

RECOMMANDATIONS DE LA



CONSENSUS EN ENDOSCOPIE DIGESTIVE (CED)

**Indications des biopsies digestives
au cours de la fibroscopie
ou du dépistage des néoplasies
œso-gastro-duodénales**

Groupe de travail : D. HERESBACH, B. NAPOLÉON,
J.-C. DELCHIER

Groupe de lecture : E. VAILLANT, D. LAMARQUE,
R. LAUGIER et le CA de la Société Française
d'Endoscopie Digestive (SFED)

D. HERESBACH (✉)

Commission recommandation de la SFED

Service des Maladies de l'Appareil Digestif, CHU Pontchaillou,
F-35033 Rennes Cedex 9, France

E-mail : denis.heresbach@chu-rennes.fr

© Springer 2009

Fiche publiée dans ACTA ENDOSCOPICA 2009, 4, 274-7

Mise à jour de la recommandation parue en novembre 2007

Ces recommandations restent indicatives et temporaires
susceptibles d'évoluer avec les connaissances scientifiques
à venir.

INTRODUCTION

Selon l'enquête annuelle « 2 jours d'endoscopie en France » 1,1 million d'endoscopies œso-gastro-duodénales sont faites chaque année, dont 70 % révèlent une anomalie. Cependant, les anomalies observées ne donnent lieu à des biopsies que dans 15 % des lésions œsophagiennes, contre 95 % des lésions gastriques et 84 % des lésions duodénales.

La pratique de biopsies de la muqueuse digestive confère à l'exploration endoscopique œso-gastro-duodénale, son caractère exclusif de méthode permettant à la fois un examen macroscopique et une analyse pathologique. Les biopsies sont essentielles lorsque l'aspect endoscopique d'une lésion de la muqueuse est insuffisant pour porter un diagnostic précis et complet, ayant souvent des conséquences pratiques en matière de traitement mais également de surveillance ou de pronostic.

OBJECTIFS

La pratique des biopsies est un geste peu risqué mais dont le coût « indirect » n'est pas négligeable. Il est donc justifié :

- d'encadrer cette pratique de recommandations en termes d'indications et de critères de qualité ;
- de préciser quand et comment elles doivent compléter ou être associées à une coloration muqueuse pour cibler ces biopsies.

TECHNIQUE DES BIOPSIES

Les biopsies de la muqueuse digestive sont faites avec des pinces à usage unique, en application de l'interdiction de réutilisation des pinces à biopsie endoscopique digestive (AFSSAPS, JO du 30/06/2001). L'utilisation de pinces à larges mors est préférable aux pinces de petite taille, en raison de la taille des prélèvements qui permet une analyse histologique de meilleure qualité sans que le rendement diagnostique soit démontré amélioré. L'intérêt des pinces permettant des biopsies multiples en un seul passage dans le canal opérateur de l'endoscope n'est pas établi. Le prélèvement biopsique doit être précisément ciblé. Il doit idéalement être effectué de façon perpendiculaire à la muqueuse prélevée. Lorsque l'incidence de la pince est particulièrement tangentielle, comme c'est le cas dans l'œsophage, l'application de la pince à peine sortie du canal opérateur de l'endoscope associée à une aspiration de la muqueuse ou à un léger béquillage, permet une biopsie de bonne qualité. La présence d'une aide opératoire est nécessaire lors de la réalisation des biopsies, la pince étant actionnée par cette aide. La méthode de recueil des prélèvements n'est pas codifiée, mais il est recommandable de recueillir les fragments tissulaires dans les cuillères de la pince à l'aide d'une pince métallique fine (précettes) ; l'uti-

lisation d'une aiguille, source de contamination par piqûre accidentelle, doit être proscrite. Les prélèvements doivent être immédiatement placés dans un récipient contenant un fixateur, généralement fourni par le laboratoire d'anatomie pathologique. Il faut préférer le formol dilué et coloré ou l'alcool au liquide de Bouin, qui dénature les acides nucléiques même si pour certains pathologistes, la fixation dans le liquide de Bouin permet une analyse morphologique plus facile. Le pot doit être immédiatement étiqueté. En cas de prélèvements sur des sites anatomiques différents, chaque pot est clairement identifié par un numéro. Dès la fin de l'endoscopie, l'opérateur remplit une demande d'examen anatomo-pathologique précise en indiquant au minimum le site des prélèvements avec report des numéros de pots en cas de sites multiples, l'aspect macroscopique et le motif de l'endoscopie.

CONTRE-INDICATIONS

Les lésions vasculaires (varices œso-gastriques, angiodysplasies et angiomes) ne doivent pas être biopsiées à l'exception de la zone dyschromique et iodo-négative du tiers inférieur de l'œsophage si elles siègent au sein d'une varice du bas œsophage avant leur traitement.

En cas d'hémorragie digestive active, la lésion hémorragique ne doit pas être biopsiée au niveau du site hémorragique mais des biopsies à distance peuvent être réalisées.

Les troubles de la coagulation acquis ou induits par la prise d'antithrombotiques (anti-vitamine K, anti-agrégants plaquettaires, héparines...) ne contre-indiquent pas la réalisation de biopsies. Il n'est pas recommandé d'effectuer un relais ou un arrêt d'antithrombotiques correctement indiqués et prescrits (sauf INR récent si antivitamine K), uniquement pour la réalisation de biopsies. La macrobiopsie à l'anse ou la nasofibroscopie sont en revanche contre-indiquées sous anti-agrégants plaquettaires, anti-vitamines K ou héparines et nécessitent un arrêt et relais selon les recommandations et le risque thrombotique sous-jacent (cf. fiche recommandation SFED spécifique).

RECOMMANDATIONS

Biopsies œsophagiennes

Les indications formelles des biopsies œsophagiennes sont :

- 1) Toute anomalie de relief ou de coloration de la muqueuse de l'œsophage entre la bouche œsophagienne et la jonction muqueuse (ligne Z) hormis cas particulier (cf. infra) ;
- 2) Chez les patients à risque de cancer épidermoïde de l'œsophage, la recherche d'anomalies doit être facilitée par la chromoendoscopie au lugol® ou solution iodo-iodurée à 2 %, seules les zones iodo-négatives étant alors biopsiées.

Il s'agit des patients ayant :

- un antécédent personnel de cancer des voies aérodigestives supérieures ;
- un syndrome de Plummer-Vinson (anémie hypochrome hyposidérémique et sténose annulaire du 1/3 supérieur de l'œsophage) ;
- un antécédent d'ingestion de caustique, lorsque cet antécédent est lointain (> 15 ans), surtout s'il s'accompagne d'une sténose œsophagienne, symptomatique ou non ;
- un antécédent d'achalasie lorsque l'évolution de la maladie est de plus de 15 ans ;
- une prédisposition génétique sous la forme d'une kératose palmo-plantaire ou tylose dans sa forme à début tardif entre 5 et 15 ans ;
- une intoxication alcool-tabagique connue, suivie et prise en charge médicalement.

Le rythme de surveillance est discuté mais peut reposer sur les indications du tableau 1.

3) En cas d'ascension de la ligne Z, il faut pratiquer des biopsies pour authentifier la présence de métaplasie intestinale qui, seule, définit l'œsophage de Barrett ou endobrachyoœsophage (EBO) (prévalence de 1 à 3 % de la population générale adulte) dont la fréquence est de 5 à 10 % au cours des endoscopies pour reflux gastroœsophagien (RGO).

- les biopsies sont réalisées en premier sur les anomalies de relief ou de couleur en précisant bien leur localisation (hauteur et quadrant) au sein de l'œsophage de Barrett ;
- des prélèvements systématiques selon le protocole de Seattle, complètent les biopsies ciblées : 1 biopsie par quadrant tous les 2 cm de hauteur, en pots séparés, la cartographie étant reportée sur un schéma (exemple : EBO de 10 cm de hauteur = 20 biopsies) ;
- l'analyse histologique des biopsies per endoscopiques et la longueur de l'EBO mesurée par endoscopie sont à la base des recommandations actuelles de surveillance. Ce rythme de surveillance en fonction des lésions (métaplasie intestinale, dysplasie de bas ou de haut grade) est précisé dans une fiche SFED spécifique.

Les biopsies systématiques de la jonction muqueuse (ligne Z) en cas de reflux gastro-œsophagien pour dépister la métaplasie intestinale du cardia, équivalent à un EBO « ultra-court » sans traduction endoscopique est une indication qui n'est pas validée à l'heure actuelle car l'estimation du risque de cancer du cardia dans ce cas, reste controversée.

4) Il est également admis qu'il convient :

a) de biopsier :

- toute lésion tumorale en relief intéressant la muqueuse de l'œsophage (papillome, carcinome) ;

Tableau 1. Prédilection et facteurs de risque du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO) pouvant justifier d'un dépistage et surveillance par gastroscopie avec coloration iodo-iodurée (i/i ou Lugol).

Facteurs prédisposant au CEO	Risque relatif / population	Incidence ou prévalence	Délai de survenue / facteur de risque Age moyen de survenue	Recommandation proposée pour gastroscopie i/i
Cancer voies aéro-digestives supérieures (VADS)	x 3	Fréquence : – CEO synchrone : 2-14 % – CEO métachrone : 30 %	10 ans / diagnostic carcinome VADS	Tous les ans pendant 10 ans puis à un rythme plus espacé
Achalasie	x 15 à x 120	Prévalence : 0,4-9 %	20 ans / diagnostic d'achalasie Age moyen : 48-71 ans	15 ans / diagnostic d'achalasie Rythme ?
Prise de caustique	x 100	Incidence : 2,3-6,2 %	30 ans / prise de caustique Age moyen : 35-50 ans	15 ans / diagnostic de lésions caustiques Rythme ?
Tylose	—	Incidence à 45 ans : – 14 % après suivi de 5 ans – 95 % cumulée à l'âge de 65 ans	Age moyen : 30 ans	Rythme ?

- toute lésion muqueuse de nature incertaine, surtout chez l'immunodéprimé ;
- toute ulcération œsophagienne, en muqueuse malpighienne comme en muqueuse glandulaire ;
- les foyers hétérotopiques glandulaires du haut œsophage en cas d'ulcération ou de symptômes œsophagiens associés ;
- systématiquement, en particulier le tiers supérieur de l'œsophage en l'absence de lésion, en cas de dermatite herpétiforme et en cas de symptômes œsophagiens ou de modification discrète mais évocateurs d'œsophagite à éosinophile (au moins 5 biopsies étagées et présence de plus de 15 éosinophiles par champ à fort grossissement sur au moins une biopsie).

b) de ne pas biopsier :

- les tumeurs sous-muqueuses : la biopsie superficielle à la pince n'est pas contributive dans ce cas et il faudrait pratiquer une biopsie réellement sous-muqueuse pour avoir un résultat histologique satisfaisant. Ce type de biopsie n'est en fait réalisable qu'après incision de la muqueuse pour un prélèvement profond, ce qui expose à des risques hémorragiques ou même une perforation du fait de son caractère aveugle. Il est donc préférable lorsque le diagnostic de certitude est indispensable, d'avoir recours à une biopsie guidée sous échoendoscopie ;
- les lésions vasculaires ;
- les lésions peptiques aiguës car si elles sont prélevées, les biopsies doivent être refaites lors d'une endoscopie digestive après traitement par inhibiteur de la pompe à protons en cas de doute diagnostique sur un EBO, en particulier de languettes sus-cardiales ou sur un carcinome.

Il n'y a pas actuellement de technique validée permettant de cibler précisément les biopsies sur les zones exclusivement à risque de dysplasie : parmi les techniques aisément accessibles, la chromoendoscopie au bleu de méthylène, ou à l'acide acétique à 2 %, permet, la mise en évidence des secteurs de métaplasie intestinale voire de dysplasie de haut grade uniquement si elles sont réalisées lors d'une endoscopie avec zoom, associée à un rehaussement des structures. Les techniques de traitement électronique des images par bandes spectrales étroites (système FICE ou NBI) permet également l'identification des zones de métaplasie intestinale et détectent les dysplasies de haut grade de façon identique à la chromoendoscopie à colorant. Aucune de ces méthodes ne détecte les dysplasies de bas grade. Si leur rendement diagnostique pour les lésions de dysplasie de haut grade ou de carcinome est identique à celui des biopsies étagées dans les centres experts, l'absence de reproductibilité inter-observateur et à grande échelle, n'a pas encore permis qu'elles remplacent les protocoles de biopsies étagées.

Biopsies gastriques

Les indications formelles des biopsies gastriques sont :

Biopsies portant sur une lésion identifiée par l'endoscopie

- toute lésion tumorale intéressant la muqueuse gastrique ; les biopsies de la tumeur doivent être associées à des biopsies de la muqueuse environnante afin de ne pas méconnaître d'éventuels secteurs avoisinants de dysplasie ;
- tout ulcère gastrique, le protocole de biopsies devant comprendre au minimum 8 biopsies, portant sur le fond et surtout sur les berges de l'ulcère, réparties sur tout le pourtour de la lésion ;
- les aspects de gros plis, dans tous les cas pour ne pas méconnaître un lymphome ou une linite gastrique. Il est alors souhaitable de réaliser soit des biopsies multiples en profondeur en répétant le prélèvement au même endroit, soit de réaliser une macro-biopsie d'un pli à l'anse diathermique.

Biopsies pour la recherche de H pylori

Elles doivent porter sur des territoires de muqueuse apparemment normale au niveau de l'antra et du fundus sur la petite et la grande courbure.

Elles sont indispensables en cas d'ulcère gastrique ou duodénal et sont recommandées (en l'absence de contre-indication) dans les cas où se discute la prévention au moins partiellement, des lésions dues aux AINS et où un traitement prolongé par IPP est envisagé.

Elles sont recommandées en cas d'antécédent personnel de cancer gastrique opéré si la recherche n'a pas été réalisée avant l'intervention ou en cas d'antécédents familiaux au premier degré ou multiples de cancer gastrique.

La pratique d'au moins 2 biopsies antrales, de 2 biopsies fundiques et de 1 biopsie à l'angle de la petite courbure, permet à la fois la recherche de l'infection et l'évaluation correcte de l'atrophie et de la métaplasie intestinale.

Recherche et surveillance de lésions pré-néoplasiques de l'estomac

On peut distinguer 2 types de situations augmentant le risque de lésions pré-cancéreuses de l'estomac :

1) celles pour lesquelles une association est certaine et où l'intérêt d'une surveillance endoscopique est suggéré par plusieurs études :

- a) métaplasie intestinale avec dysplasie de bas grade ou de haut grade connue pour :
 - confirmer le diagnostic ;
 - établir une cartographie des lésions par des biopsies sériées ;
 - établir une relation ou non avec une infection à *H pylori*.

Le suivi est motivé par une incidence de cancer gastrique de 0,6 à 6 % selon le degré de dysplasie sans qu'un rythme puisse être recommandé sur des données scientifiques mais pouvant être tous les 3 à 5 ans, les dysplasies de haut grade « confirmées » devant relever d'un traitement endoscopique ou chirurgical.

b) polypes gastriques

La règle est de faire des biopsies du polype pour préciser leur nature qui ne peut pas toujours être déterminée par leur aspect. Le geste de résection par polypectomie ou mucosectomie est recommandé en cas d'adénome et pour les polypes hyperplasiques > 5 mm. Les polypes glandulo-kystiques peuvent être respectés s'ils sont hors contexte de polypose adénomateuse familiale.

Lorsque des polypes gastriques s'inscrivent dans le cadre d'une polypose adénomateuse familiale, les adénomateux nécessitent un contrôle endoscopique de l'estomac après résection à 1 an puis tous les 5 ans en cas de non récurrence ou d'absence de résidus adénomateux ; les polypes glandulo-kystiques de grande taille (> 1 cm) doivent être enlevés et les plus petits, surveillés par biopsies perendoscopiques tous les 3 ans ;

c) antécédent personnel de résection gastrique pour carcinome gastrique sans qu'un rythme puisse être recommandé sur des données scientifiques.

2) celles pour lesquelles une recherche est justifiée mais l'intérêt de la surveillance est débattu :

a) gastrite chronique atrophique avec métaplasie intestinale fundique, le suivi étant discuté devant une incidence de cancer gastrique de 0,25 % pouvant s'élever jusqu'à 1 % ;

b) syndrome HNPCC ;

c) antécédent de gastrectomie pour ulcère gastrique ou duodénal 15 à 20 ans après la chirurgie ;

d) anémie de Biermer ;

e) antécédent familial de cancer gastrique au premier degré.

La pratique de 2 biopsies antrales, de 2 biopsies fundiques et de 1 biopsie à l'angle de la petite courbure permet l'évaluation correcte de l'atrophie et de la métaplasie intestinale.

Cas de la dyspepsie

Au cours de la dyspepsie avec endoscopie œso-gastroduodénale normale, les biopsies ont pour but principal de détecter la présence de *H pylori* et des lésions prénéoplasiques à type d'atrophie ou de métaplasie intestinale. La pratique d'au moins 2 biopsies antrales, de 2 biopsies fundiques et de 1 biopsie à l'angle de la petite courbure per-

met à la fois la recherche de l'infection par *H pylori* et l'évaluation correcte de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. L'intérêt de cette démarche tient au fait que l'éradication de la bactérie a un rôle faible mais démontré sur le contrôle des symptômes et que par ailleurs, elle va stopper l'évolution des éventuelles lésions à risque néoplasique faible ou exceptionnel.

Les gastropathies

Les gastropathies sont caractérisées par la présence de lésions muqueuses visibles à l'endoscopie sans inflammation histologique. Hormis pour la gastropathie d'hyper-tension portale où les biopsies sont contre-indiquées, les biopsies sont toujours utiles pour affirmer un diagnostic de gastrite ou de gastropathie et pour mettre en évidence une éventuelle infection à *H pylori* même en cas de muqueuse apparemment normale. Le protocole biopsique applicable comporte toujours 2 biopsies fundiques, 2 biopsies antrales et 1 biopsie en zone de transition antro-fundique.

Culture de *H pylori*

En cas d'échec du traitement de *H pylori*, il est recommandé de réaliser une culture avec étude de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques avant d'établir une nouvelle ligne de traitement. Dans ce cas, 2 biopsies fundiques et 2 biopsies antrales seront à réaliser pour étude bactériologique. Les prélèvements doivent être placés dans du sérum salé et acheminés rapidement dans un centre maîtrisant la culture de la bactérie.

Des méthodes moléculaires de dépistage des mutations associées aux résistances aux antibiotiques permettront bientôt des résultats rapides à partir de prélèvement acheminés sans délai ni précaution particuliers.

Bilan étiologique d'une colite chronique

Dans le cadre du bilan d'une colite chronique, en particulier lymphocytaire ou collagène ou d'une maladie cœliaque, les biopsies doivent être multiples y compris en territoire sain et étagées au niveau gastrique, à la recherche de gastrite foveolaire focale caractérisée par un infiltrat lymphocytaire et macrophagique en particulier chez les patients *H pylori* négatifs. Cette gastrite est plus fréquente au niveau antral qu'au niveau fundique sans traduction macroscopique spécifique, ou sous la forme de plages érythémateuses.

Les biopsies des tumeurs sous-muqueuses

Elles ont pour principal intérêt d'affirmer le caractère sous-muqueux de la tumeur vue en endoscopie car elles sont généralement normales. Il est donc préférable, lorsque le diagnostic de certitude de la nature de la tumeur sous-

muqueuse est indispensable, d'avoir recours à une biopsie guidée sous échographie. Elles ne sont pas nécessaires en cas de pancréas aberrant typique.

Biopsies à pratiquer en cas d'anémie

Même en cas d'anémie ferriprive, des biopsies fundiques peuvent permettre d'identifier une gastrite atrophique, dont la macrocytose serait masquée par une carence martiale associée et provoquée par la malabsorption du fer consécutive de l'hypochlorhydrie.

Biopsies duodénales

- 1) Les indications formelles des biopsies duodénales sont :
- l'anémie par carence martiale sans cause identifiée quel que soit l'âge du patient, la rentabilité des biopsies n'étant pas diminuée chez le sujet âgé, en particulier de plus de 65 ans ;
 - les carences en folate, associées à des biopsies gastriques ;
 - la diarrhée chronique associée aux biopsies lors de l'endoscopie digestive basse ;
 - la recherche de maladie cœliaque y compris si le diagnostic est évoqué devant la positivité des anticorps circulants, les biopsies devant une forme révélatrice, devant être multiples sur le premier duodénum et plus distales (troisième duodénum), l'atrophie villositaire étant maximale dans le duodénum distal alors que les signes associés (augmentation des lymphocytes intra-épithéliaux, hyperplasie des cryptes) sont plus fréquents au niveau du duodénum proximal. Le nombre de biopsies à réaliser est au minimum égal à 2 et de façon optimale à 4 (2 distales et 2 proximales) ;
 - l'évaluation de la réponse au régime sans gluten au cours de la maladie cœliaque 1 an après la mise en place du régime ;
 - la résistance au régime sans gluten bien conduit pour la recherche d'une sprue réfractaire de type I ou de type II (dans ce cas, demander un immuno-marquage CD3 et CD8 sur les biopsies usuelles et prévoir des biopsies pour étude de la clonalité des lymphocytes) ;
 - les cas de suspicion de certaines parasitoses (giardiase, strongyloïdose) ;
 - les lésions d'allure villositaire avant de décider du type de traitement, en particulier endoscopique, ou pour établir un score lésionnel dans le cadre de polypose adénomateuse familiale avec, en cas de duodénum normal ou de score lésionnel faible (Grade de Spigelman I ou II), une surveillance duodénale recommandée tous les 2 ans ;
 - en cas de suspicion de maladie de Crohn ou de colite chronique n'ayant pas fait la preuve de sa cause, des biopsies duodénales doivent être réalisées : la présence de granulome est inconstante et varie de 5 à 15 % selon

les séries. Cependant, les granulomes sont plus fréquemment mis en évidence dans le duodénum, voire le bulbe duodéal que dans l'estomac.

2) Les indications en évaluation sont :

- des biopsies systématiques qui pourraient multiplier la prévalence endoscopique de la maladie cœliaque par 4 (1,0 à 3,9 %) et de la giardiose par 5 (0,08 % à 0,45 %) en augmentant le nombre de biopsies duodénales de 65 % ;
- les hypertrophies caractérisées mais régulières de la papille.

Références

1. Ribeiro U, Posner MC, Safatle-Ribeiro AV, Reynolds JC. Risk factors for squamous cell carcinoma of the oesophagus. *Br J Surg* 1996;83:1174-85.
2. Gehanno P. Cancers associated with cancer of the esophagus. *Rev Prat* 1999;49:1177-9.
3. Brucher BLD, Stein HJ, Bartels H, Feussner H, Siewert JR. Achalasia and esophageal cancer: incidence, prevalence, and prognosis. *World J Surg* 2001;25:745-9.
4. Risk JM, Mills HS, Garde J, Dunn JR, Evans KE, Hollstein M, et al. The tylosis oesophageal cancer (TOC) locus: more than just a familial cancer gene. *Dis Esophagus* 1999;12:173-6.
5. Dikshit RP, Boffetta P, Bouchardy C, Merletti F, Crosignani P, Cuchi T, Ardanaz E, Brennan P. Risk factors for the development of second primary tumors among men after laryngeal and hypopharyngeal carcinoma. *Cancer* 2005;103(11):2326-33.
6. Dubuc J, Seyrig JA, Barbier JP, et al. Endoscopic screening for esophageal squamous-cell carcinoma in high-risk patients: a prospective study conducted in 62 French endoscopy centers. *Endoscopy* 2006;38:690-5.
7. ASGE guideline: the role of endoscopy in the surveillance of premalignant conditions of the upper GI tract. *Gastrointest Endosc* 2006;63(4):570-80.
8. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D on behalf of the Association of Upper Gastrointestinal Surgeons of Great Britain and Ireland, the British Society of Gastroenterology, and the British Association of Surgical Oncology. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut* 2002;50 (suppl V):v1-v23.

Éditée avec le soutien de



65, quai Georges Gorse
92100 Boulogne-Billancourt
Téléphone : 01 58 33 50 00
www.ipsen.com