

# Comment optimiser la surveillance des lésions gastriques pré-néoplasiques ?

*How to optimize the monitoring of pre-neoplastic gastric lesions?*

Thomas Bazin<sup>1</sup>  
Catherine Julié<sup>2</sup>  
Dominique Lamarque<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Hôpital Européen Georges Pompidou, Service d'hépatogastroentérologie et endoscopies digestives, 20 rue Leblanc, 75015 Paris

<sup>2</sup> Hôpital Ambroise Paré, Service d'anatomie et cytologie pathologiques, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt

<sup>3</sup> Hôpital Ambroise Paré, Service d'hépatogastroentérologie, 9 avenue Charles de Gaulle, 92104 Boulogne-Billancourt

@ Correspondance : D. Lamarque  
dominique.lamarque@aphp.fr

## ▼ Résumé

La majorité des cancers gastriques est issue de lésions pré-néoplasiques qui apparaissent plusieurs années auparavant. Ces lésions sont la dysplasie et, plus improprement pour les anatomo-pathologistes, l'atrophie et la métaplasie intestinale de la muqueuse gastrique induites le plus souvent par une infection ancienne à *Helicobacter pylori*. L'atrophie au niveau du corps gastrique associée à la métaplasie intestinale est un facteur de risque particulier de cancer. Il existe un effet bénéfique de l'éradication de *H. pylori* sur l'évolution des lésions pré-néoplasiques n'ayant pas atteint le stade de la métaplasie intestinale. Dans ce cas, une surveillance tous les trois ans est recommandée particulièrement chez les patients ayant des lésions étendues dans le corps gastrique et l'antrum ou sévères quelle que soit la localisation. En cas de dysplasie de bas grade découverte sur des biopsies étagées, une surveillance annuelle est préconisée.

• **Mots clés :** estomac, lésions précancéreuses, atrophie glandulaire, métaplasie intestinale, surveillance

## ▼ Abstract

*The majority of gastric cancer is originated from pre-neoplastic lesions that appear in the previous years. These lesions are dysplasia and, more improperly for pathologists, the atrophy and intestinal metaplasia of the gastric mucosa most often induced by an old Helicobacter pylori infection. Atrophy of the gastric body associated with intestinal metaplasia is a particular risk factor for cancer. There is a beneficial effect of eradication of H. pylori on the development of preneoplastic lesions which have not reached the stage of intestinal metaplasia. In this case monitoring every 3 years is recommended particularly in patients with extensive lesions in the gastric body and antrum or severe lesions whatever the location. In the case of low-grade dysplasia discovered on biopsies, annual endoscopic monitoring is recommended.*

• **Key words:** stomach, precancerous lesions, glandular atrophy, intestinal metaplasia, monitoring

## Une incidence en diminution mais un diagnostic tardif

À l'échelle mondiale, le cancer gastrique est le cinquième cancer le plus fréquent et la troisième cause de mortalité par cancer [1]. Les patients présentant un cancer gastrique ont « trois hautes et trois basses » caractéristiques, avec une

incidence, un taux de métastases et une mortalité hautes, et un taux de diagnostic précoce, de résection complète et de survie à cinq ans faibles [2]. Ainsi, malgré les progrès des stratégies médico-chirurgicales, le cancer gastrique distal (excluant le cancer du cardia) est de mauvais pronostic puisque la survie à cinq ans des cancers infiltrant la sous-muqueuse ne dépasse pas 25 % [3].

Pour citer cet article : Bazin T, Julié C, Lamarque D. Comment optimiser la surveillance des lésions gastriques pré-néoplasiques ? Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 646-654. doi : 10.1684/hpg.2019.1805

Environ un tiers (32 %) des cas de cancer gastrique au Royaume-Uni sont diagnostiqués au stade de complication avec pour la moitié des cas une atteinte métastatique.

En France, le nombre de cancers de l'estomac diagnostiqués par an a chuté de 9 000 en 1980 à environ 6 580 cas en 2015. Il est actuellement stable avec, en 2018, 4 264 cas diagnostiqués chez l'homme et 2 293 chez la femme, soit 6 557 nouveaux cas [4]. La baisse de l'incidence observée depuis une décennie pourrait s'interrompre, au moins dans les pays occidentaux. Des études récentes ont démontré une incidence croissante des adénocarcinomes gastriques chez les jeunes Caucasiens aux États-Unis et une étude suédoise a montré une augmentation d'incidence de la gastrite atrophique chez les adultes âgés de 35 à 44 ans [5].

Le développement du cancer est asymptomatique et seule une endoscopie gastrique permet de le détecter. Un dépistage systématique par endoscopie ou par radiographie avec opacification gastrique est organisé au Japon où l'incidence du cancer est forte. Il a été montré que ce dépistage réduisait de 32 à 78 % cette incidence [6].

Dans les pays occidentaux, l'incidence est plus faible et le dépistage ne peut être envisagé que chez des patients à risque de cancer ou à l'occasion d'une endoscopie haute quel qu'en soit le motif. L'organisation de ce dépistage n'est l'objet d'aucune recommandation dans les pays occidentaux.

La qualité du dépistage endoscopique du cancer gastrique reste perfectible. Différentes études montrent qu'environ 10 % des cancers sont manqués par l'examen endoscopique jusqu'à trois ans avant leur diagnostic [3, 6, 7].

**/// Environ 10 % des cancers gastriques sont manqués par l'examen endoscopique jusqu'à trois ans avant leur diagnostic ///**

## L'enjeu : détecter les lésions pré-néoplasiques

La majorité des cancers gastriques est issue de lésions pré-néoplasiques qui apparaissent plusieurs années auparavant. Chez les patients présentant une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, le plus souvent secondaire à des infections actives ou passées à *H. pylori*, les lésions précancéreuses peuvent se produire dans un quart des cas [8-12]. Ces lésions sont la dysplasie et les lésions qui en sont à l'origine. Il s'agit le plus souvent de l'atrophie glandulaire et moins fréquemment de la métaplasie intestinale dans l'épithélium glandulaire [13, 14].

**/// La majorité des cancers gastriques est issue de lésions pré-néoplasiques qui apparaissent plusieurs années auparavant ///**

Selon le schéma histopathologique habituellement admis, ces lésions peuvent aboutir à la survenue d'une néoplasie intra-épithéliale (ou dysplasie) qui précède le cancer de l'estomac de plusieurs années. Le risque de cancer de l'estomac a été évalué à 5,2 % dans les deux ans suivant le diagnostic de dysplasie [15].

La survenue des lésions pré-cancéreuses est favorisée par plusieurs facteurs de risque environnementaux et familiaux. Les antécédents de cancer gastrique chez un apparenté du premier degré accroissent le risque de cancer en cas d'infection à *H. pylori*. Une étude chinoise a montré que la survenue d'un cancer gastrique dans la fratrie augmentait le risque de métaplasie intestinale d'un facteur proche de 2 (OR : 1,91 ; IC 95 % : 1,03-3,55) [16]. Une méta-analyse confirme une augmentation des lésions pré-néoplasiques en cas d'infection à *H. pylori* chez les patients avec antécédent familial par rapport aux témoins [17]. Des facteurs environnementaux tels que l'exposition aux nitrates, nitrites, à une forte consommation de sel, de viande et un faible statut socio-économique sont également liés à un accroissement du risque de cancer. Les lésions précancéreuses sont associées à la consommation de tabac chez les patients infectés par *H. pylori* [18]. Les fumeurs actifs ont un risque augmenté de dysplasie (OR : 2,14 ; IC : 1,48-3,08) et de métaplasie intestinale (OR : 1,33 ; IC : 1,06-1,68). Les traitements anti-sécrétoires prolongés pourraient accélérer l'extension de l'atrophie muqueuse chez les patients infectés [19, 20].

## Les biopsies non systématisées sont à risque de faux-négatifs et prennent mal en compte les mécanismes de la carcinogenèse gastrique

Actuellement, le dépistage des lésions pré-cancéreuses de l'estomac, atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale, repose sur l'examen anatomo-pathologique de biopsies systématiques et souvent non orientées.

Une revue récente a fait le point sur la compréhension de la pathogenèse du cancer gastrique et du risque associé aux lésions précancéreuses [21]. La connaissance de cette pathogenèse permet de mieux cibler les prélèvements. Le modèle de carcinogenèse décrit par Pelayo Correa est celui communément adopté pour les adénocarcinomes faisant suite à une infection chronique à *H. pylori*. Il est décrit une transformation progressive de l'épithélium de type gastrique en épithélium de type intestinal, puis en dysplasie, et enfin en cancer invasif [22]. Cette progression ne concerne pas les cancers liés au virus d'Épstein-Barr (EBV) et ceux de type épithélial diffus qui peuvent apparaître dans un autre contexte. Ces deux derniers types de cancer ne sont pas précédés de lésions précancéreuses détectables par endoscopie [23, 24].

La localisation et la progression de l'atrophie glandulaire dans l'antrum ont été précisées à partir d'études sur des

pièces opératoires. En préambule, les anatomo-pathologistes considèrent le remplacement des glandes originelles par des glandes en métaplasie comme de l'atrophie. Ce remplacement est bien plus fréquent que celui par de la fibrose. La progression de l'atrophie s'effectue à partir de l'antra et s'étend en nappe le long de la petite courbure. Les glandes originelles peuvent être remplacées d'emblée par une métaplasie pseudo-pylorique qui est différentiable des glandes antrales que par le niveau d'expression de certains biomarqueurs [9]. Cette métaplasie est en revanche visible sur coloration standard quand elle progresse dans le corps gastrique. Elle peut s'accompagner de fibrose avec disparition des glandes ou évoluer vers la métaplasie intestinale qui est beaucoup plus facilement reconnaissable par les anatomo-pathologistes [10] (figures 1 et 2).

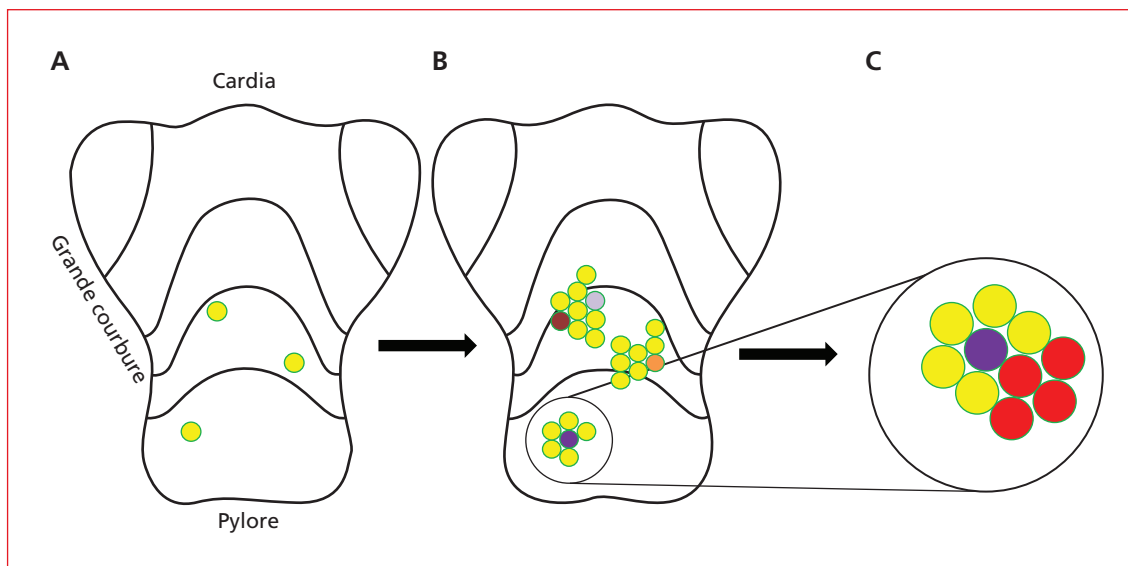
**Les anatomo-pathologistes considèrent le remplacement des glandes originelles par des glandes en métaplasie comme de l'atrophie**

Cette notion de progression linéaire décrite par Correa a été remise en cause, au profit d'un nouveau modèle de sélection de type « adaptation et sélection » tout à fait différent du modèle de carcinogenèse colique par exemple. Les notions les plus récentes incluant la biologie moléculaire montrent en effet que la métaplasie intestinale résulte d'une évolution clonale somatique des cellules souches gastriques [21]. La progression de la métaplasie est issue localement d'un même clone, à qui une mutation somatique confère un avantage phénotypique sélectif dans une muqueuse à l'environnement modifié. Au sein de la muqueuse atrophique, différents

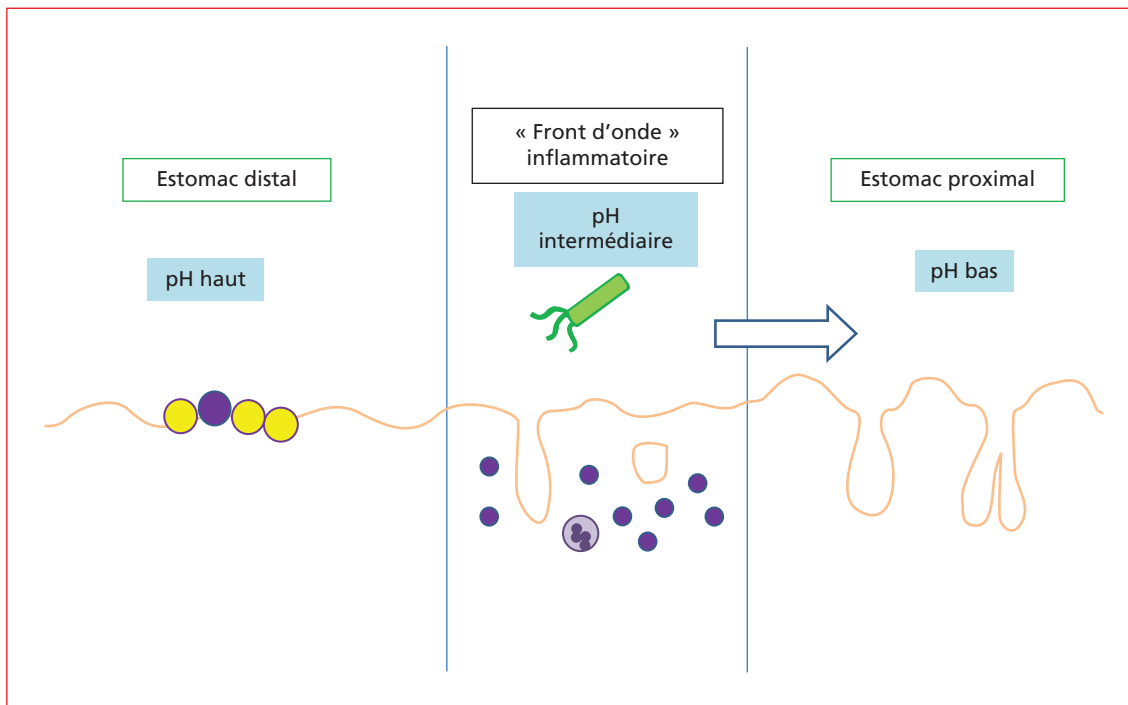
clones de cellules souches vont donner le même aspect de métaplasie intestinale. Cet aspect est la conséquence d'altérations génétiques somatiques communes sur plusieurs zones du fait d'un effet de goulot d'étranglement génétique (certaines mutations sont requises pour acquérir le phénotype de métaplasie intestinale). Au cours de leur évolution, les cellules souches de ces clones accumulent de changements génétiques aléatoires qui peuvent conduire soit à une expansion clonale (prolifération), soit à la persistance (survie) de cellules en métaplasie intestinale. On comprend ainsi que la métaplasie apparait par foyers qui se développent par duplication des glandes et qui peuvent devenir coalescents.

Les zones de dysplasie sont génétiquement issues d'un ou plusieurs clones métaplasiques et apparaissent de manière aléatoire [25]. On comprend que la dysplasie puisse être présente en mosaïque dans la muqueuse gastrique. Il a été montré dans la muqueuse de Barrett du bas œsophage que la dysplasie pourrait également survenir non seulement à partir de la métaplasie intestinale mais également à partir de clones en métaplasie pseudo-pylorique [26]. Cette constatation rend le dépistage de la dysplasie encore plus difficile car elle n'est pas constamment cernée de zones en métaplasie intestinales facilement reconnaissables.

**La dysplasie épithéliale gastrique pourrait également survenir non seulement à partir de la métaplasie intestinale mais également à partir de clones en métaplasie pseudo-pylorique**



**Figure 1** • Évolution vers la dysplasie lors d'une gastrite chronique. A) Apparition multifocale de foyers de métaplasie intestinale (clones) présentant des mutations communes (cercles jaunes). B) Diversification avec apparition de sous-clones uniques. C) Apparition d'une aire de dysplasie (cercles rouges) à partir d'un sous-clone métaplasique (cercle violet).



**Figure 2** • « Front d'onde » de transformation de la muqueuse gastrique en champ pré-néoplasique. Atrophie muqueuse dans l'estomac distal. L'inflammation chronique crée une atrophie muqueuse, modifie l'environnement et entraîne l'apparition de clones (ronds jaunes) et de sous-clones (ronds violets) métaplasiques en compétition. Ce mécanisme est dynamique et se propage dans l'estomac à la manière d'un front d'onde, de l'estomac distal vers l'estomac proximal. *H. pylori* est trouvé préférentiellement au niveau de ce front d'onde inflammatoire, ce qui est expliqué par le fait que sa croissance n'est possible que dans une gamme restreinte de pH. Ceci explique également pourquoi on ne trouve que rarement *H. pylori* au sein de la métaplasie constituée.

## Comment peut-on faire le diagnostic de dysplasie de la muqueuse gastrique ?

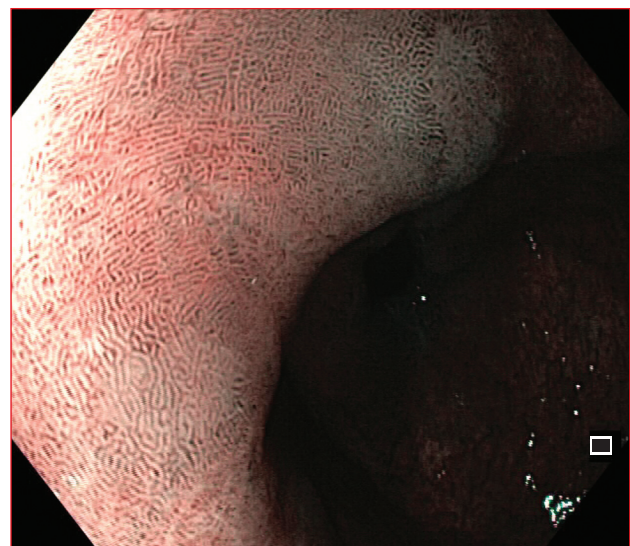
Les lésions de dysplasie de la muqueuse gastrique ne sont pas aisément reconnaissables par endoscopie. Des études ont montré que les lésions de métaplasie intestinale ou de dysplasie sont manquées chez 50 % des patients dans la pratique courante de la gastro-entérologie [27, 28].

**Les lésions de métaplasie intestinale ou de dysplasie sont manquées chez 50 % des patients dans la pratique courante**

La détection de ces lésions n'est possible qu'avec des endoscopes disposant d'une image de haute résolution [29-31] (figures 3 et 4). L'usage de ces appareils ne peut être envisagé dans le cadre d'un dépistage à large échelle du fait du coût du matériel et de l'allongement de la durée de l'examen.

La dysplasie est difficilement visible et il est important de sélectionner les patients les plus à risque de cette lésion. Ce risque est le plus important chez les patients ayant une atrophie diffuse de la muqueuse gastrique et

de la métaplasie intestinale. Comme ces dernières lésions ne sont pas non plus aisément reconnaissables par l'examen endoscopique, leurs dépistages doivent être



**Figure 3** • Aspect de métaplasie intestinale en lumière bleue-verte à bande étroite (NBI). Image haute définition. On note un aspect en crête bleue lié à la réflexion de la lumière sur l'épithélium en métaplasie intestinale.



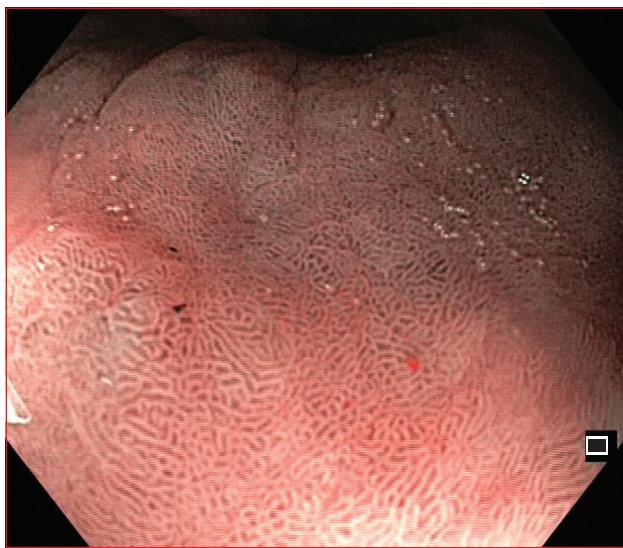


Figure 4 • La dysplasie correspond à une zone de dépression millimétrique que l'on peut suspecter en lumière bleue-verte à bande étroite (NBI).

basés sur la pratique systématique de biopsies gastriques au moment de l'endoscopie.

**La dysplasie épithéliale est difficilement visible en endoscopie et les patients les plus à risque sont ceux ayant une atrophie glandulaire diffuse associée ou non à de la métaplasie intestinale**

Les classifications histopathologiques de gravité de l'atrophie et de la métaplasie intestinale sous entendent que le patient ait déjà eu un bilan endoscopique avec des biopsies gastriques dans l'antra et le fundus. La classification de Sydney est habituellement employée pour grader l'atrophie [32]. Elle semi-quantifie l'atrophie séparément sur le fundus et l'antra mais ne permet pas d'établir un score global d'atrophie.

**Les classifications histopathologiques de gravité de l'atrophie et de la métaplasie intestinale sous entendent que le patient ait déjà eu un bilan endoscopique avec des biopsies gastriques dans l'antra et le fundus**

La localisation et le nombre des prélèvements ont été l'objet de nombreuses études qui concluent que le dépistage de l'atrophie et de la métaplasie nécessite la prise de trois biopsies antrales (dont l'une sur l'angle) et de deux biopsies du corps gastrique [27, 33-35]. La présence d'une métaplasie intestinale sur les prélèvements de la petite courbure antrale et fundique est un facteur de risque majeur de cancer avec un odds ratio de 12,2 (IC95 : 2,0-72,9) [36, 37]. Ce risque, établi par une

étude cas-témoins avec de petits effectifs [35], doit être confirmé par une étude prospective de cohorte.

La classification (OLGA) qui tient compte de la localisation de l'atrophie dans l'antra et le corps gastrique a été proposée [38]. Elle permet d'établir un score global de 1 à 4, les scores 3 et 4 étant considérés comme des scores prédictifs de la survenue future de dysplasies et cancers. Cette classification OLGA a été testée dans une étude transversale chez 439 sujets dont quatre développaient des lésions dysplasiques et un, un cancer invasif. Il existait une bonne corrélation entre la sévérité de la gastrite (scores 3 et 4) et la présence de lésions dysplasiques. Une étude chez 99 sujets suivis pendant 12 ans a montré que le cancer apparaissait chez ceux ayant une atrophie sévère et diffuse selon cette classification [33]. Cette classification, complétée par la prise en compte de la métaplasie intestinale, est utile pour sélectionner les malades devant être surveillés par endoscopie [39]. La métaplasie intestinale est facilement identifiée par les anatomopathologistes et permet une évaluation reproductible de l'extension des lésions.

**La classification histo-pathologique OLGA, complétée par la prise en compte de la métaplasie intestinale, est utile pour sélectionner les malades devant être surveillés par endoscopie**

## Comment détecter la dysplasie chez des patients ayant des lésions d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale ?

Afin de sensibiliser le diagnostic de dysplasie, quatre procédures peuvent être utilisées : 1) la pratique de quatre à cinq biopsies prélevées au hasard dans l'antra gastrique et le corps gastrique ; 2) la pratique de biopsies orientées sur les lésions de métaplasie intestinale visible à la lumière bleue-verte à bande étroite (NBI) ; 3) les biopsies sur des lésions suspectes dysplasiques par un examen sous lumière NBI avec un endoscope muni d'une lentille grossissante ; 4) la pratique de biopsies multi-niveaux systématiques et non ciblées. Nous allons passer en revue les avantages et les inconvénients de ces quatre méthodes.

### La pratique de quatre à cinq biopsies à antra gastrique et le corps

L'examen histologique des quatre-cinq biopsies prises de façon aléatoire reste l'approche la plus largement utilisée pour la reconnaissance de la dysplasie selon le protocole de Sydney [32]. Suite aux recommandations européennes de suivi des patients atteints de la métaplasie intestinale sévère ou extensive [33, 39, 40], ces lésions doivent être surveillées tous les trois ans par endoscopie avec biopsies

muqueuses. En cas de dysplasie, l'endoscopie est recommandée chaque année. En pratique, quatre à cinq biopsies non ciblées de deux sites topographiques dans l'antré et du corps sont recommandées [40]. Les principaux défauts de cette approche sont que la dysplasie n'est pas associée à des lésions évidentes, telles que des polypes ou une ulcération, et n'a pas d'aspect défini lors de l'utilisation de lumière blanche endoscopie. Les zones de dysplasie sont souvent minuscules et peu déprimées ou plates. Ces lésions peuvent être dispersées dans plusieurs petits foyers, et peuvent donc être manquées par les biopsies aléatoires compte tenu de la grande surface de la muqueuse gastrique [41].

**/// Les zones de dysplasie sont souvent minuscules, peu déprimées ou plates et dispersées dans plusieurs petits foyers ///**

### **Les biopsies orientées sur les lésions de métaplasie intestinale visible à la lumière bleue-verte à bande étroite (NBI)**

Bien que les images en haute définition d'endoscopes standards aient amélioré considérablement la qualité de l'évaluation endoscopique de la muqueuse gastrique, les lésions planes de dysplasie restent à peine reconnaissables sous une lumière blanche, même avec les images à haute résolution obtenues par les endoscopes les plus récentes. Pour améliorer la reconnaissance de la muqueuse, une technique utilisant deux longueurs d'onde d'éclairage, l'imagerie à bande étroite (NBI), a été développée (Olympus™). Sous une lumière bleue-verte, les structures muqueuses superficielles et motifs vasculaires sont clairement améliorées, en particulier lors de l'utilisation des endoscopes haute définition, et plusieurs études ont décrit la précision diagnostique du NBI dans la détection de la métaplasie intestinale. La lumière NBI utilisée sans grossissement est largement disponible et la reconnaissance de la métaplasie intestinale n'a pas besoin d'une formation spécifique [40]. La dysplasie n'est pas facilement reconnaissable sans utilisation de grossissement, mais il a été suggéré que les biopsies orientées sur les zones présentant une métaplasie intestinale pourraient être plus rentables pour diagnostiquer la dysplasie que les biopsies aléatoires.

**/// Il a été suggéré que les biopsies orientées sur les zones présentant une métaplasie intestinale en lumière NBI pourraient être plus rentables pour diagnostiquer la dysplasie que les biopsies aléatoires ///**

Une seule étude a testé cette hypothèse sur quelques patients (n = 43) et a comparé la valeur diagnostique de biopsies orientées sur métaplasie intestinale sans utiliser

un grossissement contre quatre biopsies aléatoires à deux niveaux (antré et corpus). Il a été constaté que la lumière NBI ne permettait pas de trouver plus de lésions de dysplasie que la lumière blanche. En outre, des biopsies aléatoires, malgré le faible nombre de biopsies, étaient la seule approche pour diagnostiquer la dysplasie chez 22 % des patients, montrant un certain manque de sensibilité des biopsies orientées [39]. En conséquence, le NBI utilisé sans grossissement ne peut pas être retenu comme méthode de référence pour le diagnostic de dysplasie.

### **Les biopsies des lésions suspectes de dysplasie orientées par un examen sous lumière NBI avec un endoscope muni d'une lentille grossissante (ou zoom optique)**

Cette approche repose sur l'utilisation d'une résolution endoscope haute avec une lentille de grossissement qui permet un examen attentif de la muqueuse. La dysplasie est associée à des changements des structures épithéliales superficielles et du réseau microvasculaire qui peuvent être détectés en utilisant un grossissement avec un endoscope haute définition et la lumière de l'NBI. Une analyse combinée de 31 études ont montré que l'association NBI et grossissement permettait de cibler les biopsies et de détecter la dysplasie avec une sensibilité de 90 % et une spécificité de 83 % [42]. En fait, ces études sont disparates parce que certaines comprennent l'analyse sous NBI de lésions visibles également en lumière blanche. Ainsi, ces résultats ne peuvent être extrapolés à la recherche de la dysplasie au sein d'une muqueuse dépourvue de lésion sous une lumière blanche.

Pourtant, les experts considèrent que l'examen sous éclairage NBI, avec des endoscopes à haute résolution équipés d'une lentille grossissante, est la méthode de référence pour détecter la dysplasie sans lésion visible en lumière blanche [41].

**/// Les experts considèrent que l'examen sous éclairage NBI, avec des endoscopes à haute résolution équipés d'une lentille grossissante, est la méthode de référence pour détecter la dysplasie sans lésion visible en lumière blanche ///**

La principale difficulté de cette méthode est l'absence de consensus sur les aspects associés à la dysplasie gastrique et en corollaire une reproductibilité non établie [39, 41]. En conséquence, cette technique nécessite une formation spécifique qui ne peut pas être facilement diffusée à la plupart des gastro-entérologues.

Ainsi, la reconnaissance de la dysplasie par NBI avec un grossissement reste limitée aux centres hautement

spécialisés et, dans la pratique actuelle, le dépistage systématique de la dysplasie doit passer par une méthode plus reproductible et largement disponible pour les gastro-entérologues.

**/// Dans la pratique, le dépistage systématique de la dysplasie doit passer par une méthode reproductible et largement disponible pour les gastro-entérologues ///**

### **La pratique de biopsies étagées multiniveaux systématiques non ciblées**

Comme mentionné ci-dessus, l'approche de diagnostic la plus commune est la pratique de biopsies muqueuses aléatoires. Cependant, les quatre biopsies non ciblées recommandées par des experts européens sont insuffisantes pour détecter la dysplasie [40].

Des données récentes ont suggéré que la pratique systématique de biopsies étagées est une alternative pour détecter la dysplasie sans lésion suspecte. En effet, dans une étude comparant la valeur diagnostique de cinq biopsies par rapport à neuf, de la dysplasie ou du cancer était détecté deux fois plus souvent avec l'augmentation du nombre des sites de prélèvements [28]. Ainsi les biopsies systématisées à de multiples niveaux permettent d'améliorer la sensibilité du diagnostic de dysplasie par rapport aux cinq biopsies recommandées par le protocole de Sydney [32].

Les données disponibles montrent que la métaplasie intestinale et la dysplasie sont souvent localisées dans l'antré, en particulier l'angulus et peuvent s'étendre au fil du temps le long de la petite courbure de l'antré gastrique et du corps et puis secondairement le long de la face antérieure et postérieure le long de la grande courbure [28, 37]. Il a également été montré que la prise de deux échantillons par site augmentait le taux de biopsies positives [28]. La connaissance de cette progression rend indispensable d'adopter un protocole systématique définissant l'emplacement et le nombre d'échantillons de biopsies.

Ainsi, les biopsies étagées non ciblées doivent être prises dans chacun des neuf sites suivants de l'estomac : angulus, petite courbure et grande courbure de l'antré et du corps gastrique, parois antérieures et postérieures de l'antré et du corps gastrique. Ce protocole paraît être le compromis le plus facilement diffusible pour dépister la dysplasie.

**/// Des biopsies étagées pour dépister la dysplasie doivent être prises dans chacun des 9 sites suivants de l'estomac : angulus, petite courbure et grande courbure de l'antré et du corps gastrique, parois antérieures et postérieures de l'antré et du corps gastrique ///**

## **Comment surveiller les lésions de dysplasie ?**

Une surveillance active suite à la détection de l'atrophie glandulaire associée à une métaplasie intestinale favorise la détection et le traitement précoce des patients atteints de dysplasie. Après résection endoscopique de la dysplasie ou un cancer précoce, le taux de survie sans cancer à trois ans est proche de 95 % [43].

La surveillance des patients ayant de la métaplasie intestinale est mal établie. Les études réalisées ne sont ni prospectives ni réalisées à partir d'une cohorte homogène [33, 38, 39]. Bien que les auteurs s'entendent sur la nécessité de surveiller les patients ayant une atrophie diffuse de la muqueuse gastrique et de la métaplasie intestinale, ni le risque de progression vers le cancer ni la fréquence de la surveillance ne sont bien définis. Les incidences annuelles varient de 0 % à 73 % [44, 45]. Un avis d'expert européen a suggéré une surveillance par endoscopie avec biopsies gastriques tous les trois ans [40, 46] (tableau 1). En cas de dysplasie de bas grade, une surveillance annuelle est recommandée. L'évolution de la dysplasie a été évaluée par le registre national néerlandais PALGA. En cas de dysplasie de bas grade sur des prélèvements gastriques initiaux, le risque de cancer était évalué à près de 4 % à dix ans [15].

**/// Un avis d'expert européen a suggéré une surveillance des lésions de métaplasie intestinale par endoscopie avec biopsies gastriques tous les trois ans ///**

**/// En cas de dysplasie de bas grade, une surveillance annuelle est recommandée ///**

**TABLEAU 1** • Recommandations européennes MAPS II (*management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach*) concernant l'atrophie et la métaplasie [46].

L'endoscopie HD avec chromoendoscopie est supérieure à l'endoscopie en lumière blanche seule
La chromoendoscopie virtuelle peut guider les biopsies pour évaluer la métaplasie et l'atrophie, et peut permettre la détection des lésions cancéreuses
Des biopsies devraient être prélevées dans au moins deux sites (antré et corps) et collectées dans des pots séparés
Les patients présentant une atrophie modérée limitée à l'antré ne nécessitent pas de surveillance
Les patients présentant de la métaplasie intestinale dans un seul site mais présentant une histoire familiale de cancer gastrique, une métaplasie incomplète ou une infection à <i>H. pylori</i> persistante, doivent être surveillés par endoscopie avec chromoendoscopie virtuelle et biopsies guidées à trois ans
Les patients présentant une atrophie avancée doivent être surveillés par endoscopie haute définition tous les trois ans



**TAKE HOME MESSAGES**

- Chez les patients présentant une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, le plus souvent secondaire à des infections actives ou passées à *H. pylori*, les lésions précancéreuses peuvent se produire dans un quart des cas.
- Ces lésions précancéreuses sont l'atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale.
- Ces lésions peuvent aboutir à la survenue d'une dysplasie épithéliale qui précède le cancer de l'estomac de plusieurs années.
- La dysplasie épithéliale peut survenir sur des zones en métaplasie intestinales mais également en métaplasie pseudo-pylorique.
- Les patients les plus à risque de dysplasie ont une atrophie diffuse de la muqueuse gastrique et de la métaplasie intestinale dans l'antrum et le fundus.
- Les classifications histopathologiques de gravité de l'atrophie et de la métaplasie intestinale sous-entendent que le patient ait déjà eu un bilan endoscopique avec des biopsies gastriques dans l'antrum et le fundus.
- La reconnaissance de la dysplasie par NBI avec un grossissement reste limitée aux centres hautement spécialisés.
- Les biopsies étagées prises sur neuf sites de l'estomac constituent un protocole facilement applicable pour dépister la dysplasie.
- En cas de lésions diffuses d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale, des biopsies étagées de surveillance sont recommandées tous les trois ans.
- En cas de dysplasie de bas grade, une surveillance annuelle est recommandée.

**Conclusion**

La métaplasie intestinale et la dysplasie gastrique ne régressent pas malgré l'éradication de *H. pylori*. Bien qu'aucune des études publiées n'adopte un réel schéma prospectif, une surveillance tous les trois ans par endoscopie gastrique avec biopsies étagées a été recommandée pour la métaplasie intestinale et une surveillance annuelle en cas de dysplasie de bas grade.

**Liens d'intérêts :**

les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

**Références**

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, *et al.* Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424.
- 2 • Song Z, Wu Y, Yang J, Yang D, Fang X. Progress in the treatment of advanced gastric cancer. *Tumour Biol* 2017 ; 39(7) : 1010428317714626.
- 3 • Mackenzie M, Spithoff K, Jonker D. Systemic therapy for advanced gastric cancer: A clinical practice guideline. *Curr Oncol* 2011 ; ; 18-202.
- 4 • Defossez G, Le Guyader-Peyrou S, Uhry Z, *et al.* Estimations nationales de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine entre 1990 et 2018. Étude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Résultats préliminaires. Paris : Santé publique France. Disponible à l'adresse suivante : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/Rapports-et-syntheses/Maladies-chroniques-et-traumatismes/2019/Estimations-nationales-de-l-incidence-et-de-la-mortalite-par-cancer-en-France-metropolitaine-entre-1990-et-2018>.
- 5 • Song H, Held M, Sandin S, *et al.* Increase in the Prevalence of Atrophic Gastritis Among Adults Age 35 to 44 Years Old in Northern Sweden Between 1990 and 2009. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015 ; 13 : 1592-600.
- 6 • Hamashima C. Systematic Review Group and Guideline Development Group for Gastric Cancer Screening Guidelines. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening. *Jpn J Clin Oncol* 2018 ; 48 : 673-83.
- 7 • Belot A, Velten M, Grosclaude P, *et al.* Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2005. Publications de l'Institut de Veille Sanitaire, 2009.
- 8 • Fukao A, Hisamichi S, Ohsato N, *et al.* Correlation between the prevalence of gastritis and gastric cancer in Japan. *Cancer Causes Control* 1993 ; 4 : 17-20.
- 9 • Genta RM. Review article : Gastric atrophy and atrophic gastritis—nebulous concepts in search of a definition. *Aliment Pharmacol Ther* 1998 ; 12(Suppl. 1) : 17-23.
- 10 • Kapadia CR. Gastric atrophy, metaplasia, and dysplasia: A clinical perspective. *J Clin Gastroenterol* 2003 ; 36 : S29-36. discussion S61-62.
- 11 • Con SA, Con-Wong R, Con-Chin GR, *et al.* Serum pepsinogen levels, Helicobacter pylori CagA Status, and cytokine gene polymorphisms associated with gastric premalignant lesions in Costa Rica. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2007 ; 16 : 2631-6.
- 12 • Lauren P. The Two Histological Main Types of Gastric Carcinoma : Diffuse and So-Called Intestinal-Type Carcinoma. An Attempt at a Histo-Clinical Classification. *Acta Pathol Microbiol Scand* 1965 ; 64 : 31-49.
- 13 • El-Omar EM, Oien K, El-Nujumi A, *et al.* Helicobacter pylori infection and chronic gastric acid hyposecretion. *Gastroenterology* 1997 ; 113 : 15-24.
- 14 • Suerbaum S, Michetti P. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med* 2002 ; 347 : 1175-86.
- 15 • **de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, *et al.* Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions : A nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008 ; 134 : 945-52.**
- 16 • Leung WK, Ng EK, Chan WY, *et al.* Risk factors associated with the development of intestinal metaplasia in first-degree relatives of gastric cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005 ; 14(12) : 2982-6.
- 17 • Rokkas T, Sechopoulos P, Pistiolas D, *et al.* Helicobacter pylori infection and gastric histology in first-degree relatives of gastric cancer patients: A meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010 ; 22 : 1128-33.
- 18 • Kato I, Vivas J, Plummer M, *et al.* Environmental factors in Helicobacter pylori-related gastric precancerous lesions in Venezuela. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2004 ; 13 : 468-76.
- 19 • Schenk BE, Kuipers EJ, Nelis GF, *et al.* Effect of Helicobacter pylori eradication on chronic gastritis during omeprazole therapy. *Gut* 2000 ; 46 : 615-21.
- 20 • Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, *et al.* Cure of Helicobacter pylori infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease : results of a randomised controlled trial. *Gut* 2004 ; 53 : 12-20.
- 21 • Waddingham W, Graham D, Banks, *et al.* The evolving role of endoscopy in the diagnosis of premalignant gastric lesions. F1000Research 2018 ; 7.
- 22 • Correa P. Human gastric carcinogenesis: A multistep and multifactorial process—First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992 ; 52 : 6735-40.
- 23 • Murphy G, Pfeiffer R, Camargo MC, *et al.* Meta-analysis shows that prevalence of Epstein-Barr virus-positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location. *Gastroenterology* 2009 ; 137 : 824-33.



- 24 • van der Post RS, Gullo I, Oliveira C, *et al.* Histopathological, molecular, and genetic profile of hereditary diffuse gastric cancer: Current knowledge and challenges for the future. *Adv Exp Med Biol* 2016 ; 908 : 371-91.
- 25 • Gutierrez-Gonzalez L, Graham TA, Rodriguez-Justo M, *et al.* The clonal origins of dysplasia from intestinal metaplasia in the human stomach. *Gastroenterology* 2011 ; 140 : 1251-1260.
- 26 • Lavery DL, Martinez P, Gay LJ, *et al.* Evolution of oesophageal adenocarcinoma from metaplastic columnar epithelium without goblet cells in Barrett's oesophagus. *Gut* 2016 ; 65 : 907-13.
- 27 • El-Zimaity HM, Graham DY. Evaluation of gastric mucosal biopsy site and number for identification of *Helicobacter pylori* or intestinal metaplasia: Role of the Sydney System. *Hum Pathol* 1999 ; 30 : 72-7.
- 28 • de Vries AC, Haringsma J, de Vries RA, *et al.* Biopsy strategies for endoscopic surveillance of pre-malignant gastric lesions. *Helicobacter* 2010 ; 15 : 259-64.
- 29 • Atkins L, Benedict EB. Correlation of gross gastroscopic findings with gastroscopic biopsy in gastritis. *N Engl J Med* 1956 ; 254 : 641-4.
- 30 • Stathopoulos G, Goldberg RD, Blackstone MO. Endoscopic diagnosis of intestinal metaplasia. *Gastrointest Endosc* 1990 ; 36 : 544-5.
- 31 • Redéen S, Petersson F, Jönsson KA, Borch K. Relationship of gastroscopic features to histological findings in gastritis and *Helicobacter pylori* infection in a general population sample. *Endoscopy* 2003 ; 35(11) : 946-50.
- 32 • Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, *et al.* Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996 ; 20 : 1161-81.
- 33 • Rugge M, de Boni M, Pennelli G, *et al.* Gastritis OLGA-staging and gastric cancer risk: A twelve-year clinico-pathological follow-up study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1104-11.
- 34 • Satoh K, Kimura K, Taniguchi Y, *et al.* Biopsy sites suitable for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and the assessment of the extent of atrophic gastritis. *Am J Gastroenterol* 1998 ; 93 : 569-73.
- 35 • Eriksson NK1, Färkkilä MA, Voutilainen ME, Arkkila PE. The clinical value of taking routine biopsies from the incisura angularis during gastroscopy. *Endoscopy* 2005 ; 37(6) : 532-6.
- 36 • Van Zanten SJ, Dixon MF, Lee A. The gastric transitional zones: Neglected links between gastroduodenal pathology and *helicobacter* ecology. *Gastroenterology* 1999 ; 116 : 1217-29.
- 37 • Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, *et al.* Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000 ; 95 : 1431-8.
- 38 • Rugge M, Meggio A, Pennelli G, *et al.* Gastritis staging in clinical practice: The OLGA staging system. *Gut* 2007 ; 56 : 631-6.
- 39 • Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, *et al.* The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc* 2010 ; 71 : 1150-8.
- 40 • Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, *et al.* Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012 ; 44 : 74-94.
- 41 • Dinis-Ribeiro M, Kuipers EJ. Identification of gastric atrophic changes: From histopathology to endoscopy. *Endoscopy* 2015 ; 47 : 533-7.
- 42 • Kikuste I, Marques-Pereira R, Monteiro-Soares M, *et al.* Systematic review of the diagnosis of gastric premalignant conditions and neoplasia with high-resolution endoscopic technologies. *Scand J Gastroenterol* 2013 ; 48 : 1108-17.
- 43 • Jang JS, Choi SR, Qureshi W, *et al.* Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection in gastric neoplastic lesions at a single institution in South Korea. *Scand J Gastroenterol* 2009 ; 44 : 1315-22.
- 44 • de Vries AC, Meijer GA, Looman CWN, *et al.* Epidemiological trends of pre-malignant gastric lesions: a long-term nationwide study in the Netherlands. *Gut* 2007 ; 56 : 1665-70.
- 45 • Vannella L, Lahner E, Osborn J, *et al.* Risk factors for progression to gastric neoplastic lesions in patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 ; 31 : 1042-50.
- 46 • Pimentel-Nunes P, Libânio D, Marcos-Pinto R, *et al.* Management of epithelial precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS II): European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG), European Society of Pathology (ESP), and Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED) guideline update 2019. *Endoscopy* 2019 ; 51 : 365-88.