÉPISTAGE PAR BROSSAGE CYTOLOGIQUE

Le brossage cytologique aveugle à l'aide d'un ballon est une technique qui a largement été utilisée en extrême-Orient pour le dépistage de masse du carcinome épidermoïde de l'œsophage dans les régions à forte incidence de cancer. L'utilité du brossage cytologique pour le dépistage n'est pas prouvée dans les pays occidentaux. Dans une étude réalisée chez 245 vétérans américains ayant des facteurs de risque de cancer de l'œsophage, sur 28 malades ayant un brossage cytologique classé en dysplasie, 57 % avaient une cytologie normale lors du suivi, 29 % un aspect d'œsophagite, 7 % une dysplasie persistante et 7 % ont développé un cancer (un cancer œsophagien et un cancer laryngé) [65].

#### Dépistage endoscopique

Les avis concernant la visibilité endoscopique des lésions de dysplasie sont divergents. Dans une étude de dépistage endoscopique, Crespi et al. [66] n'ont trouvé aucune anomalie muqueuse

**Tableau II.** – Dépistage des cancers et des lésions dysplasiques de l'œsophage par la chromoendoscopie au lugol chez les sujets alcoolo-tabagiques.*Detection of carcinomas and dysplasia of the esophagus with chromoendoscopy by lugol in patients with alcohol and tobacco consumption.*

Auteur, Année, (ref)	Malades	Nombre de malades ayant un cancer ou une dysplasie dépistés par la chromoendoscopie au lugol	Stade précoce (intra-épithélial ou intra-muqueux)	Observations
Yokoyama, 1995, [75]	629	21 cancers (3,3 %)	17	
Meyer, 1997, [76]	158	13 cancers (8,2 %)		12 cancers diagnostiqués par l'endoscopie préalable
Ban, 1998, [77]	255	13 cancers (3,9 %)	10	
Fagundes, 1999, [78]	190	23 dysplasies sévères ou moyennes (12,1 %)	—	2 cancers éliminés de l'analyse

corrélée à la présence de dysplasie, alors que Dawsey et al. [67] ont montré que les lésions de dysplasie et de cancer débutant sont habituellement bien visibles en endoscopie. En comparant l'aspect endoscopique de la muqueuse et les constatations histologiques au niveau de différents sites biopsiques de l'œsophage, ils ont montré que 81 % des lésions de dysplasie moyenne ou sévère correspondaient à des anomalies identifiées en endoscopie, comme des zones de muqueuse friable, des zones érythémateuses focales, des érosions, des plaques ou des nodules. Dans cette étude réalisée en Chine, 94 % des malades ayant des lésions de dysplasie moyenne ou sévère auraient été identifiés si les biopsies n'avaient porté que sur des anomalies de la muqueuse œsophagienne visibles en endoscopie.

Des techniques visant à améliorer la détection endoscopique des lésions précancéreuses sont nécessaires.

La chromoendoscopie connaît actuellement un regain d'intérêt : deux types de colorants peuvent être utilisés pour le diagnostic des lésions précancéreuses de la muqueuse malpighienne de l'œsophage : le bleu de toluidine et le lugol [68, 69].

Le bleu de toluidine se fixe au niveau des acides nucléiques des lésions cancéreuses ou dysplasiques qui ont une activité mitotique élevée. La technique de coloration est consommatrice de temps car elle nécessite un traitement préalable de la muqueuse par de l'acide acétique à 1 % et un lavage à l'eau après l'application du colorant dilué à 1 ou 2 %. En colorant en violet les zones tumorales et dysplasiques, le bleu de toluidine permet de guider les biopsies et de préciser l'extension en surface des lésions.

La coloration au lugol est plus utilisée que la coloration au bleu toluidine car elle est plus facile à mettre en œuvre. Le lugol est un colorant qui réagit avec le glycogène des cellules épithéliales malpighiennes matures de la muqueuse œsophagienne. La coloration est réalisée en cours d'endoscopie sans préparation préalable. La solution de lugol à 2 % est vaporisée sur la surface de la muqueuse à l'aide d'un cathéter « spray », en partant du cardia et en remontant dans l'œsophage ; l'excès de lugol qui n'a pas réagi avec la muqueuse est ensuite aspiré et la muqueuse œsophagienne est examinée au bout de 2 minutes. La muqueuse malpighienne normale de l'œsophage est colorée en marron jusqu'à la ligne Z. L'interprétation d'une coloration au lugol demande une certaine habitude car la coloration n'est pas toujours homogène (aspect en peau de léopard) : des petites plages non colorées sont sans signification pathologique ; des zones plus foncées correspondent habituellement à des foyers d'acanthose glycogénique ; seules les zones non colorées de plus

de 5 mm de diamètre qui apparaissent en « négatif » par rapport à la coloration doivent être biopsiées. Elles peuvent correspondre à des foyers de dysplasie ou de cancer superficiel mais aussi à des zones érodées ou à une hétérotopie de muqueuse glandulaire.

La coloration au lugol peut être utilisée pour le dépistage des lésions de dysplasie ou de cancer chez des sujets à risque alcoolo-tabagiques ou ayant un antécédent de cancer ORL ; elle est également utile lors du bilan initial d'un cancer pour préciser l'extension en surface de la tumeur et rechercher des foyers de dysplasie ; elle peut enfin être utilisée pour la surveillance après une résection endoscopique de ces lésions.

Les études réalisées chez des sujets ayant une intoxication alcoolo-tabagique chronique montrent que la chromoendoscopie au lugol permet de dépister des cancers superficiels ou des lésions dysplasiques de l'œsophage dans 3 à 12 % des cas (tableau II).

Les performances diagnostiques de la chromoendoscopie au lugol pour le dépistage des lésions de dysplasie ont été évaluées dans l'étude de Fagundes et al. [73] : la sensibilité et la spécificité de la chromoendoscopie étaient respectivement de 46 % et de 90 %, la valeur prédictive positive et la valeur prédictive négative respectivement de 26 % et de 96 %. Dans l'étude de Meyer et al. [71] la chromoendoscopie au lugol n'a permis de dépister qu'un seul cas supplémentaire de cancer par rapport à un examen attentif de la muqueuse œsophagienne par vidéoendoscopie. Bien que dans cette étude, le gain en terme de diagnostic positif soit modeste, ces auteurs ont toutefois estimé que la coloration au lugol est utile pour le bilan lésionnel car elle permet une évaluation plus précise de l'extension en surface des zones pathologiques que l'endoscopie conventionnelle.

Le tableau III résume les différentes études qui ont évalué la coloration au lugol pour le dépistage du cancer de l'œsophage chez des malades ayant un cancer ORL.

Dans la plupart des études, les cancers de l'œsophage étaient découverts lors du bilan initial du cancer ORL. Globalement, le taux de cancers de l'œsophage dépistés grâce à la chromoendoscopie au lugol est légèrement supérieur à celui observé dans les études réalisées chez des sujets alcoolo-tabagiques. Le nombre de cancers dépistés et non repérés en endoscopie conventionnelle semble également plus important.

Le degré d'adhésion des malades à un programme de dépistage et de prévention du cancer conditionne son efficacité ; les malades guéris d'un cancer ORL sont probablement plus

**Tableau III.** – Dépistage des cancers et des lésions dysplasiques de l'œsophage par la chromoendoscopie au lugol chez les malades ayant un cancer ORL.  
*Detection of carcinoma and dysplasia of the esophagus with chromoendoscopy in patients with head and neck squamous cell carcinoma.*

Auteur, Année, (ref)	Malades	Nombre de malades ayant un cancer ou une dysplasie dépistés par la chromoendoscopie au lugol	Cancers superficiels n (%)	Observations : cancers non détectés par l'endoscopie conventionnelle
Shiozaki 1990 [79]	178	9 cancers (5,1 %)	8 (89 %)	9/13 lésions
Chisholm 1992 [80]	37	6 cancers (16,2 %)	—	1/6
Okumura 1993 [81]	150	11 cancers (7,3 %)	9 (81 %)	9/11
Ina 1994 [82]	127	8 cancers (6,3 %)	8 (100 %)	5/8
Makuuchi 1996 [83]	788	93 cancers (11,8 %)	72 (77,4 %)	—
Tincani 2000 [84]	60	5 cancers (8,3 %) (4 cancers synchrones) 5 dysplasies	5 (100 %)	—
Muto 2002 [85]	389	54 cancers synchrones (13,9 %) 7 cancers métachrones sur 227 malades suivis (3 %)	—	—

conscients de l'intérêt d'une surveillance endoscopique régulière et de la nécessité d'un arrêt de la consommation d'alcool et de tabac que les sujets alcoolo-tabagiques n'ayant jamais eu de cancer.

## Prise en charge des dysplasies de haut grade (sévères) et des cancers superficiels de l'œsophage

La conduite à tenir devant une DHG (ou sévère) ou d'un cancer superficiel comporte plusieurs étapes. Les deux premières étapes sont représentées par la confirmation du diagnostic et l'évaluation de l'étendue des lésions ; elles diffèrent sensiblement selon que le siège dysplasie en muqueuse malpighienne ou en muqueuse glandulaire.

### Première étape : confirmation du diagnostic

Le diagnostic de DHG ou de dysplasie sévère doit toujours être confirmé par une deuxième série de biopsies et par une relecture des lames par un anatomo-pathologiste expert.

Lorsque la dysplasie sévère est détectée au niveau de la muqueuse malpighienne de l'œsophage, une nouvelle endoscopie doit être réalisée ; l'examen de la muqueuse doit être minutieux et concerner toute la hauteur de l'œsophage. Toute modification du relief, de la coloration ou de la réfringence de la muqueuse doit être biopsiée. Une coloration au lugol permet d'orienter les prélèvements biopsiques.

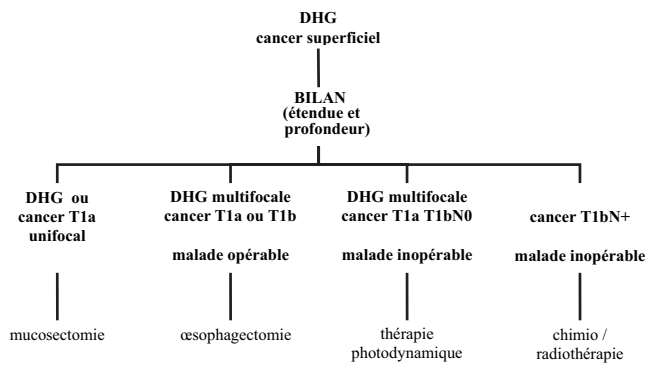
Lorsque la DHG est détectée au niveau d'un EBO, le diagnostic doit être confirmé par une deuxième série de biopsies étagées réalisée après un mois de traitement antisécrétoire par IPP à double dose afin de corriger d'éventuels remaniements inflammatoires liés au reflux. Au cours de l'endoscopie, l'examen de la muqueuse doit être minutieux et rechercher la moindre anomalie de relief ou de coloration. La distinction entre une DHG et un adénocarcinome intra-muqueux est parfois difficile et soulève le problème de la fiabilité du diagnostic histologique à partir des biopsies endoscopiques. L'examen anatomo-pathologique de pièces d'œsophagectomie pour DHG révèle la présence d'un adénocarcinome dans plus de 25 % des cas, même en cas d'évaluation préopératoire rigoureuse avec des biopsies multiples étagées espacées de 2 cm. Ces erreurs diagnostiques semblent plus liées à un échantillonnage insuffisant

qu'à l'exiguïté des biopsies endoscopiques : dans une série de 45 adénocarcinomes superficiels (dont 43 cancers intra-muqueux) diagnostiqués par un protocole de biopsies étagées espacées de 1 cm, Reid et al. [70] ont montré que le cancer était mis en évidence sur un seul niveau de biopsies dans 82 % des cas et sur une seule biopsie dans 69 % des cas ; ces auteurs ont estimé que la moitié des cancers n'auraient pas été diagnostiqués si les biopsies avaient été prélevées tous les 2 cm.

### Deuxième étape : évaluation de l'étendue des lésions

Des lésions de dysplasie sont souvent constatées à proximité des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage. Les études qui ont analysé la topographie des lésions dysplasiques au niveau de la muqueuse malpighienne de l'œsophage sont peu nombreuses et émanent d'auteurs japonais [71, 72]. Trois catégories de dysplasie peuvent être individualisées : la dysplasie diffuse où les lésions sont étendues et siègent au contact de volumineuses tumeurs ; la dysplasie multifocale où les lésions multiples sont dispersées et siègent à distance de petites tumeurs ; la dysplasie ou le cancer unifocal. Le repérage des lésions est facilité par la chromoendoscopie au lugol qui permet d'évaluer le nombre et l'étendue des lésions.

Au niveau d'un EBO aucune coloration ne permet de connaître avec précision l'étendue des lésions de dysplasie. Or c'est un élément fondamental qui guidera le choix du traitement. En effet, la topographie des lésions de dysplasie est extrêmement variable d'un sujet à l'autre. Dans certains cas, les lésions de DHG ne sont décelées que sur une seule biopsie alors que dans d'autres cas, elles occupent une surface étendue ou plusieurs sites distincts de l'EBO. Ces constatations ont abouti au concept de dysplasie unifocale et de dysplasie multifocale ou diffuse. Buttar et al. [73] ont montré que le risque de progression vers le cancer était plus important en cas de dysplasie multifocale ou diffuse qu'en cas de dysplasie unifocale. Une étude récente est venue contredire ces résultats [74]. La réalisation de biopsies étagées espacées de 1 centimètre sur les 4 faces de l'œsophage et sur toute la hauteur de l'EBO, permet de dresser une cartographie précise de l'œsophage et d'apprécier l'extension en surface de la DHG. Elle permet en outre de rechercher un cancer invasif ou d'autres foyers de dysplasie qui justifieront un traitement approprié en raison de leur potentiel évolutif.



**Fig. 1** – Arbre décisionnel face à une dysplasie de haut grade ou un cancer superficiel de l'œsophage (T1a : cancer envahissant la muqueuse ; T1b : cancer envahissant la sous-muqueuse).

*Decisional algorithm for high-grade dysplasia or superficial esophageal cancer (T1a: cancer invading the mucosa, T1b: cancer invading the submucosa).*

### Troisième étape : évaluation de l'extension en profondeur des lésions

Elle est la même, quel que soit le type de muqueuse où sont constatées les lésions. Si l'examen histologique révèle l'existence d'un cancer invasif, il convient de réaliser une échoendoscopie de l'œsophage qui permettra d'évaluer l'extension en profondeur et de rechercher un envahissement ganglionnaire ; seules les minisondes de haute fréquence permettent de distinguer les cancers intra-muqueux des cancers envahissant la sous-muqueuse. Cette distinction est importante car le risque d'envahissement ganglionnaire en cas de cancer envahissant la sous-muqueuse est de 20 à 50 % alors qu'il est inférieur à 5 % en cas de cancer intra-muqueux.

L'aspect endoscopique du cancer est également un élément important à prendre en considération. La classification japonaise des cancers superficiels du tube digestif distingue trois types de lésions : les lésions surélevées, les lésions planes et les lésions déprimées. Le risque d'envahissement de la sous-muqueuse est plus important en cas de tumeur déprimée.

### Quatrième étape : Traitement des dysplasies de haut grade (sévères) de l'œsophage

La prise en charge d'un malade ayant des lésions de DHG (ou sévère) ou d'un cancer superficiel de l'œsophage doit faire l'objet d'une discussion multidisciplinaire impliquant gastro-entérologues, anatomo-pathologistes, oncologues, anesthésistes et chirurgiens. Le choix entre les différentes options thérapeutiques doit être guidé par plusieurs facteurs : a) le bilan d'extension en surface et en profondeur des lésions ; b) les risques propres à chaque traitement ; c) le bénéfice escompté pour le malade.

L'information donnée au malade doit être claire et objective et le consentement du malade reste l'élément déterminant du choix du traitement. La figure 1 illustre les différentes options thérapeutiques en fonction des paramètres précédents : extension de la dysplasie ou du cancer superficiel, opérabilité du malade.

En cas de DHG étendue ou multifocale ou de cancer superficiel, l'œsophagectomie doit être recommandée si le sujet est jeune et ne présente pas de risque opératoire majeur. En cas d'EBO, la totalité de la muqueuse métaplasique doit être réséquée lors de l'intervention, en raison du risque de survenue d'un cancer sur une muqueuse glandulaire résiduelle.

Différentes modalités de traitement endoscopique des foyers de dysplasie ou de cancers superficiels de l'œsophage ont récemment été proposées chez les malades inopérables : thérapie photodynamique ; mucosectomie endoscopique ; destruction par photocoagulation laser ou électrocoagulation. Le principal avantage de la mucosectomie endoscopique est de permettre une analyse histologique de la pièce opératoire et d'apprécier l'extension en profondeur d'un éventuel cancer, qui peut justifier un traitement complémentaire en raison du risque d'atteinte ganglionnaire. Le principal inconvénient est qu'elle ne permet de traiter que des lésions peu étendues en surface. Cette technique est la technique de choix en cas de DHG (ou sévère) unifocale, même lorsque le malade est opérable. En cas de cancer, la mucosectomie ne doit s'appliquer qu'aux tumeurs de moins de 2 cm de plus grand diamètre, planes ou surélevées sans ulcération.

Une destruction endoscopique par électrocoagulation, par photocoagulation ou thérapie photodynamique peut être proposée en cas de lésions étendues ou multifocales si le sujet est âgé ou à risque chirurgical. La thérapie photodynamique doit plutôt être réservée aux lésions multifocales ; en effet, cette technique a pour avantage de permettre de traiter une surface importante de muqueuse en un nombre limité de séances. Le principe de la technique consiste à administrer un agent photosensibilisant qui s'accumule préférentiellement dans les tissus dysplasiques ou néoplasiques, puis d'appliquer sur la zone à traiter un rayonnement laser d'une longueur d'onde donnée. L'effet thérapeutique résulte de lésions ischémiques et de la formation de radicaux libres aboutissant à une destruction tissulaire localisée.

Enfin, lorsqu'il existe un risque élevé d'envahissement ganglionnaire (extension à la sous muqueuse en échoendoscopie ou sur la pièce opératoire de mucosectomie) ou, a fortiori, des ganglions métastatiques en échoendoscopie, un traitement par radiochimiothérapie concomitante doit être entrepris.

### Conclusion

Qu'elle survienne en muqueuse malpighienne ou en muqueuse glandulaire, la dysplasie représente la lésion précancéreuse de l'œsophage. Le dépistage endoscopique de la dysplasie au niveau de la muqueuse malpighienne de l'œsophage est facilité par la chromoendoscopie au lugol. Au niveau des EBO, les lésions de dysplasie ne sont habituellement pas visibles en endoscopie conventionnelle et les colorations vitales sont d'interprétation plus difficile. À l'heure actuelle, seules des biopsies étagées permettent de dépister ces lésions. Le bénéfice de la surveillance des sujets à risque de cancer de l'œsophage n'est pas démontré à l'échelle d'une population. Cette surveillance présente néanmoins un intérêt à l'échelon individuel. La prise en charge d'un malade ayant des lésions de DHG (ou sévère) ou d'un cancer superficiel de l'œsophage doit comporter une évaluation précise de l'étendue et de la profondeur des lésions et faire l'objet d'une approche multidisciplinaire qui prend en compte le bénéfice escompté et les risques inhérents aux différentes possibilités de traitement.

### RÉFÉRENCES

1. Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I, Launoy G, Schaffer P, Arveux P, et al. Estimation de l'incidence des cancers du tube digestif par région. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1040-7.
2. Faivre J, Grosclaude P, Launoy G, Arveux P, Raverdy N, Menegoz F, et al. Les cancers digestifs en France. Distribution géographique et estimation de l'incidence nationale. *Gastroenterol Clin Biol* 1997;21: 174-80.
3. Vizzaino AP, Moreno V, Lambert R, Parkin DM. Time trends incidence of both major histologic types of esophageal carcinomas in selected countries, 1973-1995. *Int J Cancer* 2002;99:860-8.

4. Desoubeaux N, Le Prieur A, Launoy G, Maurel J, Lefevre H, Guillois JM, et al. Recent time trends in cancer of the oesophagus and gastric cardia in the region of Calvados in France, 1978-1995 : a population based study. *Eur J Cancer Prev* 1999;8:479-86.
5. Liabeuf A, Faivre J. Time trends in oesophageal cancer incidence in Cote d'Or (France), 1976-93. *Eur J Cancer Prev* 1997;6:24-30.
6. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer* 1998;83:2049-53.
7. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Symptomatic gastroesophageal reflux as a risk factor for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1999;340:825-31.
8. Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883-90.
9. Weston AP, Krmpotich P, Makdisi WF, Cherian R, Dixon A, McGregor DH, 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.
10. Pereira AD, Suspiro A, Chaves P, Saraiva A, Gloria L, de Almeida JC, Leitao CN, et al. Short segments of Barrett's epithelium and intestinal metaplasia in normal appearing oesophagogastric junctions : the same or two different entities ? *Gut* 1998;42:659-62.
11. Shaheen NJ, Crosby MA, Bozyski EM, Sandler RS. Is there publication bias in the reporting of cancer risk in Barrett's esophagus ? *Gastroenterology* 2000;119:333-8.
12. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G. Adenocarcinomas arising in tongues or short segments of Barrett's esophagus. *Dig Dis Sci* 1992;37:137-43.
13. Sharma P, Morales TG, Bhattacharyya A, Garewal HS, Sampliner RE. Dysplasia in short-segment Barrett's esophagus : a prospective 3-year follow-up. *Am J Gastroenterol* 1997;92:2012-6.
14. Weston AP, Krmpotich PT, Cherian R, Dixon A, Topalovski M. Prospective long-term endoscopic and histological follow-up of short segment Barrett's esophagus : comparison with traditional long segment Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1997;92:407-13.
15. Rudolph RE, Vaughan TL, Storer BE, Haggitt RC, Rabinovitch PS, Levine DS, et al. Effect of segment length on risk for neoplastic progression in malades with Barrett esophagus. *Ann Intern Med* 2000;132:612-20.
16. Katz D, Rothstein R, Schned A, Dunn J, Seaver K, Antonioli D. The development of dysplasia and adenocarcinoma during endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1998;93:536-41.
17. Reid BJ, Levine DS, Longton G, Blount PL, Rabinovitch PS. Predictors of progression to cancer in Barrett's esophagus : baseline histology and flow cytometry identify low- and high-risk malade subsets. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1669-76.
18. Schnell TG, Sontag SJ, Chejfec G, Aranha G, Metz A, O'Connell S, Seidel UJ, et al. Long-term nonsurgical management of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia. *Gastroenterology* 2001;120:1607-19.
19. Boyer J, Robaszkiewicz M. Guidelines of the French Society of Digestive Endoscopy : monitoring of Barrett's esophagus. The Council of the French Society of Digestive Endoscopy. *Endoscopy* 2000;32:498-9.
20. Paull A, Trier JS, Dalton MO, Camp RC, Loeb P, Goyal RK. The histological spectrum of Barrett's esophagus. *N Engl J Med* 1976;295:476-80.
21. Cameron AJ, Carpenter HA. Barrett's esophagus, high grade dysplasia and early adenocarcinoma : a pathological study. *Am J Gastroenterol* 1997;92:586-91.
22. Tytgat GNJ, Hameetman W, Onstenk R, Schotborg R. The spectrum of columnar-lined esophagus — Barrett's esophagus. *Endoscopy* 1989;21:177-85.
23. Levine DS, Haggitt RC, Blount PL, Rabinovitch PS, Rusch VW, Reid BJ. An endoscopic biopsy protocol can differentiate high-grade dysplasia from early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 1993;105:40-50.
24. Provenzale D, Kemp JA, Arora S, Wong JB. A guide for surveillance of malades with Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1994;89:670-80.
25. Cameron AJ, Zinsmeister AR, Ballard DJ, Carney JA. Prevalence of columnar-lined (Barrett's) esophagus. Comparison of population-based clinical and autopsy findings. *Gastroenterology* 1990;99:918-22.
26. Gerson LB, Shetler K, Triadafilopoulos G. Prevalence of Barrett's esophagus in asymptomatic individuals. *Gastroenterology* 2002;123:461-7.
27. Menke-Pluymers MB, Shoute NW, Mulder Ah, Hop WC, van Blankenstein M, Tilanus HW. Outcome of surgical treatment of adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gut* 1992;33:1454-8.
28. Streitz JM, Andrews CW, Ellis FH. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus. Does it help ? *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:383-8.
29. Rusch VW, Levine DS, Haggitt R, Reid BJ. The management of high grade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Cancer* 1994;74:5-9.
30. Peters JH, Clark GWB, Ireland AP, Chaudrasoma P, Smyrk TC, De Meester TR. Outcome of adenocarcinoma arising in Barrett's esophagus in endoscopically surveyed and nonsurveyed malades. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1994;108:813-22.
31. van Sandick JW, van Lanschot JJ, Kuiken BW, Tytgat GN, Offerhaus GJ, Obertop H. Impact of endoscopic biopsy surveillance of Barrett's esophagus on pathological stage and clinical outcome of Barrett's carcinoma. *Gut* 1998;43:216-22.
32. Ferguson MK, Durkin A. Long-term survival after esophagectomy for Barrett's adenocarcinoma in endoscopically surveyed and nonsurveyed malades. *J Gastrointest Surg* 2002;6:29-35.
33. Incarbone R, Bonavina L, Saino G, Bona D, Peracchia A. Outcome of esophageal adenocarcinoma detected during endoscopic biopsy surveillance for Barrett's esophagus. *Surg Endosc* 2002;16:263-6.
34. Cooper GS, Yuan Z, Chak A, Rimm AA. Association of prediagnosis endoscopy with stage and survival in adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Cancer* 2002;95:32-8.
35. Corley DA, Levin TR, Habel LA, Weiss NS, Buffler PA. Surveillance and survival in Barrett's adenocarcinomas : a population-based study. *Gastroenterology* 2002;122:633-40.
36. Cameron AJ. Barrett's esophagus : does the incidence of adenocarcinoma matter ? *Am J Gastroenterol* 1997;92:193-4.
37. Spechler SJ, Robbins AH, Rubins HB, Vincent ME, Heeren T, Doos WG, et al. Adenocarcinoma and Barrett's esophagus. An overrated risk ? *Gastroenterology* 1984;87:927-33.
38. Cameron AJ, Ott BJ, Payne WS. The incidence of adenocarcinoma in columnar-lined (Barrett's) esophagus. *N Engl J Med* 1985;313:857-9.
39. van der Burgh A, Dees J, Hop WC, van Blankenstein M. Oesophageal cancer is an uncommon cause of death in malades with Barrett's esophagus. *Gut* 1996;39:5-8.
40. Provenzale D, Schmitt C, Wong JB. Barrett's esophagus : a new look at surveillance based on emerging estimates of cancer risk. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2043-53.
41. Inadomi JM, Sampliner R, Lagergren J, Lieberman D, Fendrick AM, Vakil N. Screening and surveillance for Barrett esophagus in high-risk groups : a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2003;138:176-86.
42. Wright TA, Gray MR, Morris AI, Gilmore IT, Ellis A, Smart HL, et al. Cost effectiveness of detecting Barrett's cancer. *Gut* 1996;39:574-9.
43. Streitz JM Jr, Ellis FH Jr, Tilden RL, Erickson RV. Endoscopic surveillance of Barrett's esophagus : a cost-effectiveness comparison with mammographic surveillance for breast cancer. *Am J Gastroenterol* 1998;93:911-5.
44. Achkar E, Carey W. The cost of surveillance for adenocarcinoma complicating Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 1988;83:291-4.
45. Canto MI, Setrakian S, Petras RE, et al. Methylene blue selectively stains intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 1996;44:1-7.

46. Canto MI, Setrakian S, Willis J, et al. Methylene blue directed biopsies improve detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51:560-8.
47. Sharma P, Topalovski M, Mayo MS, et al. Methylene blue chromoendoscopy for detection of short-segment Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;54:289-93.
48. Dave U, Shousha S, Westaby D. Methylene blue staining : is it really useful in Barrett's esophagus ? *Gastrointest Endosc* 2001;53:333-5.
49. Guelrud M, Herrera I, Essendorf H, et al. Enhanced magnification endoscopy : a new technique to identify specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 2001;53:559-65.
50. Endo T, Awakawa T, Takahashi H, et al. Classification of Barrett's epithelium by magnifying endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2002;55:641-7.
51. Sharma P, Weston AP, Topalovski M, et al. Magnification chromoendoscopy for the detection of intestinal metaplasia and dysplasia in Barrett's oesophagus. *Gut* 2003;52:24-7.
52. Tuyns AJ, Péquignot G, Jensen OM. Le cancer de l'œsophage en Ille et Vilaine en fonction des niveaux de consommation d'alcool et de tabac Des risques qui se multiplient. *Bull Cancer* 1977;64:45-60.
53. Castellsague X, Munoz N, De Stefani E, Victora CG, Quintana MJ, Castelletto R, et al. Smoking and drinking cessation and risk of esophageal cancer (Spain). *Cancer Causes Control* 2000;11:813-8.
54. Day GL, Blot WJ, Shore RE, McLaughlin JK, Austin DF, Greenberg RS, et al. Second cancers following oral and pharyngeal cancers : role of tobacco and alcohol. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:131-7.
55. Licciardello JTW, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in malades with cancer of the head and neck : second cancer of the head and neck, esophagus and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:467-76.
56. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, et al. Second malignancies in malades who have head and neck cancer : incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;17:449-56.
57. Petit T, Georges C, Jung GM, Borel C, Bronner G, Flesch H, et al. Systematic esophageal endoscopy screening in malades previously treated for head and neck squamous-cell carcinoma. *Ann Oncol* 2001;12:643-6.
58. Sato E, Tokunaga M, Sakae K, Mukada T, Sasano N. Epithelial dysplasia in cancerous and non cancerous esophagi. *Tohoku J Exp Med* 1978;124:117-28.
59. Mandard AM, Marnay J, Gignoux M, Segol P, Blanc L, Ollivier JM, et al. Cancer of the esophagus and associated lesions : detailed pathologic study of 100 esophagectomy specimens. *Hum Pathol* 1984;15:660-9.
60. Peto R, Gray R, Brantom P, Grasso P. Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrodimethylamine : a detailed dose-response study. *Cancer Res* 1991;51:6415-51.
61. Postlethwait RW, Wendell Musser A. Changes in the esophagus in 1,000 autopsy specimens. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1974;68:953-6.
62. Crespi M, Munoz N, Grassi A, Shen Q, Wang KJ, Lin JJ. Precursor lesions of esophageal cancer in a low-risk population in China : comparison with high-risk populations. *Int J Cancer* 1984;34:599-602.
63. Schlemper RJ, Dawsey SM, Itabashi M, Iwashita A, Kato Y, Koike M, et al. Differences in diagnostic criteria for esophageal squamous cell carcinoma between Japanese and Western pathologists. *Cancer* 2000;1;88:996-1006.
64. Dawsey SM, Lewin KJ, Wang GQ, Liu FS, Nieberg RK, Yu Y, et al. Squamous esophageal histology and subsequent risk of squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;74:1686-92.
65. Jacob P, Kahrilas PJ, Desai T, Hidvegi D, Walloch J, Yokoo H, et al. Natural history and significance of esophageal squamous cell dysplasia. *Cancer* 1990;65:2731-9.
66. Crespi M, Grassi M, Munoz N, Wang GQ, Yang GR. Endoscopic features of suspected precancerous lesions in high-risk areas for esophageal cancer. *Endoscopy* 1984;16:85-91.
67. Dawsey SM, Wang GQ, Weinstein WM, Lewin KJ, Liu FS, Wiggett S, et al. Squamous dysplasia and early esophageal cancer in the Linxian region of China : distinctive endoscopic lesions. *Gastroenterology* 1993;105:1333-40.
68. Papiazan A, Descombes P, Capron JP, Lorriaux A. Fréquence du cancer de l'œsophage synchrones des cancers des voies aéro-digestives supérieures (100 cas) : intérêt des colorations vitales au lugol et bleu de toluidine. *Gastroenterol Clin Biol* 1985;9:16-22.
69. Seitz JF, Monges G, Navarro P, Giovannini M, Gauthier A. Dépistage endoscopique des dysplasies et des cancers infracliniques de l'œsophage. *Gastroenterol Clin Biol* 1990;14:15-21.
70. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3089-96.
71. Ohta H, Nakazawa S, Segawa K, Yoshino J. Distribution of epithelial dysplasia in the cancerous esophagus. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:392-8.
72. Sato E, Tokunaga M, Sakae K, Mukada T, Sasano N. Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous esophagi. *Tohoku J Exp Med* 1978;124:117-28.
73. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology* 2001;120:1630-9.
74. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy ? *Gut* 2003;52:486-9.
75. Chisholm EM, Williams SR, Leung JW, Chung SC, Van Hasselt CA, Li AK. Lugol's iodine dye-enhanced endoscopy in malades with cancer of the oesophagus and head and neck. *Eur J Surg Oncol*. 1992;18:550-2.
76. Okumura T, Aruga H, Inohara H, Matsunaga T, Shiozaki H, Kobayashi K, et al. Endoscopic examination of the upper gastrointestinal tract for the presence of second primary cancers in head and neck cancer malades. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1993;501:103-6.
77. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male malades with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. *Cancer* 1994;73:2038-41.
78. Makuuchi H, Machimura T, Shimada H, Mizutani K, Chino O, Kise Y, et al. Endoscopic screening for esophageal cancer in 788 malades with head and neck cancers. *Tokai J Exp Clin Med*. 1996;21:139-45.
79. Tincani AJ, Brandalise N, Altemani A, Scanavini RC, Valerio JB, Lage HT, et al. Diagnosis of superficial esophageal cancer and dysplasia using endoscopic screening with a 2% lugol dye solution in malades with head and neck cancer. *Head Neck* 2000;22:170-4.
80. Muto M, Hironaka S, Nakane M, Boku N, Ohtsu A, Yoshida S. Association of multiple Lugol-voiding lesions with synchronous and metachronous esophageal squamous cell carcinoma in malades with head and neck cancer. *Gastrointest Endosc*. 2002;56:517-21.
81. Reid BJ, Blount PL, Feng Z, Levine DS. Optimizing endoscopic biopsy detection of early cancers in Barrett's high-grade dysplasia. *Am J Gastroenterol* 2000;95:3089-96.
82. Ohta H, Nakazawa S, Segawa K, Yoshino J. Distribution of epithelial dysplasia in the cancerous esophagus. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:392-8.
83. Sato E, Tokunaga M, Sakae K, Mukada T, Sasano N. Epithelial dysplasia in cancerous and noncancerous esophagi. *Tohoku J Exp Med*. 1978;124:117-28.
84. Buttar NS, Wang KK, Sebo TJ, Riehle DM, Krishnadath KK, Lutzke LS, et al. Extent of high-grade dysplasia in Barrett's esophagus correlates with risk of adenocarcinoma. *Gastroenterology*. 2001;120:1630-9.
85. Dar MS, Goldblum JR, Rice TW, Falk GW. Can extent of high grade dysplasia in Barrett's oesophagus predict the presence of adenocarcinoma at oesophagectomy? *Gut* 2003;52:486-9.