

Traitement endoscopique de l'endobrachyoesophage

Pr Jean Boyer (Angers)

L'objectif du traitement endoscopique de l'EBO est de prévenir l'apparition de l'adénocarcinome ; sachant que les IPP même à fortes doses en continu ou le traitement chirurgical anti reflux n'ont fait preuve à ce jour de leur efficacité dans la prévention de l'adénocarcinome, seules les méthodes basées sur l'éradication de l'EBO sont actuellement proposées en alternative à la surveillance endoscopique régulière ou à l'oesophagectomie. Traitement endoscopique de l'endobrachyoesophage non dysplasique. Depuis une dizaine d'années, on sait que si l'on détruit ou résèque l'endobrachyoesophage l'on peut obtenir une repousse de muqueuse malpighienne en apparence normale à condition que l'on traite efficacement le reflux acide soit par des inhibiteurs de la pompe à protons soit par chirurgie anti reflux ; les premiers résultats chez l'homme portant sur des petites séries de patients ont soulevé dans le monde gastro-entérologique un immense enthousiasme ; actuellement on peut recenser dans la littérature plus de 50 publications regroupant près de 900 patients ; globalement, toutes les méthodes thérapeutiques proposées permettent d'obtenir la régression complète de l'endobrachyoesophage et tout particulièrement de la métaplasie intestinale dans environ 50% des cas (40% à 100% selon les techniques utilisées) ; les méthodes de destruction thermique les plus adaptées à ce type de traitement sont l'électrocoagulation à plasma argon et l'électrocoagulation bipolaire ou multipolaire; d'autres techniques récentes sont en cours d'évaluation : la radiofréquence et la cryothérapie. En France , la technique la plus diffusée est l'électrocoagulation argon du fait de sa simplicité d'utilisation , son coût et son innocuité. Le protocole thérapeutique habituellement préconisé consiste à coaguler la couche superficielle de la muqueuse composant l'EBO en partant de son pôle supérieur par segments de 2 à 3 cm de façon circonférentielle jusqu'à atteindre la jonction oesogastrique anatomique repérable endoscopiquement en vérifiant sur les biopsies la destruction complète de la métaplasie intestinale ; les séances thérapeutiques sont espacées de quelques semaines (4 à 6 semaines) en prenant soin de contrôler le mieux possible le reflux gastro oesophagien par les IPP à une posologie double , triple voire plus de la posologie standard ; certains proposent de vérifier le bon contrôle du reflux acide pendant la durée du traitement par une Phmétrie/24h ; le nombre de séances nécessaires varie en fonction de la longueur de l'endobrachyoesophage ; 4 à 6 séances sont habituellement nécessaires pour éradiquer un endobrachyoesophage de 4 à 5 cm de haut ; la tolérance est satisfaisante ; les séances sont effectuées en ambulatoire avec ou sans sédation ; 25% des patients présentent des douleurs passagères modérées durant 2 à 3 jours après les séances le plus souvent soulagées par les IPP ; Les complications sont rares limitées à quelques sténoses partielles régressives après dilatation endoscopique ; les perforations sont exceptionnelles et sont le plus souvent secondaires à des erreurs techniques ou lorsque l'on utilise des fortes puissances (90W). Après éradication de l'endobrachyoesophage , il est nécessaire de poursuivre le traitement par IPP à forte dose (laquelle?)ou d'envisager un traitement chirurgical anti reflux pour éviter la récurrence ; actuellement, le traitement idéal antireflux à visée préventive de la récurrence n'est pas connu ; ce que l'on sait c'est que la récurrence survient dans les mois qui suivent l'éradication de l'endobrachyoesophage dans 20 à 50% des cas ; ces récurrences sont minimales, très limitées, dépassant rarement 1 cm de haut et plus souvent sous forme de languettes que d'un manchon circulaire et ceci quelle que soit la hauteur initiale de l'endobrachyoesophage. Les résultats à long terme après éradication de l'endobrachyoesophage sont actuellement assez bien documentés. Au début de l'expérience des équipes , 3 cas d'adénocarcinomes sous épithéliaux de survenue précoce, ont été rapportés, ce qui a fait suspecté un rôle délétère des agressions thermiques sur les processus de cancérogenèse. Or depuis, dans les études ultérieures malgré un suivi dépassant un an , aucun autre cas n'a été publié ; dans notre expérience portant sur 50 patients éradiqués et suivis pendant plus de 5 ans aucun cas de DHG ou de cancer n'a été observé , résultat identique à celui publié récemment par Madisch A et coll chez 66 patients sur un suivi médian de 51 mois ; dans cette série les auteurs soulignent que selon les données épidémiologiques 2 à 3 cas d'adénocarcinome auraient du survenir. Malgré ces résultats, l'éradication de l'EBO à visée préventive du cancer n'est pas recommandé ; des études à plus

long terme sont nécessaires ; la technique idéale d'éradication et le traitement préventif des récurrences restent à définir ; en attendant , personnellement et de façon pragmatique , je propose cette méthode de prévention du cancer aux patients jeunes informés , motivés ayant un EBO avec dysplasie de bas grade. Traitement endoscopique de la dysplasie de haut grade (DHG) et adénocarcinome superficiel sur endobrachyoesophage Classiquement, l'oesophagectomie prophylactique est conseillée lorsque est détectée une DHG sur EBO ; ceci est lié au fait que sur 40 à 50 % des pièces opératoires étaient retrouvées un adénocarcinome non détecté par l'endoscopie et les biopsies ; actuellement , le risque de laisser passer un adénocarcinome invasif après avoir réalisé le protocole biopsique actuellement recommandé est faible ; il est de 5 à 25% selon les études publiées ; le diagnostic est « récupérable » par les contrôles ultérieurs rapprochés (trimestriels) préconisés ; le diagnostic de DHG et/ou d'adénocarcinome sur EBO étant un diagnostic tardif dans l'histoire naturelle des EBO, la population de malades intéressée est une population dont l'âge est le plus souvent supérieur à 65 ans ; l'oesophagectomie est une intervention sur ce terrain à risque de morbidité et mortalité élevées respectivement de 40% et 5% pour des équipes chirurgicales expertes ; c'est pourquoi depuis ces 10 dernières années ont été proposées des alternatives notamment endoscopiques ; les méthodes actuellement les plus évaluées sont , la résection par mucosectomie , l'électrocoagulation bipolaire ou par plasma argon, et la thérapie photodynamique.)La résection par mucosectomie Les études prospectives à ce jour publiées sont peu nombreuses et ne portent que sur un petit nombre de patients et un recul limité ; la plus importante est celle de Ell et al portant sur 64 cas (61 adénocarcinomes et 3 dysplasie de haut grade) ; cent vingt résections muqueuses ont été réalisées en utilisant la technique de la ligature élastique ; une seule complication (1 hémorragie traitée endoscopiquement) a été observée ; les malades ont été séparés en 2 groupes : le premier groupe de 35 patients avait les critères les plus favorables : lésions de type I,IIa,IIb,IIc < 10mm limitées à la muqueuse et de moins de 20 mm de diamètre) et le deuxième groupe de 29 patients avait les risques les plus élevés d'envahissement ganglionnaire(lésions de plus de 20 mm, de type III, indifférenciées , avec infiltration de la sous muqueuse). Sur une période de suivi de 12 mois , une rémission complète a été observée chez 97% des patients du premier groupe et seulement chez 59% des patients du second groupe ; dans 14% des cas, une récurrence a été constatée au niveau de la muqueuse de Barrett résiduelle laissée en place et surveillée. 3)La thérapie Photodynamique (PDT) Les premiers essais d'éradication de l'endobrachyoesophage compliquée de dysplasie de haut grade et d'adénocarcinome par PDT ont été effectués par Overholt et al en 1993; ces premiers résultats encourageants ont justifié des études prospectives monocentriques et multicentriques ayant permis actuellement de traiter plus de 500 patients : les 2 photosensibilisants utilisés ont été le porfimère sodique(Photofrin[®]) et l'acide- 5-Aminolévulinique (5-ALA) ; la principale étude publiée est celle de Overholt et al ; 100 patients ont été inclus dans cette étude prospective : 13 patients avaient un adénocarcinome superficiel (T1 : 12 ;T2 : 1), 73 une DHG et 14 une dysplasie de bas grade. 1 à 3 séances de PDT par Photofrin[®] étaient effectuées complétées si besoin par laser Nd-YAG sous couvert d'un traitement d'oméprazole. La durée moyenne du suivi a été de 19 mois (4-84 mois) ; 10 des 13 cancers ont été éradiqués et la dysplasie a pu être éliminée chez 78 patients ; une éradication complète de la muqueuse de Barrett a pu être obtenue chez 43 patients ; La PDT a été responsable d'une sténose dans 34% des cas ; Avec le 5-ALA, la profondeur de destruction tumorale est moindre ne dépassant pas 2 à 3mm ; Gossner et al, ont testé ce photosensibilisant sur des lésions de DHG et des adénocarcinomes superficiels sur endobrachyoesophage ; 32 patients ont été inclus : 10 avaient une DHG et 22 un adénocarcinome superficiel dont 7 avaient une épaisseur < à 2 mm mesurée par échoendoscopie ; la médiane de suivi a été de 9,9 mois (1-30 mois) ; les 10 DHG ont été éradiquées ainsi que 17 cancers sur 22 (77%) ; seules les tumeurs < à 2mm d'épaisseur ont pu être éradiquées (17 sur 17) ; aucune complication n'a été observée ; cette étude montre bien les limites du 5-ALA pour le traitement des adénocarcinomes superficiels sur muqueuse de Barrett , et son intérêt pour le traitement des dysplasies par rapport au Photofrin[®] du fait de sa tolérance et de son innocuité . 3)Traitements combinés L'une ou l'autre méthode utilisée seule laissant en place un pourcentage non négligeable de muqueuse de Barrett expose à une récurrence de la dysplasie sévère et/ou de l'adénocarcinome évaluée selon les études entre 10 et

33% dans les 2 ans de suivi ; conscients de ce risque , nous avons opté depuis 1996 pour une stratégie plus radicale ayant pour objectifs non seulement l'éradication des foyers de dysplasie de haut grade et/ou d'adénocarcinome mais aussi de la totalité de l'EBO ; cette stratégie a été conduite sur une série consécutive de 29 patients traités entre 1995 et 2001 ; le traitement a consisté entre 1996 et 1999 en une destruction de l'EBO par APC (selon un protocole personnel) sous couvert d'un traitement antiseécrétoire par Oméprazole entre 40 et 60mg/j suivi d'un traitement du RGO par Oméprazole 40 mg/j ou chirurgie anti reflux ; ce traitement a été appliqué en cas d'EBO en DHG sans adénocarcinome décelable ; à partir de 1999, nous avons traité les patients porteurs d'un EBO avec DHG et/ou adénocarcinome intra muqueux et sous muqueux (T1a et T1b) par mucosectomie(s) puis APC jusqu'à éradication complète de l'EBO, après contre indication chirurgicale ; le bilan d'extension comprenait outre l'examen endoscopique avec biopsies multiples étagées , une échoendoscopie avec minisonde de 20 MHz ; en cas de survenue au cours du suivi d'une récurrence néoplasique invasive ou d'un échec avec survenue d'un cancer invasif une radiothérapie externe a été effectuée (3 patients) ; aucune complication n'est survenue; la hauteur de l'endobrachyoesophage allait de 2 cm à 15 cm ; nous avons obtenu l'éradication complète des lésions de DHG et/ou adénocarcinome et de l'endobrachyoesophage chez 26 des 29 patients traités ; 5 patients sont décédés dont 1 seul de son cancer après 3 ans de suivi ; 24 patients ont plus de 3 ans de suivi (extrêmes 42 mois à 96 mois) ; 2 récurrences adénocarcinomateuses l'une cardiale l'autre sur îlot d'EBO sont survenues après 96 et 66 mois de suivi. Les traitements endoscopiques de la DHG et/ou de l'adénocarcinome sur EBO ont actuellement une place dans la stratégie thérapeutique ; elle repose initialement sur un bilan rigoureux comportant une étude histologique précise basée sur un protocole endoscopique et biopsique intensifié , une étude de l'extension pariétale par échoendoscopie avec une minisonde de 20 à 30 MHz ; En cas de DHG seule ou associée à un adénocarcinome intra muqueux focalisé , le traitement reposera avant tout sur la résection (mucosectomie) la plus extensive possible; le traitement à notre sens doit être complété par une destruction complète de l'endobrachyoesophage résiduel par APC ou PDT ; en cas de cancer envahissant la muscularis mucosae (T1b) , une intervention chirurgicale carcinologique doit être proposée de première intention ; si celle ci est contre indiquée , un traitement curateur pourra être effectué comportant la résection première du cancer par mucosectomie couplée à une radiothérapie externe(± chimiothérapie) et une destruction complète par APC/PDT de l'endobrachyoesophage résiduel ; après traitement endoscopique, une surveillance trimestrielle doit être effectuée la première année d'évolution, puis tous les 6 mois ; un excellent contrôle du reflux est très probablement utile pour prévenir les récurrences à long terme de l'endobrachyoesophage(et de la dysplasie?). Pour en savoir plus : Van Laethem JL . Eradication of barrett's mucosa with argon plasma coagulation and acid suppression : immediate and mid term results. GUT 1998 ;43 : 747-51 Sharma P. Durability of new squamous epithelium after endoscopic reversal of barrett's esophagus. Gastrointest Endosc. 1999 ; 50 :159-64 Kahaleh M. long-term follow-up and factors predictive recurrence in Barrett's esophagus treated by argon plasma coagulation and acid suppression Endoscopy 2002;34: 950-5 Basu KK. Efficacy and one year follow up of argon plasma coagulation therapy for ablation of barrett's oesophagus : factors determining persistence and recurrence of barrett's epithelium. GUT 2002 ; 51 : 776-80 Madisch A. Long-term follow-up after complete ablation of Barrett's esophagus with argon plasma coagulation . World J Gastroenterol 2005; 11: 1182-6 Gossner L. Photodynamic ablation of high-grade dysplasia and early cancer in barrett's esophagus by means of 5-Aminolevulinic acid. Gastroenterology. 1998 ; 114 : 448-54 Overholt BF. Photodynamic therapy for barrett's esophagus: follow up in 100 patients Gastrointest Endosc. 1999 ;49 : 1-7 Eil C. Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in barrett's esophagus. Gastroenterology;2000 ; 118 : 670-7 May A. Local endoscopic therapy for intraepithelial high-grade neoplasia and early adenocarcinoma in Barrett's oesophagus: acute phase and intermediate results of a new treatment approach. Eur J Gastroenterol Hepatol 2002; 14: 1085-91 Peters FP. Endoscopic treatment of high-grade dysplasia and early stage cancer in Barrett's esophagus. Gastrointest Endosc 2005; 61: 506-14