

بلعوم بارط

M. RIMANI, A. EL BOUZIDI, I. ZRARA, A. HARKET, A. LABRAIMI, S. BENOMAR.

ملخص : يتميز هذا المرض بزحف النسيج المخاطي المعدي إلى أسفل البلعوم ولم يتم الحسم في بزوغ على المرض كحالة وراثية أو كإصابة ثانوية، مع تحول للنسيج الأصلي البلعومي. وهذا ما أدى إلى خلط في التعريف وفي نشوئه. سيتعرض الباحثون إلى هذه النقطة إضافة إلى التحولات السرطانية التي قد تنشأ عنها وذلك على ضوء المعطيات والنحوت الأخرى.

Résumé : L'existence d'une muqueuse de type glandulaire au niveau de l'œsophage distal a été décrite pour la première fois en 1950 par Barrett, et constitue depuis un riche sujet d'étude et de controverse. La discussion initiale concernant la pathogénie de l'œsophage de Barrett a été centrée sur l'alternative entre une muqueuse aberrante congénitale ou un épithélium métaplasique acquis. Ce qui a entraîné une confusion au sujet de la définition de la pathogénie et des données cliniques de cette affection.

Certains points ont été élucidés, mais il n'en demeure pas moins que des problèmes concernant l'histoire naturelle, la transformation maligne et l'influence du traitement sur cette muqueuse ne sont pas encore complètement résolus. Nous essaierons, par ce travail de faire une mise au point sur la question à la lumière des données et acquisitions récentes de la littérature.

Mots-clés : épithélium de Barrett - dysplasie - adénocarcinome.

Abstract : The columnar-lined epithelium of the esophagus has been first described by Barrett in 1950, , and constitutes since a subject of numerous studies and controversy.

The initial discussion about Barrett 's esophagus pathogenesis has been centred on the alternative between a congenital aberrant mucosae or an acquired metaplasie epithelium, this has entailed confusion about the definition, the pathogenesis and the clinical data of this disease.

Some points have been elucidated, but different problems about the natural history, the malignant transformation and the influence of the therapy on this mucosae are not yet completely solved.

We will try, by this work to make a set point on the question in the light of data and recent acquisitions of the literature.

Key-words : Barrett 's epithelium - dysplasia - adenocarcinoma

INTRODUCTION

Sur le plan terminologique, épithélium de Barrett (EB) ou muqueuse de Barrett, œsophage de Barrett (OB) et métaplasie de Barrett sont synonymes. Le terme d'endobrachy-œsophage (EBO) est utilisé par les francophones pour désigner la même affection.

L'épithélium Barrett peut être défini comme un état de la muqueuse dans lequel l'épithélium de type épidermoïde, qui recouvre normalement l'œsophage distal, est remplacé par un épithélium métaplasique de type cylindrique.

Cette définition, pourtant simple, ne fait pas l'unanimité:

-L'œsophage distal normal peut en effet être recouvert sur ses 1 à 2 derniers centimètres d'un épithélium de type glandulaire.

-De plus, la jonction gastro-œsophagienne peut être difficile à déterminer cliniquement.

De ce fait, une définition plus large a été adoptée, elle permet d'inclure "tous les cas, dans lesquels existe un épithélium cylindrique, qui est en continuité distale avec l'épithélium gastrique et qui s'étend au-dessus de 3 centimètres de la jonction gastro-œsophagienne" (1,2,3).

HISTORIQUE (4,5) :

Déjà en 1904 However et Schridde rapportèrent l'existence d'un épithélium cylindrique au niveau de l'œsophage qui fut observé par Jackson en 1920 à l'endoscopie et confirmé par Taylor sur une série d'autopsies.

Ce n'est qu'en 1950, que l'affection fut décrite, pour la première fois par *Since Norman Barrett* qui émit alors l'hypothèse de sa possible origine congénitale.

En 1953 Allison et coll, rattachèrent l'œsophage de Barrett au reflux gastro-œsophagien (RGO) et évoquèrent le caractère acquis de l'affection.

En 1970, Bremner et coll. purent reproduire l'épithélium Barrett chez le chien.

En 1975, Naef envisagea l'association œsophage de Barrett - adénocarcinome œsophagien.

EPIDEMIOLOGIE (3,5,6,7):

L'affection a une distribution bimodale de 0 à 15 ans et de 40 à 80 ans. Le diagnostic est souvent fait chez un homme de la cinquantaine.

Elle touche de façon préférentielle les sujets caucasiens et s'observe rarement dans la race noire, ce qui suggère une prédisposition génétique.

La prévalence exacte de l'œsophage de Barrett demeure imprécise. Elle est estimée à 0,3 - 2 % dans la population générale. Parmi les patients souffrant de RGO, la prévalence varie de 7 à 23 %.

Une étude récente a comparé la prévalence post-mortem à celle constatée dans une communauté, elle montre que la majorité des cas d'œsophage de Barrett demeurent méconnus pendant leurs vie.

Origine congénitale ou acquise ? (4,5,6,7,8,9):

L'hypothèse d'un œsophage de Barrett d'origine congénitale a été formulée sur des bases embryogénétiques: au cours du développement embryonnaire, l'œsophage est tapissé d'un épithélium cylindrique cilié qui est remplacé par un épithélium de type malpighien à la 17ème semaine du développement fœtal.

La théorie congénitale est contestée du fait que:

– les lésions d'endobrachy-œsophage concernent essentiellement des sujets d'âge moyen ou plus âgés.

– la majorité des enfants ayant un épithélium de Barrett ont des symptômes de RGO.

– l'histologie de l'œsophage de Barrett ne ressemble pas à l'épithélium cylindrique cilié congénital.

– le développement de l'endobrachy-œsophage peut être secondaire à certaines interventions chirurgicales type myotomie de Heller, œso-gastrectomie, gastrectomie totale....

Il n'en demeure pas moins que l'origine congénitale reste soulevée par certains auteurs.

L'hypothèse étiologique la plus acceptée actuellement est celle d'une lésion acquise:

– le remplacement de l'épithélium épidermoïde par un épithélium cylindrique a été démontré par les expériences de Bremner et Pollara sur le chien.

– un argument solide est l'interruption d'extension de l'épithélium de Barrett dans le sens crânio-caudal après traitement chirurgical du RGO.

ANOMALIES	PRÉVALENCE	COMMENTAIRES
Déficience du SIO	>90 %	Prédisposition au RGO
Anomalie motilité oesophage.	80 %	Temps exposition RGO élevé
Retard de vidange gastrique	60 %	RGO +++
Sécrétion d'acide élevée	40 %	RGO +++
Reflux duodéno-gastrique	40 %	Reflux acide biliaire et enzymes pancréatiques
Sensibilité diminuée	100 %	Absence de signes d'alarme

(SIO: sphincter inférieur de l'œsophage)

Les facteurs intervenants dans l'acquisition de l'œsophage de Barrett (selon J. Stem) (8):

De façon occasionnelle, l'épithélium de Barrett est associé à des pathologies exposées à un risque supplémentaire de RGO telle la sclérodermie (6,10), la mucoviscidose, le syndrome de Zollinger-Ellison (6). Plus récemment, l'*Helicobacter pylori* a été observé au niveau de la muqueuse de Barrett, mais il semble improbable qu'il joue un rôle dans sa pathogénie (6,11).

Origine des cellules de l'œsophage de Barrett (4,5)

Ce sont probablement des cellules souches primordiales indifférenciées et totipotentes qui sont à l'origine de la métaplasie de Barrett, mais leur origine reste incertaine. Les 3 hypothèses qui sont émises supposent qu'elles proviennent:

- des glandes de la sous-muqueuse œsophagienne.
- de la métaplasie des cellules basales de la couche germinative épidermoïde.
- ou encore de la migration de cellules gastriques du cardia vers l'œsophage distal.

L'association des trois, expliquerait la variété des cellules (cellules muqueuses, pariétales, caliciformes, de Paneth....) observées dans la muqueuse de Barrett.

CLINIQUE : (3,5)

La métaplasie cylindrique de l'œsophage ne provoque pas par elle-même des symptômes. Quand ils existent, ils sont identiques à ceux du RGO et ne sont pas du tout spécifiques.

- Le transit œsophagien dynamique objective le RGO et met en évidence, dans 60 % des cas seulement de longues striations de l'œsophage inférieur avec un aspect réticulaire de la muqueuse.
- L'étude manométrique montre dans la majorité des cas une déficience mécanique du sphincter inférieur de l'œsophage (SIO) quand persiste un doute à l'endoscopie.
- La pHmétrie œsophagienne des 24 heures quantifie la sévérité du RGO et précise ses caractéristiques.
- L'examen endoscopique de l'œsophage est à la base du diagnostic de l'œsophage de Barrett, il le suspecte sur l'existence d'un aspect velour rosé se confondant avec la muqueuse gastrique, à surface lisse ou munies de petites projections à intervalles irréguliers. Il permet de faire une cartographie des lésions, une étude cytologique qui peut mettre en évidence des cellules à gobelet et surtout de pratiquer des biopsies dirigées. Celles-ci confirment le diagnostic. De multiples prélèvements sont indispensables sur

toute l'étendue de l'EB, en aval du SIO, au niveau de l'épithélium squameux normal et au niveau des lésions retrouvées: ulcère, polype ou zone suspecte.

ETUDE ANATOMOPATHOLOGIQUE ET CLASSIFICATION (1,2,5) :

En microscopie optique

En microscopie optique, la muqueuse de Barrett est caractérisée par la présence d'un épithélium cylindrique superficiel qui peut être constitué d'un seul type cellulaire, mais plus souvent d'une combinaison de différents types cellulaires et de structures glandulaires.

Hamilton (1) a proposé une classification selon les différents types cellulaires retrouvés:

- 1- Epithélium cylindrique spécialisé: de type intestinal.
- 2- Epithélium de type jonctionnel : de type cardia.
- 3- Epithélium de type fundique.
- 4- Le type indéterminé: aspect relativement indifférencié de l'épithélium secondaire à l'inflammation et aux ulcérations.

On en déduit qu'une seule biopsie ne peut cibler avec précision le critère de l'une des 4 catégories.

L'irrégularité de la surface muqueuse et la distribution irrégulière des cryptes et des glandes sont indicatives des remaniements de l'architecture muqueuse. Celle-ci peut être foveolaire, ravinée, grossièrement villositaire, villositaire ou villositaire.

La longueur de l'épithélium Barrett est variable et certains auteurs établissent une distinction entre le type limité: type II qui s'étend jusqu'à 30 centimètres des arcades dentaires, et le type étendu: type I.

En immuno-histochimie

Les études immuno-histochimiques montrent une mosaïque de cellules typiques ou non expliquant l'hétérogénéité des expressions antigéniques au niveau de l'œsophage Barrett: des cellules sans expression endocrine, des cellules de type gastrique, intestinal ou encore des cellules aberrantes.

Transformation maligne de l'OB (2,3,5,12,13,14,15) :

L'œsophage Barrett peut se compliquer d'hémorragie, d'ulcère, d'œsophagite ou de sténose, mais le problème crucial reste posé par la transformation maligne.

Le risque de développement d'un adénocarcinome sur épithélium de Barrett est très variable selon les séries de la littérature:(tableau 1)

Tableau 1

AUTEURS	NOMBRE D'EB	PREVALENCE DE L'ADK
Cooper	52	0 %
Spechler	115	7 %
Naef	140	9 %
Streitz	241	27 %
Skinner	43	47 %

La prévalence cumulée est de 16 % (15).

La dysplasie constitue le plus important marqueur de dépistage, quoique non idéal, de ce risque. Elle est retrouvée dans 5 à 10 % des OB en absence de cancer, et dans près de 90% des cas en présence d'adénocarcinome (3,13). Sa mise en évidence pose des problèmes aussi bien à l'endoscopiste car son aspect n'est pas spécifique, qu'au pathologiste pour lequel l'interprétation histologique des lésions n'est pas toujours facile.

Le diagnostic histologique de dysplasie repose sur la présence d'anomalies cyto-architecturales confinées en deçà de la membrane basale des structures épithéliales. En fonction de leur importance a été proposé un système de classification:

- en dysplasie légère
- en dysplasie sévère
- le statut indéfini désigne tous les cas où la distinction entre dysplasie légère et épithélium régénératif devient difficile, la muqueuse de Barrett étant souvent très inflammatoire (12).

QUELS SONT LES CRITERES IMMUNOHISTOCHIMIQUES DE LA TRANSFORMATION MALIGNE ?

Dans la dysplasie, l'expression cellulaire endocrine devient aberrante et les populations cellulaires expriment abondamment divers antigènes. Dans l'adénocarcinome, on assiste à une perte de la différenciation endocrine.

Les études immuno-histochimiques (13) ont pu montrer dans la variété d'épithélium spécialisé de type intestinal de l'œsophage de Barrett, un accroissement par paliers des taux de TGF alpha (facteur alpha de transformation de croissance), du récepteur du EGF (facteur de croissance épidermique) et du PCAN (la prolifération cellulaire d'antigènes cellulaires); au fur et à mesure de la progression de la séquence: muqueuse épidermoïde --- EB --- dysplasie --- adénocarcinome.

Ces études permettent également de mettre en évidence le rôle de certains oncogènes impliqués dans l'activation de l'OB par la détection d'oncoprotéine produits de leur activation (tableau 2).

Tableau 2

	RAS	MYC	FOS
Œsophage Normal	<1%	0%	<2%
EB	<1%	11%	14%
Dysplasie	57%	55%	55%
Adénocarcinome	35%	25%	15%

LES ONCOGENES DE L'EB :

Il est établi que certains oncogènes tels RAS, MYC et FOS sont surexprimés en cas de dysplasie. Les études supportent que toutes ces oncoprotéines seraient impliquées à un stade précoce du développement tumoral (dysplasie). Les oncogènes MYC et FOS le seraient à un stade plus précoce, à la phase pré maligne de la maladie c'est à dire au stade de métaplasie déjà.

Des mutations ponctuelles du gène p53 suppresseur tumoral ont également été détectées dans 50 à 80% des adénocarcinomes associés à un épithélium de Barrett. Les études immuno-histochimiques montrent une surexpression de la protéine p53 dans les tumeurs et les zones de dysplasie sévère sur épithélium de Barrett dans 62 à 80% des cas contre 9% en absence de dysplasie (13,16).

L'étude de la ploïdie par cytométrie de flux de la muqueuse de Barrett est une technique récente permettant de traduire l'instabilité génomique des lésions dysplasiques et leur potentiel de transformation maligne. Des études ont établi une relation entre l'existence d'une aneuploïdie et celle d'une dysplasie ou d'un cancer. Mais il est encore trop tôt pour se prononcer sur la valeur prédictive de ces études (2,3,17).

TRAITEMENT

De même qu'il n'existe pas de symptômes particuliers de l'œsophage de Barrett, il n'existe pas non plus de traitement spécifique.

Le traitement concerne le RGO et l'œsophagite (18).

A côté des règles hygiéno-diététiques, les anti-sécrétoires se sont avérés inefficaces là où les anti-acides ont échoué, par contre, les inhibiteurs de la pompe à protons se sont révélés très efficaces mais au prix d'une thérapeutique prolongée à doses élevées.

La chirurgie anti-reflux n'est indiquée chez les porteurs d'EB qu'après échec du traitement médical. Elle s'adresse également aux complications: en cas de sténose, d'ulcère de Barrett résistant, d'hémorragie massive ou de perforation.

UNE REGRESSION DE L'EB EST-ELLE POSSIBLE?

(2,18,19,20)

La régression de la muqueuse de Barrett en réponse à différents traitements est une éventualité très controversée dans la littérature.

Des régressions partielles ou complètes ont été rapportées par plusieurs auteurs. Ces résultats encourageants soulèvent néanmoins de nombreuses questions:

- Quel est le risque de récurrence et la rapidité de réapparition de la muqueuse de Barrett en cas d'interruption du traitement?

- Quel est le risque de transformation maligne après régression partielle ou même complète?

- Quel est le risque de traitements prolongés par de fortes doses d'inhibiteurs de pompe à protons?

Autant de questions aux quelles il est difficile de répondre dans l'état actuel des connaissances.

CONCLUSION

L'œsophage de Barrett étant une lésion pré maligne certaine, les auteurs sont unanimes pour admettre la nécessité de surveillance de cette affection.

Cela introduit la notion de patients à haut risque (21):

- les œsophages de Barrett étendus au delà de 8 centimètres.

- la dysplasie sévère.

- Antécédent de chirurgie gastrique.

- habitudes toxiques marquées.

Ce protocole de surveillance est basé sur des examens endoscopiques couplés à des biopsies à intervalles réguliers. Plusieurs éventualités se présentent :

- si pas de dysplasie : contrôle tous les 2 à 3 ans.

- si la muqueuse est peut être dysplasique, un contrôle est proposé après 2 mois de traitement médical.

- si le diagnostic de dysplasie est confirmé, un contrôle tous les 6 mois s'impose en cas de dysplasie modérée.

- si la dysplasie est sévère, certains proposent une surveillance trimestrielle, d'autres préconisent une œsophagectomie prophylactique (22).

BIBLIOGRAPHIE

1- **K. Geboes, K. P. Geboes, N. Ectors** Classification histologique de l'endobrachyœsophage Acta endoscopica 1992, vol 22, n° 5, 485-491

2- **R. C. Haggitt**, Barrett's oesophagus, dysplasia, and adenocarcinoma. Hum. Pathol. 1994, 25: 982-993.

3- **Brian J. Reid**, Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma Gastroenterology clinics of north America 1991, vol 20, n°4 :

4- **H. W. Pinotti, I. Ceconello, V. N. Feldt, B. Zilberstein** Etude expérimentale de l'endobrachyœsophage Acta endoscopica 1992, vol 22, n°5, 467-470

5- **Maj Raymond Wynne Phillips**, Barrett's oesophagus: natural history, incidence, etiology, and complications. Gastroenterology clinics of north America 1991, vol 20, n° 4,

6- **P. Fracasso, V. Stigliano, M. Crespi** Relations entre œsophagite et endobrachyœsophage Acta endoscopica 1992, vol 22 n°5, 461:464.

7- **D. P. Hetzel, R. W. Mc Callum** L'histoire naturelle du reflux gastro-œsophagien. Acta endoscopica 1993, vol 23, n° 2, 73-78

8- **J. Stein, S. Hoeft, T. R. De Meester** L'endobrachyœsophage : une pathologie fonctionnelle du tractus digestif supérieur Acta endoscopica 1993, vol 23, n°2: 83-88

9- **C. Winters, J.R. ; Timothy J. Srurling; Sarkis J.; Chobanian David J.** Barrett's oesophagus: a prevalent, occult complication of gastroesophageal reflux disease Gastroenterology 1987, 92: 118-24

10- **M. Mc Kinley and Paul Sherlock**, Barrett's oesophagus with adenocarcinoma in scleroderma. The American journal of gastroenterology 1984, vol 79, n° 6, 438-439

11- **R.J.L. F. Loffled; B.J. Tentije** Prevalence and significance of Helicobacter pylori in patients with Barrett's oesophagus. The American journal of gastroenterology 1992, vol 87, n° 11,

12- **H. D. Appelman**, Altérations histologiques observées au cours de la surveillance de l'endobrachyœsophage. Acta endoscopica 1992, vol 22, N° 5: 517-526

13- **A. J. Ritchie, J. M. Sloan** Critères histologiques et immunohistochimiques de surveillance de l'endobrachyœsophage. Acta endoscopica 1992, vol 22, n°5, 53 1-538

14- S. J. Spechler La fréquence du cancer œsophagien chez les patients porteurs d'un endobrachyœsophage *Acta endoscopica* 1992, vol 22, n°5, 541-543

15- G.N. J. Tytgat. Lésions malignes en métaplasie cylindrique œsophagienne *Acta endoscopica* 1992, vol 22, n° 5, 497-502

16- Mamoun Younes, M. Lebovitz, Lia V. L. Lechago p53 protein accumulation in Barrett's metaplasia, dysplasia and carcinoma. A follow up study. *Gastroenterology* 1993; 105: 1637-1642.

17- Brian J. Reid Barrett's oesophagus: correlation between flow cytometry and histology in detection of patients at risk of adenocarcinoma *Gastroenterology* 1987; 93:1-11

18- J. P. Galmiche, G. Vantrappen Existe-t-il un traitement médical de l'œsophage de Barrett ? *Acta endoscopica* 1993, vol 23 n° 2, 93:96

19- M. M. Berenson, T. D. Jhonson Restoration of squamous mucosa after ablation of Barrett's esophageal epithelium. *Gastroenterology* 1993, 104: 1686-1691.

20- R. E. Sampliner and Ronnie Fass Partial regression of Barrett's oesophagus- an inadequate endpoint *The american journal of gastroenterology* 1993, vol 88, n° 12, 2092-2094

21- C. Iascone, S. Stipa La surveillance endoscopique appropriée de l'endobrachyœsophage. *Acta endoscopica* 1992, vol 22, n°5, 507-509

22- M. Robaszewicz, I. Roue Quinti, A. Volant, JB. Nousbaum, H. Gouerou Evaluation du risque de transformation maligne des endobrachyoesophages. Conduite à tenir devant la découverte d'une lésion dysplasique sur muqueuse de Barrett. *Ann. Pathol.* 1994, 14, n° 5, 296 - 302.