



UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG
Année : 2017

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Dépistage par endoscopie avec coloration au Lugol du cancer
de l'œsophage chez les patients à risque :
étude prospective multicentrique dans le département du Nord**

Présentée et soutenue publiquement le 9 mai 2017 à 18 heures
au Pôle Formation de la Faculté

Par Marguerite VANDERBEKEN - MESSIER

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Christophe MARIETTE

Assesseurs :

Monsieur le Professeur Guillaume PIESSEN

Monsieur le Docteur Eric VAILLANT

Directeur de Thèse :

Madame le Docteur Caroline GRONNIER

AVERTISSEMENT

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »

REMERCIEMENTS

Nous tenons particulièrement à remercier :

Les membres du Comité de rédaction du protocole : Bulois P, Catala P, Duhamel A, Filoche B, Hecquet G, Mariette C, Mudry J, Plane C, Vaillant E.

Tous les professionnels de santé du Nord ayant participé à l'étude : pneumologues, ORL, gastroentérologues, médecins du travail, médecins des centres d'addictologie, médecins généralistes.

Marie Guilbert, attachée de recherche clinique.

Tous ceux qui nous ont apporté leur aide et leur soutien logistique :

- Le Conseil Régional du Nord-Pas-de-Calais
- La Ligue Contre le Cancer
- Sanofi-Aventis France
- La Société Française d'endoscopie digestive (SFED)
- Le Centre Hospitalier Régional Universitaire de Lille
- Le Réseau de cancérologie ONCOMEL et l'Equipe Mobile de Recherche Clinique.

ABREVIATIONS

AO : adénocarcinome de l'œsophage

CEO : carcinome épidermoïde de l'œsophage

CO : cancer de l'œsophage

DHG : dysplasie de haut grade

NBI : *Narrow Band Imaging*

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

ORL : oto-rhino-laryngologue

SFED : Société Française d'Endoscopie Digestive

TNM : *Tumor Nodes Metastasis*

UICC : Union Internationale Contre le Cancer

VADS : voies aériennes et digestives supérieures

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	1
PATIENTS ET METHODES.....	6
Design de l'étude	6
Critères d'éligibilité	6
Critères de jugement.....	7
Recrutement des gastroentérologues participant à l'étude	7
Modalités de recrutement des patients	8
Modalités de l'examen	8
Conduite à tenir en cas de bronchospasme.....	10
Etude ancillaire : étude de l'apport du NBI dans le dépistage pour les centres disposant du matériel.....	10
Méthode d'évaluation.....	11
Considérations éthiques.....	12
Récupération des données et contrôle qualité	12
Méthode statistique	13
RESULTATS	14
Centres investigateurs et inclusions.....	14
Caractéristiques démographiques de la population	16
Conditions de réalisation de l'endoscopie	18
Lésions précancéreuses et cancéreuses dépistées.....	18
Lésions associées.....	20
Evènements indésirables	22
DISCUSSION	23
CONCLUSION	34
REFERENCES.....	35
ANNEXES	40

INTRODUCTION

Le cancer de l'œsophage (CO) est particulièrement fréquent dans la région du Nord-Pas-de-Calais avec une incidence estimée autour de 21,5/100000 hommes en l'absence de registre (1). Celle-ci était deux fois supérieure à la moyenne nationale (12/100000) dans l'étude de Benhamiche et al. et plaçait la région parmi les zones de plus forte incidence mondiale avec certaines régions du Japon et de la Chine (2).

Le CO reste aujourd'hui une pathologie grave avec un taux de survie à 5 ans faible entre 15 et 35 % malgré les progrès thérapeutiques (3), principalement en raison d'un diagnostic tardif et un terrain défavorable. Le pronostic du CO est directement lié au stade de diagnostic (Annexe 1). Les lésions néoplasiques superficielles, définies par des tumeurs limitées à la muqueuse ou à la sous muqueuse quel que soit l'envahissement ganglionnaire sous-jacent (Tis ou T1 selon la septième classification TNM (*Tumor Nodes Metastasis*) de l'UICC (Union Internationale Contre le Cancer), annexes 2 et 3) ont des taux de survie très supérieurs, autour de 70 % à 5 ans, car accessibles à un traitement radical (4,5). Ceci justifie l'intérêt de diagnostiquer les lésions les plus précocement possible.

En effet, l'apparition relativement récente des techniques de mucosectomie endoscopique et de dissection sous muqueuse peuvent permettre de traiter une lésion néoplasique superficielle avec une résection en bloc et d'éviter une chirurgie lourde pour des lésions limitées à la muqueuse et donc dépistées précocement. Après dissection sous muqueuse d'une lésion néoplasique superficielle épidermoïde, le taux de résection en bloc serait de 83 % à 100 %, le taux de résection complète de 78 % à 100 %, le taux de récurrence locale de 0 à 2,6 % (6).

Cependant, les lésions néoplasiques œsophagiennes superficielles sont insuffisamment diagnostiquées car le plus souvent asymptomatiques. Dans le

registre bourguignon des cancers, on retrouvait 11 tumeurs T1 intra-muqueuses et 43 T1 sous-muqueuses signalées entre 1976 et 1996 dans les deux départements de la Côte d'Or et de la Saône et Loire soit 4 % de l'ensemble des cancers de l'œsophage de ce registre (7). Au Japon où l'incidence du CO est élevée (19/100 000 habitants) une politique de dépistage œsogastrique a été menée depuis les années 80 par le National Cancer Center de Tokyo. Il était enregistré entre 1990 et 1994 un pourcentage global de tumeurs T1 de 42 %, dont 18 % de tumeurs T1 intra-muqueuses (8). Malgré un biais de recrutement, ces taux sont très supérieurs aux taux français. Il apparaît nettement que les acteurs de santé japonais ont une politique de dépistage beaucoup plus développée qu'en France, où le rapport coût-efficacité d'une campagne de dépistage ne serait probablement pas favorable sur la population entière. Il serait en revanche intéressant d'identifier une population à risque élevé de CO afin de cibler la campagne de dépistage.

De plus, il est connu que l'alcool et le tabac ont un effet synergique et sont les deux facteurs de risque principaux du carcinome épidermoïde de l'œsophage (CEO). Le CEO représentait au moment où a été conçue notre étude près de 75 % des CO dans le Nord-Pas-de Calais (9). L'adénocarcinome de l'œsophage (AO) d'origine glandulaire a une incidence croissante depuis les 20 dernières années. Son principal facteur de risque est le reflux gastro-œsophagien mais, comme pour le CEO, l'imputabilité à l'intoxication tabagique est non négligeable (10).

Les cancers des voies aérodigestives supérieure (VADS), incluant les cancers de l'oropharynx, du pharynx, de l'hypopharynx et du larynx et les cancers trachéo-bronchiques partagent les mêmes facteurs de risque que le CEO et ont donc également une incidence élevée dans la région, ainsi que la cirrhose éthylique. Les sujets atteints par l'un de ces cancers peuvent présenter des tumeurs des VADS

synchrones ou développer des tumeurs métachrones notamment en cas de persistance de l'exposition aux facteurs de risque. Même si le risque d'apparition d'un second cancer est conditionné par l'ancienneté et l'importance de la consommation d'alcool et de tabac avant la survenue du premier cancer, il a été montré que ce risque était plus élevé en cas de poursuite de l'intoxication (11).

Les cancers des VADS sont associés à une deuxième localisation synchrone chez 9 à 14 % des malades, principalement au niveau de l'œsophage et de l'arbre trachéo-bronchique (12). Quant au CO métachrone, l'incidence annuelle moyenne est de 2,3 % (de 0,6 à 4,7 %) (13), avec un risque perdurant dans le temps. Les cancers métachrones grèvent considérablement le pronostic des malades ayant un cancer des VADS diagnostiqué à un stade précoce car la mortalité est plus souvent en rapport avec la deuxième lésion néoplasique qu'avec la première (14). Une attention particulière doit donc être portée à ces malades et une endoscopie digestive haute est habituellement recommandée au moment du diagnostic de la lésion des VADS puis en option dans la surveillance (15). Toutefois, le dépistage du CO chez malades asymptomatiques porteurs d'un cancer des VADS ou trachéo-bronchiques synchrones ou métachrones n'est pas pratiqué en routine en France.

Les progrès techniques de l'endoscopie électronique avec chromoendoscopie (endoscopie avec coloration) permettent une optimisation du dépistage. Plusieurs études ont montré que l'endoscopie avec coloration vitale au Lugol à 2 % permettait (i) de dépister des lésions précancéreuses (dysplasie de bas et de haut grade), des lésions néoplasiques superficielles et (ii) d'augmenter le nombre de lésions détectées par rapport à une endoscopie classique (16). Les études montraient que, chez les malades présentant un éthylysme et un tabagisme chronique, la réalisation systématique d'une endoscopie avec coloration au bleu de toluidine ou au Lugol

permettait la détection d'un CEO superficiel dans 3 à 4 % des cas (17–19). En cas de cancers des VADS, ce taux passait à 12 % (20,21). De plus, une grande étude multicentrique française publiée en 2006 portant sur 1095 patients (16) avait mis en évidence 6,1 % de lésions précancéreuses et cancéreuses de l'œsophage dans une population à risque de développer un CEO, dont près de la moitié est diagnostiquée grâce à la coloration au Lugol. La Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) avait recommandé la coloration au Lugol pour faciliter la recherche d'anomalies chez les patients à risque de CEO (22).

Enfin, une nouvelle technique due au progrès de l'électronique et de l'analyse d'image pourrait permettre une meilleure adhésion (des médecins et des patients) au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses superficielles asymptomatiques de l'œsophage. Cette technique appelée Narrow-Band Imaging (NBI, Olympus, Japon) est basée sur la décomposition du spectre de la lumière par un filtre spécial à bande étroite sélectionnant uniquement deux longueurs d'onde correspondant aux couleurs bleu et vert. La couleur bleue, de longueur d'onde plus longue, est celle qui pénètre le moins dans la paroi digestive alors que la lumière verte est celle qui pénètre le plus. Par conséquent, le contraste entre les vaisseaux sanguins et la muqueuse ainsi que la netteté de ces structures sont améliorés. Les tumeurs se distinguant par une structure vasculaire spécifique, le NBI permet de les identifier. La lésion apparaît rouge-brun alors que la muqueuse normale est vert-beige. La première étude randomisée en cross-over étudiant le NBI pour le diagnostic de dysplasie ou de carcinome précoce œsophagien a été publiée en 2005 et explorait uniquement les muqueuses de Barrett (23). Avant le début de notre étude, la seule communication française sur le sujet a porté sur 29 patients connus pour avoir une lésion néoplasique épidermoïde superficielle (24). Lors de la mise en place de l'étude, le NBI est (i) encore peu évalué sur d'importantes séries de

patients, notamment par rapport aux autres techniques de dépistage, (ii) peu diffusé et (iii) nécessitant un équipement et un apprentissage spécifiques non disponibles sur l'ensemble des centres du département.

Cette technique semblait prometteuse avec une sensibilité non inférieure à la chromoendoscopie, d'où l'intérêt de l'adjonction de ces deux techniques à une campagne de dépistage du CO dans une population à risque.

Malgré les données publiées et les recommandations de sociétés savantes, aucun dépistage n'était véritablement organisé dans les pays occidentaux même chez les malades à risque de CO.

Le but de notre étude était de déterminer l'intérêt d'une campagne de dépistage du CO dans une population à risque et dans un département à forte incidence à l'aide d'une endoscopie sensibilisée par le Lugol plus ou moins NBI.

PATIENTS ET METHODES

Design de l'étude

Une large étude, prospective, observationnelle, multicentrique, a été menée dans le département du Nord. Le recrutement, initialement prévu du 01 janvier 2008 au 31 décembre 2011, a été étendu jusqu'au 30 juin 2013 faute d'inclusions suffisantes.

Critères d'éligibilité

Critères d'inclusion

- cancer des VADS synchrone ou métachrone
- cancer trachéo-bronchique synchrone ou métachrone
- cirrhose d'origine éthylique
- intoxication éthylo-tabagique mixte, sevrée ou non

Critères de non inclusion

- contre-indication à l'endoscopie ou aux biopsies (biopsies de varices œsophagiennes, troubles majeurs de coagulation)
- antécédent de chirurgie de l'œsophage
- statut de l'état général selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, annexe 4) > 2
- allergie aux produits de contraste ou antiseptiques iodés (même si cette allergie ne constitue pas une contre-indication absolue à la coloration au Lugol, dont le passage sanguin pourrait être favorisé par l'existence d'érosions de la muqueuse)

- refus du patient de participer à l'étude
- présence de symptômes faisant suspecter une lésion œsophagienne : dysphagie, douleur ou brûlure rétro-sternale ou épigastrique, extériorisation sanguine, altération de l'état général

Critères de jugement

Le critère de jugement principal était la fréquence du CO dans le département du Nord chez les patients asymptomatiques à risque grâce à l'endoscopie avec coloration au Lugol plus ou moins NBI.

Les critères de jugement secondaires étaient la sensibilité et la spécificité de la coloration au Lugol et du NBI pour le diagnostic des lésions (pré)cancéreuses par rapport à l'endoscopie seule, le sujet étant son propre témoin.

Recrutement des gastroentérologues participant à l'étude

L'étude était ouverte à tous les gastroentérologues du département du Nord pratiquant la vidéoendoscopie digestive. Une annonce du rationnel du protocole a été faite au cours de l'année 2007 lors de différentes manifestations régionales.

Seul le département du Nord a été retenu dans un premier temps (et non la région Nord Pas de Calais dans son ensemble) pour des raisons de logistique et de coût d'une part et d'évaluation de la faisabilité en pariant sur une pénétrance optimale d'autre part.

Après un mailing large, une réunion d'information a été réalisée en septembre 2007, destinée aux praticiens spécialistes au contact de la population cible (gastroentérologues, oto-rhino-laryngologues (ORL), pneumologues, médecins du travail et médecins des centres d'addictologie).

Un référent gastroentérologue de chaque bassin de vie au sein du département

a été désigné sur la base du volontariat afin de relayer l'information dans son bassin de vie en organisant une réunion de lancement du protocole (Lille - Roubaix - Tourcoing - Seclin - Valenciennes - Dunkerque - Douai - Hazebrouck - Maubeuge - Cambrai - Armentières). Cette réunion de lancement dans chaque bassin de vie était destinée à tous les médecins spécialistes sus-cités et aux médecins généralistes.

Ces réunions de sensibilisation avaient pour buts : (i) de rappeler les données épidémiologiques et les facteurs de risque du CO, (ii) de rappeler les moyens diagnostiques et thérapeutiques en soulignant l'importance du diagnostic précoce, par le biais du dépistage, (iii) d'expliquer le protocole de l'étude, (iv) d'assurer la formation médicale sur les modalités pratiques de la coloration vitale en endoscopie et (v) d'identifier et ouvrir les centres recruteurs volontaires.

Modalités de recrutement des patients

Les patients asymptomatiques à risque, répondant aux critères d'inclusion, étaient adressés au gastroentérologue par les médecins généralistes ou spécialistes sensibilisés. Les patients étaient reçus en consultation dans un premier temps sur le lieu de consultation du gastroentérologue. L'endoscopie digestive haute avait lieu ensuite dans un centre d'endoscopie digestive.

L'information sur le protocole et l'examen endoscopique était donnée par oral et par écrit au patient et un formulaire de consentement éclairé daté et signé était exigé (annexes 5 et 6).

Modalités de l'examen

L'endoscopie digestive haute avec vidéoendoscope idéalement de dernière génération était réalisée préférentiellement sous anesthésie générale afin d'éviter un bronchospasme lié à l'utilisation du Lugol.

Dans un premier temps un examen traditionnel sans coloration était réalisé avec examen minutieux de la muqueuse œsophagienne à la recherche d'une anomalie de relief ou de couleur (**Figure 1**).



Figure 1: endoscopie œsophagienne à la lumière blanche sans coloration

La coloration œsophagienne était ensuite réalisée par cathéter-spray en utilisant 10-20 ml de Lugol à 2 %. Il convenait de ne pas vaporiser sur le sphincter supérieur de l'œsophage étant donné le risque de bronchospasme. Une seconde visualisation endoscopique était réalisée 2 à 5 minutes plus tard avec des biopsies systématiques des zones iodo-négatives (**Figure 2**). Les biopsies étaient placées dans le formaldéhyde et adressées pour examen anatomopathologique. Le nombre de biopsies à réaliser était défini selon les modalités suivantes : 2 biopsies si surface non colorée < 1cm², 4 biopsies si surface plus étendue.



Figure 2: endoscopie œsophagienne après coloration au Lugol

Conduite à tenir en cas de bronchospasme

Le risque de bronchospasme est exceptionnel, dû à la vaporisation intempestive de Lugol au niveau du sphincter supérieur de l'œsophage (hors zone d'étude normale). En cas de bronchospasme, la conduite à tenir était la suivante :

- le patient est intubé, en ventilation spontanée (il était de toute façon recommandé de procéder de la sorte pour l'endoscopie avec coloration au Lugol)
- administrer de la Ventoline[®] 2 bouffées par la sonde d'intubation
- en cas de résistance, administrer 1 ampoule de Bricanyl[®] dans la sonde d'intubation
- associer les mesures de réanimation adaptées.

Etude ancillaire : étude de l'apport du NBI dans le dépistage pour les centres disposant du matériel

L'étude au NBI n'était pas obligatoire dans le protocole de l'étude. Les centres disposant du NBI pouvaient proposer cette technique après réalisation de l'endoscopie standard et avant l'administration de Lugol. En effet l'examen était réalisé dans le même temps d'anesthésie que celui de l'endoscopie avec coloration, sans aucune manipulation technique ou risque supplémentaire. L'endoscope disposant du système NBI est le même que celui qui sert à l'endoscopie avec coloration au Lugol, il suffisait d'activer un bouton pour avoir l'image NBI.

Méthode d'évaluation

Après information du patient et signature du consentement, le praticien gastroentérologue réalisait l'examen selon les modalités standardisées définies ci-dessus. Immédiatement au décours de l'examen, les données étaient renseignées sur le cahier d'observation (annexe 7) :

- les données démographiques,
- les antécédents du patient,
- les conditions de réalisation et les critères de qualité de réalisation (temps de l'examen) de l'endoscopie sans puis avec coloration au Lugol,
- la description du nombre, du type, de la localisation et du résultat histologique (dès réception) des lésions précancéreuses et cancéreuses observées avant et après coloration au Lugol,
- pour les lésions cancéreuses, l'évaluation de l'extension locorégionale de la tumeur par écho endoscopie (classification usTNM) et scanner (classification ctTNM),
- la présence de lésions associées (hernie hiatale, muqueuse de Barrett, œsophagite, varices œsophagiennes...),
- le traitement de ces lésions,
- si les centres disposaient du matériel NBI, la description du nombre, du type, de la localisation et du résultat histologique des lésions précancéreuses et cancéreuses observées avant et après examen NBI,
- la morbi-mortalité éventuelle liée à l'examen et/ou à la coloration.

Une fois le cahier d'observation complété, les données étaient faxées à l'attachée de recherche clinique coordinatrice.

Considérations éthiques

Le projet a été soumis au Comité de Protection des Personnes Nord Ouest IV et autorisé par la Direction Générale de la Santé conformément à la loi N° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique et son décret d'application n°2006-477 du 26 avril 2006.

Afin de protéger l'anonymat des données, les noms des sujets entrés dans l'étude étaient codés, le cahier d'observation anonymisé.

Le traitement des données a été réalisé dans les conditions de confidentialité définies par la loi N° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés modifiée par la loi N° 2004-801 du 6 août 2004 et des textes réglementaires pris pour son application et dans le respect de la décision du 5 janvier 2006 (MR 06 001).

Un droit d'accès et de rectification des données pouvait s'exercer à tout moment par le patient auprès d'un des médecins référents de l'étude.

Suivi de l'étude, récupération des données et contrôle qualité

Au cours de l'étude, 5 *newsletters* ont été éditées : 2 en 2008, 1 en 2009 et 2 en 2010. Des relances téléphoniques auprès des centres ont été réalisées en 2009. L'équipe mobile de recherche clinique du Réseau Régional de Cancérologie a apporté un soutien logistique pour des visites sur site. La plaquette d'information du protocole (annexe 8) a été diffusée dans les cabinets de médecins généralistes, ORL, pneumologues, stomatologues.

Plusieurs amendements au protocole ont permis l'ajout de nouveaux centres d'inclusions afin d'optimiser les inclusions.

La récupération et la vérification des données manquantes ont été réalisées par un investigateur indépendant auprès de chaque centre (MM). En cas de données

manquantes majeures non récupérables malgré plusieurs tentatives après appels téléphoniques et visites sur place, le patient n'était pas inclus dans l'analyse finale.

Méthode statistique

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel SPSS 22.0 (Statistical package for social sciences, IBM, Chicago, Illinois, USA). Les variables quantitatives ont été exprimées sous forme de médianes [extrêmes], ou moyennes \pm écart-type. Les variables qualitatives ont été exprimées sous forme de pourcentages. Les calculs de la sensibilité et de la spécificité ont été établis selon un intervalle de confiance de 95 %. Les comparaisons entre les variables qualitatives ont été réalisées à l'aide d'un test du Khi-2 ou test exact de Fisher, le cas échéant. Tous les tests statistiques étaient bilatéraux et la significativité était retenue pour un seuil $p < 0,05$.

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans une étude incluant 1095 patients issus d'une population à risque comparable à notre étude du point de vue des antécédents, la fréquence de CO a été estimée à 3,2 % (IC₉₅ [2,16 ; 4,24]) (16).

Dans notre population du Nord, département à haut risque, on estimait que la fréquence serait multipliée par 2, soit 6,4 %. En fixant la borne inférieure de l'intervalle de confiance à 95 % à 4,4 (de façon à obtenir un intervalle disjoint de celui de l'étude de Dubuc et al), le nombre de sujets nécessaires a été évalué à 507.

Cependant, l'étude a été arrêtée après inclusion de 139 patients faute de recrutement et malgré un allongement de la période de recrutement (initialement prévue de janvier 2008 à janvier 2012) de 18 mois.

RESULTATS

Centres investigateurs et inclusions

Entre le 1er janvier 2008 et le 30 juin 2013, 12 centres investigateurs ont participé à l'étude, 5 appartenant au secteur public et 7 au secteur privé. Les centres étaient répartis comme suit : 6 dans la métropole lilloise, 1 en Flandre intérieure, 1 sur le Littoral, 1 dans le Douaisis, 3 dans le Hainaut Cambrésis (**Figure 3**).

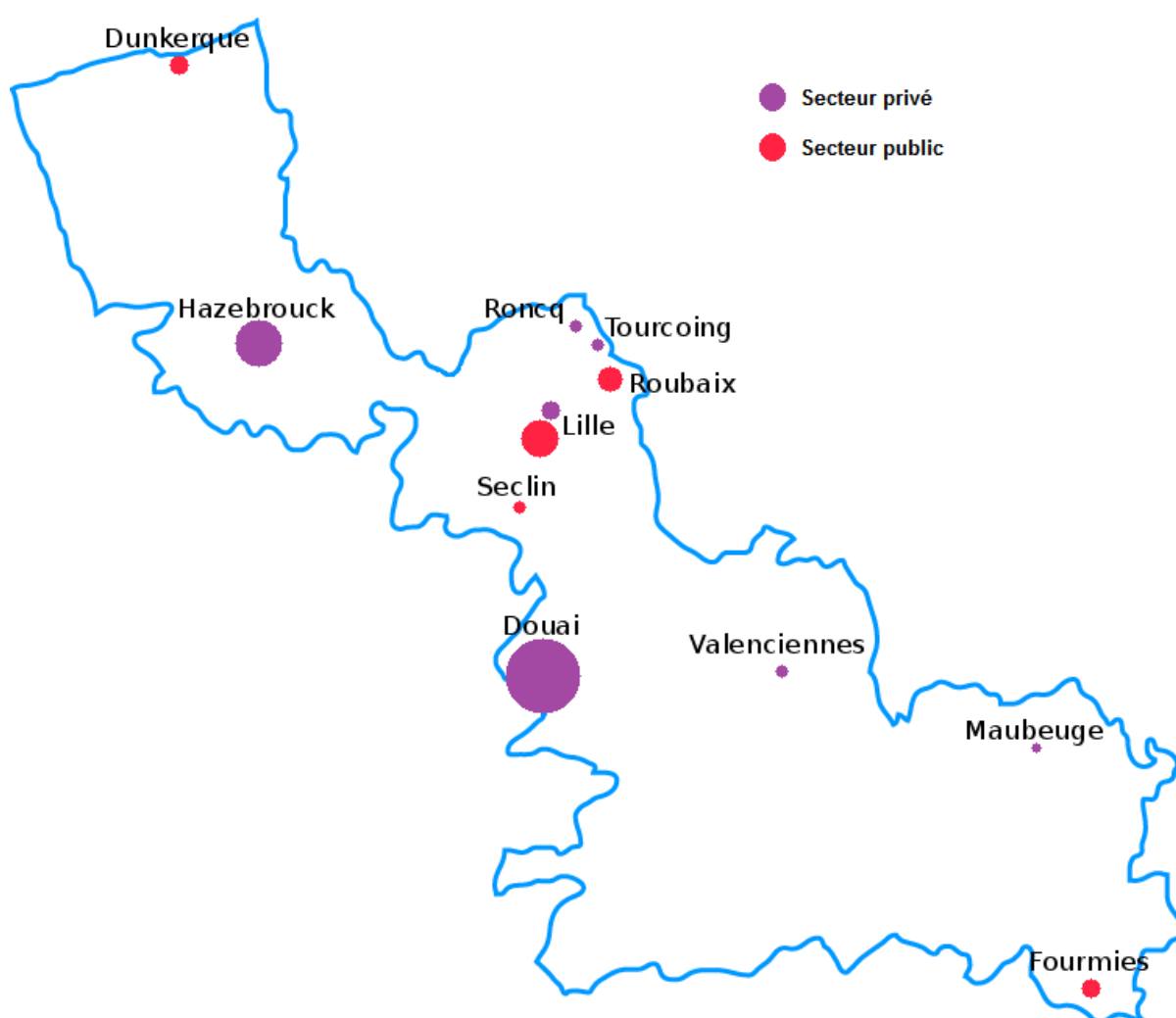


Figure 3 : carte du département du Nord représentant la distribution géographique des inclusions par centre investigateur. Les points violets représentent les centres médicaux privés, les points rouges représentent les centres médicaux publics. La taille des points est proportionnelle au nombre de patients inclus dans chaque centre.

Sur les 153 patients sélectionnés lors de la première consultation, 139 ont été inclus dans l'analyse finale (90,8 %). Un patient n'a pas été inclus en raison d'une allergie aux antiseptiques iodés, un autre patient pour antécédent de chirurgie de l'œsophage et un patient n'a pas été inclus dans l'analyse car il n'a pas été possible de cathétériser la filière œsophagienne même avec un endoscope fin chez ce patient ayant eu une trachéotomie et une radiothérapie pour carcinome épidermoïde de l'hypopharynx. Onze patients ont été exclus pour données manquantes non récupérables malgré plusieurs tentatives. L'examen endoscopique a été réalisé par 17 gastroentérologues dans le département (**Tableau 1**).

Tableau 1 : nombre de patients inclus par centre d'endoscopie.

Centres investigateurs classés par ordre du nombre d'inclusion	Nombre de gastroentérologues ayant participé à l'étude	Dépistage par Lugol n = 139 (%)	Dépistage par NBI puis Lugol n = 44 (%)
Douai (privé)	3	49 (35,3)	*
Hazebrouck (privé)	1	27 (19,4)	22 (50,0)
Lille (public)	3**	20 (14,4)	17 (38,6)
Roubaix (public)	1	11 (7,9)	*
Dunkerque (public)	2	8 (5,9)	*
Fourmies (public)	1	6 (4,3)	*
Lille (privé)	1**	5 (3,7)	4 (9,1)
Seclin (public)	1	3 (2,1)	*
Roncq (privé)	1	3 (2,1)	*
Tourcoing (privé)	2	3 (2,1)	1 (2,3)
Valenciennes (privé)	1	3 (2,1)	*
Maubeuge (privé)	1	1 (0,7)	*

NBI : *Narrow Band Imaging* ; * : centres investigateurs ne disposant pas du NBI au moment de l'étude ; ** : **ces deux centres avaient un gastroentérologue en commun.

Ainsi, 91 patients (65,5 %) étaient inclus dans le secteur privé, 44 patients (31,6 %) ont bénéficié du dépistage par NBI dont la moitié dans un seul centre.

Au total, sur les 507 inclusions théoriques prévues pour l'analyse statistique, seuls 139 patients ont été inclus (soit 27,4 % d'inclusions réelles par rapport aux inclusions théoriques). Durant les six mois suivant l'ouverture de l'étude, les courbes d'inclusions théoriques et réelles s'alignaient. Il était observé un ralentissement des

inclusions dès la fin de la première année. Deux tiers des patients ont été inclus pendant le premier tiers de la durée de l'étude. Le taux maximal de patients inclus en 1 mois a été de 16 patients en mars 2008. La plus longue période sans inclusion a été de 10 mois, entre mai 2012 et mars 2013 (**Figure 4**).

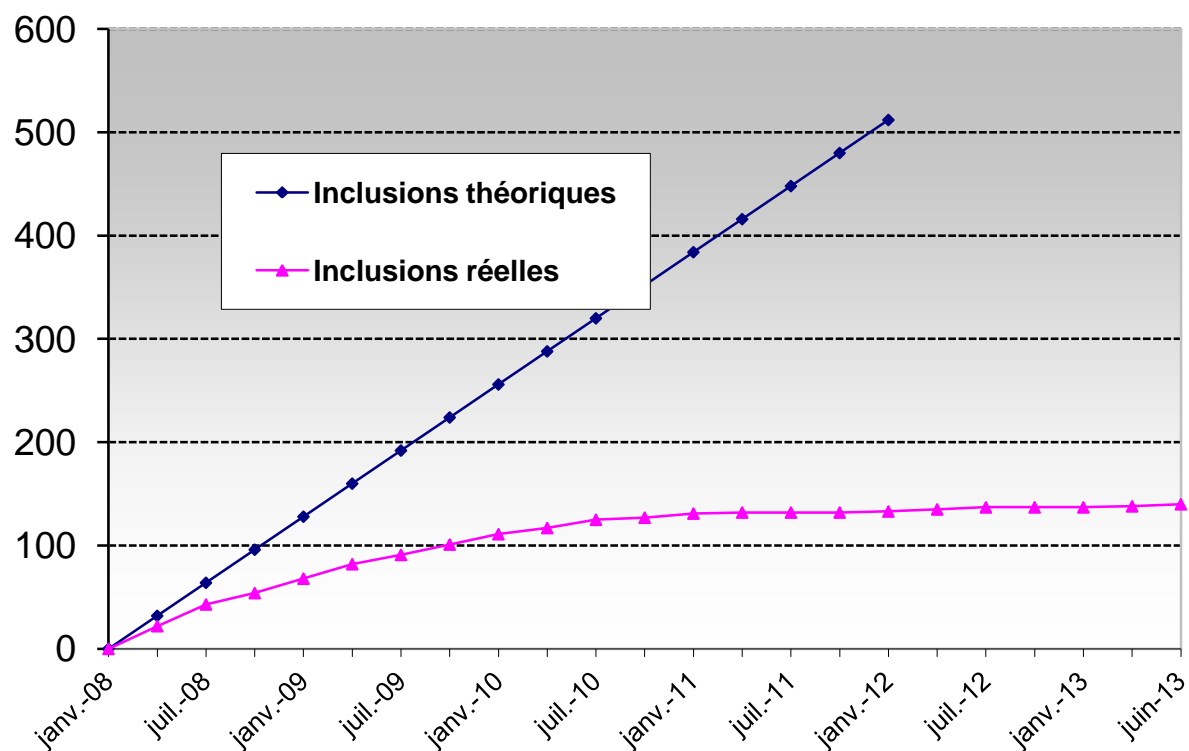


Figure 4 : nombre des patients inclus dans l'étude au cours du temps. La courbe bleue représente les inclusions théoriques pour atteindre le nombre de sujets nécessaires à l'analyse statistique. La courbe violette représente le nombre de patients inclus réellement.

Caractéristiques démographiques de la population

Les caractéristiques démographiques de la population incluse dans l'étude est résumée dans le **Tableau 2**.

Tableau 2 : caractéristiques démographiques des patients à l'inclusion.

Variables démographiques		Nombre de patients n = 139	%
Age	<60 ans	91	65,5
	≥ 60 ans	43	30,9
	ND	5	3,6
Sexe	Homme	121	87,1
	Femme	18	12,9
Antécédent de cancer des VADS	Oui	82	59,0
	Synchrone	21	15,1
	Métachrone	61	43,9
	Non	57	41,0
Antécédent de cancer broncho-pulmonaire	Oui	4	2,9
	Synchrone	0	0
	Métachrone	4	2,9
	Non	135	97,1
Intoxication mixte éthylo-tabagique	Oui	106	76,3
	Non	33	23,7
Cirrhose d'origine éthylique	Oui	10	7,2
	Child A	8	5,8
	Child B/C	0	0
	Child ND	2	1,4
	Non	129	92,8
Antécédent d'endoscopie digestive haute	Oui	39	28,1
	Dont avec Lugol	5	12,8
	Non	100	71,9

ND : données non disponibles, VADS : voies aériennes et digestives supérieures.

L'âge médian de la population était de 57 ans [37 - 80] avec un sex-ratio hommes/femme de 6,8/1. Soixante-trois patients (45,3 %) avaient plus d'un critère d'inclusion. Parmi les 4 cas aux antécédents de cancer trachéo-bronchique, 3 cas avaient un antécédent de cancer des VADS et une intoxication mixte éthylo-tabagique. Les 10 cas avec cirrhose éthylique avaient une consommation mixte éthylo-tabagique. Au total, 41 patients (29,5 %) n'étaient inclus que sur le critère « intoxication mixte éthylo-tabagique ».

Conditions de réalisation de l'endoscopie

Une anesthésie générale a été réalisée pour 95,0 % des patients, une sédation et aucune anesthésie pour respectivement 2,9 et 2,1 % des patients.

La coloration au Lugol a pu être réalisée chez 100 % des patients inclus dans l'étude, et le NBI pour 31,6 % des patients inclus dans l'étude, ce qui représentait 80 % dans les centres disposant de cette technologie.

La durée médiane de l'examen endoscopique comprenant le temps sans Lugol et après coloration au Lugol était de 12,0 minutes [5 - 60]. La durée médiane du NBI seul était de 5,0 minutes [1 - 20].

Au total, des biopsies ont été réalisées chez 53,2 % des patients (74/139). Pour deux patients, les observateurs décrivaient de multiples petites plages iodo-négatives non suspectes pour lesquelles aucune biopsie n'a été réalisée.

Lésions précancéreuses et cancéreuses dépistées

Il a été mis en évidence des lésions précancéreuses et cancéreuses œsophagiennes chez 15 patients sur les 139 patients dépistés (10,8 %). Un total de 10 lésions (pré)cancéreuses a été diagnostiqué par l'endoscopie digestive seule, et 5 grâce à la coloration au Lugol ($p = 0,40$). L'étude au NBI n'avait pas été réalisée pour les 5 lésions dépistées par la coloration au Lugol.

Le taux de CO/ dysplasie de haut grade (DHG) dans notre étude était de 5,0 % (7/139), et de 6,1 % en cas d'antécédent de cancer des VADS (5/82). Le **Tableau 3** résume le type histologique des lésions œsophagiennes mises en évidence au cours de la campagne de dépistage.

Tableau 3 : lésions cancéreuses et précancéreuses dépistées par l'endoscopie, la coloration au Lugol et le NBI.

Lésion œsophagienne	Avant coloration au Lugol n = 139	Après NBI : lésion supplémentaire n = 44	Après coloration au Lugol : lésion supplémentaire n = 139
Carcinome épidermoïde	4	0	0
Dysplasie de bas grade	0	0	2
Dysplasie de haut grade	0	0	2
Muqueuse de Barrett	5	0	1
Adénocarcinome	1	0	0
Total des lésions précancéreuses	5	0	5
Total des lésions cancéreuses	5	0	0

NBI : *Narrow Band Imaging*.

Les **Tableaux 4 et 5** décrivent respectivement les caractéristiques et traitement des lésions précancéreuses diagnostiquées suite à la coloration au Lugol et des lésions cancéreuses diagnostiquées par l'endoscopie digestive haute de dépistage.

Tableau 4 : caractéristiques et traitement des lésions précancéreuses dépistées par endoscopie sensibilisée par la coloration au Lugol.

Patient	Facteur de risque principal	de	Intoxication éthylo-tabagique	Type de lésion*	Histologie	Localisation œsophagienne	Traitement
♂ 50 ans	Cancer oropharynx		Oui, non sevrée	IIb	Dysplasie de bas grade	1/3 moyen	Surveillance
♂ 43 ans	Cancer hypopharynx		Oui, non sevrée	IIb	Dysplasie de bas grade	1/3 moyen	Surveillance
♂ 55 ans	Cancer larynx		Oui, non sevrée	IIb	Dysplasie de haut grade	1/3 moyen	Symptomatique**
♂ 65 ans	Cancer larynx		Oui, non sevrée	IIb	Dysplasie de haut grade	1/3 supérieur	Chirurgie car usT2N0 au bilan => pT3N1 => chimiothérapie adjuvante
♀ 54 ans	Cancer larynx		Oui, sevrée depuis 3 ans	IIb	Muqueuse de Barrett	1/3 inférieur	Surveillance

* Selon la classification de Paris (annexe 9), ** une photocoagulation était prévue mais suite à une progression du cancer du larynx, elle n'a pas été réalisée, ♂ : sexe masculin, ♀ : sexe féminin.

Tableau 5 : caractéristiques et traitement des lésions cancéreuses invasives dépistées par l'endoscopie digestive haute de dépistage.

Patient	Facteur de risque principal	Intoxication éthylo-tabagique	Type de lésion*	Histologie cTNM	Localisation œsophagienne	Traitement
♀ 55 ans	Cirrhose éthylique	Oui, non sevrée	IIb	Carcinome épidermoïde cT3N0	1/3 moyen	RCT
♂ 49 ans	Cancer de l'oropharynx synchrone	Oui, sevrée depuis 5 ans	I et III	Carcinome épidermoïde cT3N1	1/3 inférieur	Symptomatique**
♂ 54 ans	Cancer de l'hypopharynx synchrone	Oui, non sevrée	III	Carcinome épidermoïde cT2N0	1/3 inférieur	RCT
♂ 62 ans	Cancer de l'hypopharynx métachrone	Uniquement tabagique, sevrée	IIa	Carcinome épidermoïde cT2N0	1/3 supérieur (bouche de Killian)	Chimiothérapie Refus de la chirurgie
♂ 69 ans	Intoxication éthylo-tabagique	Oui, non sevrée	III	Adénocarcinome cT3N1	1/3 inférieur	RCT

RCT : radiochimiothérapie exclusive, * selon la classification de Paris (annexe 9), ** le cancer de l'oropharynx étant évolué, seule une chimiothérapie palliative à visée oropharyngée a été réalisée, ♂ : sexe masculin, ♀ : sexe féminin.

La sensibilité de l'endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol était de 100 % (IC₉₅ [0,80 ; 1,00]). La sensibilité du NBI ne pouvait pas être estimée étant donné le peu de cas concernés par le diagnostic de lésion (pré)cancéreuse.

Lésions associées

Les lésions associées non cancéreuses retrouvées lors de l'endoscopie digestive haute sont décrites dans le **Tableau 6**.

Lors de l'endoscopie digestive haute, il était décrit 11 cas d'aspect endoscopique suspect de muqueuse de Barrett, deux cas n'ont pas été confirmés par anatomopathologie et 3 cas étaient déjà connus, en surveillance.

Tableau 6 : lésions non cancéreuses observées lors de l'endoscopie digestive haute avant coloration au Lugol.

Lésion	Nombre de cas concernés n = 139
Hernie hiatale	11 (7,9 %)
Aspect endoscopique suspect de muqueuse de Barrett	11 (7,9 %)
Œsophagite	18 (12,9 %)
Varices œsophagiennes	5 (3,6 %)
Autres lésions	20 (14,4 %)
Leucoplasie	6
Aspect pseudodiverticulaire de l'œsophage	1
Gastrite érosive	3
Gastrite ulcérée	4
Gastrite atrophique	1
Gastrite chronique	2
Gastropathie en mosaïque	1
Ulcère duodéal	1
Compression duodénale par pancréatite chronique	1

Après NBI, des biopsies supplémentaires ont été réalisées chez 6/44 patients avant coloration au Lugol. Après analyse histologique, les lésions étaient bénignes. Ainsi, la spécificité de l'endoscopie digestive haute au NBI était de 85,7 % (IC₉₅ [0,72 ; 0,93]).

Après coloration au Lugol, des lésions suspectes finalement bénignes à l'anatomopathologie ont nécessité des biopsies supplémentaires pour 32 patients. Ainsi, la spécificité de l'endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol était de 74 % (IC₉₅ [0,66 ; 0,81]).

Les 32 lésions « faux positif » correspondaient à l'anatomopathologie à une inflammation non spécifique, une leucoplasie, une leucokératose, une hyperkératose, une parakératose ou à un papillome.

La synthèse des résultats de l'étude est schématisée dans la **Figure 5**.

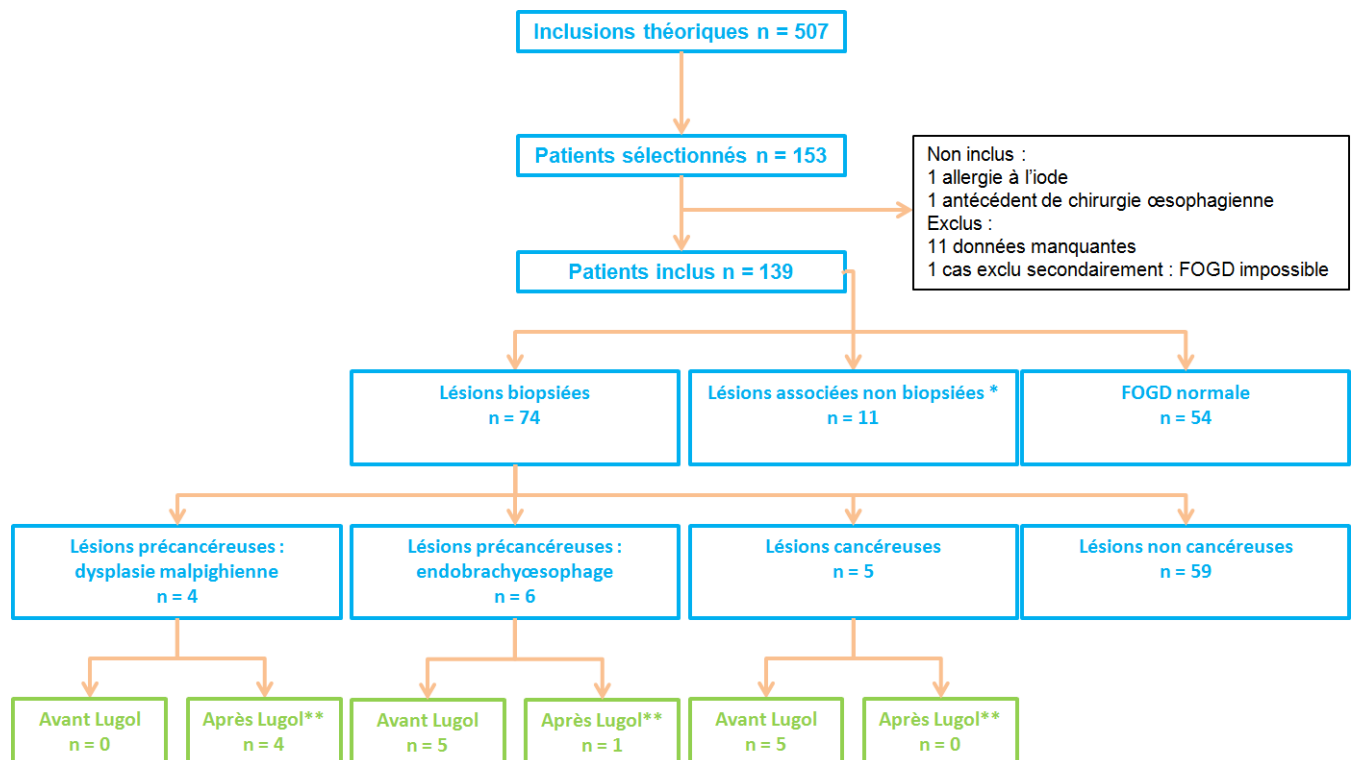


Figure 5 : répartition des patients ayant bénéficié d'une endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol. * : hernie hiatale, œsophagite ou gastropathie en mosaïque ; ** : lésion supplémentaire diagnostiquée après coloration au Lugol.

Evènements indésirables

Un évènement indésirable a été signalé pour deux patients, dont un imputable à la coloration au Lugol (0,7 %). Pour le premier patient, Il s'agissait d'un saignement œsophagien modéré durant l'endoscopie qui a nécessité après traitement adapté une observation hospitalière de 24h, sans changement du protocole, avec une guérison sans séquelle. Le deuxième évènement, d'intensité modérée, est probablement lié à la pulvérisation de Lugol, avec un spasme œsophagien sévère et blocage de l'endoscope occasionnant une sensation de brûlure œsophagienne lors du réveil. Les suites ont été simples après cet évènement.

DISCUSSION

Intérêt d'une campagne de dépistage du cancer de l'œsophage dans une population à risque

Au cours de cette étude, il a été mis en évidence des lésions précancéreuses et cancéreuses de l'œsophage chez 10,8 % des patients sur une population de 139 patients sur les 507 initialement prévus. La coloration au Lugol a permis le diagnostic d'un tiers de ces lésions. Il a été diagnostiqué un CO/DHG chez 5,0 % des patients. Ce taux était globalement comparable quoiqu'un peu plus faible que l'estimation *a priori* lors de l'élaboration du protocole de 6,4 %.

Notre étude était la première étude départementale française prospective et multicentrique, mêlant secteur public et privé. Le choix du département du Nord était justifié par le fait que l'intoxication éthylo-tabagique et ses complications (dont le cancer des VADS, le cancer trachéo-bronchique, la cirrhose éthylique et le CO) y sont particulièrement élevées. Cependant la précarité et le faible niveau socio-économique de la population peuvent potentiellement expliquer les difficultés de recrutement de la population de l'étude.

La réalisation de cette étude se justifiait car la quasi totalité des études de dépistage du CO ont été réalisées dans des pays étrangers alors qu'il existe des différences majeures entre les populations à ce sujet. Par ailleurs, la seule grande étude multicentrique française menée entre 2000 et 2003 (16) avait été réalisée i) dans des régions à plus faible incidence de CO,ii) avec le choix entre vidéoendoscopie et endoscopie à image optique,iii) avec des critères d'inclusion différents (les patients porteurs de pancréatite chronique étaient inclus, sans bénéfice) et iv) était source d'hétérogénéité des pratiques du fait de son caractère multirégional.

Dans notre étude, un antécédent de cancer des VADS ou trachéo-bronchique s'accompagnait d'un taux de CO/DHG de 6,1 %, ce qui était comparable à l'étude française de Dubuc et al. dans laquelle ce taux était de 6,8 %. De même, parmi 8 études européennes et asiatiques, l'incidence de CO après endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol chez les patients avec antécédent de cancer des VADS était de 1 à 5 %, et l'incidence des dysplasies était de 2 à 9 % (25) ce qui situe les résultats de notre étude globalement dans le même ordre de grandeur et justifie l'intérêt d'un dépistage organisé chez les patients ayant un antécédent de cancer des VADS.

Comme attendu, les lésions épidermoïdes de l'œsophage étaient plus fréquentes que l'AO dans notre étude dans la mesure où la population définie comme à risque comportait principalement les facteurs de risque du CEO. Ceci était justifié par le fait que lors de la mise en place de l'étude il était estimé que la majorité des CO était des CEO. Il était toutefois observé un aspect endoscopique suspect de muqueuse de Barrett dans 7,9 % des cas avec une preuve histologique pour 4,3 % des cas. Ces résultats étaient comparables à l'étude de Dubuc et al. qui retrouvait une muqueuse de Barrett dans 5,9 % des cas (26). Ces taux étaient supérieurs à celui de la population générale (estimé de 0,5 à 2 %) alors qu'il n'y aurait pas de rôle de l'alcool dans le développement d'une muqueuse de Barrett (10,27). Ceci s'expliquait par une population caucasienne, fumeuse, âgée de plus de 50 ans. Connaissant l'augmentation de l'incidence de l'AO, la définition de la population à risque d'une campagne de dépistage du CO devrait inclure les facteurs de risque majeurs de l'AO (reflux gastro-œsophagien notamment).

Plus accessoirement, l'endoscopie digestive haute pouvait mettre en évidence des lésions non cancéreuses telles qu'une hernie hiatale (sachant que le *gold standard* diagnostique est le transit œsogastro-duodéal ou le scanner avec

ingestion de produit de contraste), ou un ulcère gastro-duodéal justifiant une prise en charge adaptée.

Comparaison du nombre de lésions dépistées par endoscopie seule, avec coloration au Lugol et avec NBI

L'endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol a permis le diagnostic de 2 CO/DHG sur les 7 diagnostiqués par l'endoscopie. Deux lésions malpighiennes en dysplasie de bas grade ont pu être diagnostiquées grâce à la coloration au Lugol, permettant une prise en charge dédiée à type de surveillance.

La coloration au Lugol s'est avérée particulièrement utile pour caractériser des lésions planes classées IIb selon la classification de Paris (28), donc beaucoup plus difficiles à visualiser en lumière blanche seule.

Différentes études ont mis en évidence l'apport de la coloration au Lugol pour le diagnostic de lésions précancéreuses et/ou cancéreuses superficielles de l'œsophage. Les principales d'entre elles sont décrites dans le **Tableau 7**. Le Lugol permettait la détection de 7,7 à 69,2 % des lésions diagnostiquées, avec une sensibilité de 46 à 100 % et une spécificité de 52,2 à 96 %.

Notre étude n'a pas permis d'évaluer l'apport du NBI pour le diagnostic de lésion précancéreuse de l'œsophage. En effet, aucun des 44 patients dépistés ne présentait de lésion précancéreuse non visible en lumière blanche seule. Il s'agissait toutefois d'une étude ancillaire dans laquelle seuls 31,7 % de la population ont été inclus. Aucun patient avec un diagnostic de CO ou dont la coloration au Lugol avait mis en évidence une lésion (pré)cancéreuse n'a bénéficié du NBI. En revanche, il y avait moins de faux positifs après le NBI qu'après la coloration au Lugol.

Tableau 7 : principales études de la littérature portant sur l'endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol et/ou NBI.

1 ^{er} auteur	Année de publication	Pays	Nombre de patients inclus	Résultats Lugol pour lésions (pré)cancéreuses sensibilité/spécificité en % ou proportion des lésions détectées par le Lugol (LL)	Résultats NBI pour lésions (pré)cancéreuses Sensibilité/spécificité en %	Incidence CO/DHG	Population
Notre étude	-	France	139	100/74,2 LL 33 %	-/85,7	5,0 %	K VADS / K TB / ET / CE
Morita et al. *(29)	2017	Asie/ France/Brésil	1911	92/82	88/88	13,3 %	K VADS ou achalasia
Gong et al.(30)	2016	Asie	458	LL 50%	-	4,8 %	Ethylisme chronique
Shao et al. **(31)	2015	Chine	812	LL 50%	-	2,3 %	Patients symptomatiques
Chung et al.(32)	2013	Asie	129	97,3/52,2	97,3/94,1	12,4 %	K VADS / K TB / ET / PCC
Carvalho et al.(33)	2013	Portugal	89	100/92	-	2,2 %	K VADS ou achalasia
Kominek et al.(34)	2013	République Tchèque	132	-/67,5	-	2,3 %	CO ou K VADS
Yokoyama et al.(35)	2012	Asie	117	100/-	92/89	7,7 %	ET ou CO superficiel
Boller et al.(36)	2009	Suisse	61	100/96,5	-	6,6 %	K VADS synchrone
Chiu et al.(37)	2007	Asie	50	92,3/72,2	92,3/91,7	4,0 % (CO seul)	-
Ponchon et al.(24)	2007	France	19	-	100/75	-	ET
Dubuc et al.(16)	2006	France	1095	LL 50 %	-	3,7 %	K VADS
Hashimoto et al.(38)	2005	Brésil	326	LL 50 % (pour DHG seul)	-	7,4 %	K VADS synchrone
Fagundes et al.(17)	1999	Brésil	190	46/90	-	2,1 %	K VADS synchrone
Ban et al.(18)	1998	Japon	255	-/81,6	-	3,9 %	K VADS
Dawsey et al.(39)	1998	Asie	225	96/63	-	-	ET paucisymptomatique
Meyer et al.(40)	1997	France	158	LL 7,7 %	-	8,2 %	K VADS synchrone
Yokoyama et al.(41)	1995	Asie	629	-	-	3,3 %	-
Ina et al.(42)	1994	Asie	127	LL 62,5 %	-	6,3 %	K VADS
Shiozaki et al.(43)	1990	Asie	178	LL 69,2 %	-	5,1 %	Ethylisme chronique

NBI : *Narrow Band Imaging*, CO : cancer de l'œsophage, DHG : dysplasie de haut grade, AD : apport diagnostique, K VADS : cancer des voies aériennes et digestives supérieures, K TB : cancer trachéo-bronchique, CE : cirrhose éthylique, ET : éthylo-tabagisme, PCC : pancréatite chronique calcifiante.

Tous les essais sont prospectifs. * : méta analyse de 12 essais, ** : essai randomisé : groupe sans Lugol et groupe avec Lugol.

Une méta-analyse publiée en 2017 (29) portant sur 1911 patients a recensé 12 études publiées comparant l'intérêt du NBI par rapport à la coloration au Lugol entre 2009 et 2014, soit après la mise en place de notre étude. La coloration au Lugol et le NBI étaient comparables en termes de i) sensibilité (respectivement 92 et 88 %), ii) rapport de vraisemblance positif (respectivement 5,42 et 8,32), iii) rapport de vraisemblance négatif (respectivement 0,13 et 0,16) et iv) courbe ROC (0,96 pour les deux techniques). Concernant la spécificité, le NBI était statistiquement supérieur à la coloration au Lugol : 85,7 versus 74,2 %, $p < 0,05$ (**Tableau 7**).

Diffusion des recommandations des sociétés savantes

Une des perspectives de l'étude était la sensibilisation de la communauté médicale à l'incidence et au dépistage du CO dans une population à risque. Ainsi, un mailing large et plusieurs réunions de sensibilisation avec distribution de plaquettes d'information avaient été réalisés auprès des professionnels de santé du département du Nord soignant la population à risque. Malgré cela, seuls 4 patients avec antécédent de cancer trachéo-bronchique ont été inclus, sans que le nombre de patients adressés par le pneumologue mais non inclus dans l'étude n'ait été connu. De même, il y avait une hétérogénéité départementale des inclusions, avec une sous représentation des territoires du Littoral et de l'Avesnois. Ainsi, il était difficile de se prononcer sur la diffusion des recommandations de la SFED portant sur la nécessité de l'endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol dans le dépistage des CO au sein du département du Nord, qui se serait manifestée par un taux d'inclusion plus optimal dans l'étude.

Adhésion des patients au programme de dépistage

Nous n'avons pas eu connaissance de la proportion de patients ayant refusé le protocole car celle-ci n'a pas été colligée de façon prospective.

Nous pouvons supposer que i) l'acceptabilité de l'examen ait été limitée par la nécessité d'une deuxième visite avec hospitalisation ambulatoire et anesthésie générale ii) le patient ne se soit pas senti concerné car asymptomatique, ce qui est un frein connu au dépistage (44), iii) le potentiel invasif de l'examen avec coloration au Lugol ait limité la participation du patient. Pourtant, ces événements étaient décrits comme rares, évalués à 1,4 % dans notre étude dont 0,7 % imputables au Lugol, tout comme la morbidité dans la littérature se situant entre 0 et 1 % (16,33,43,45).

Amélioration du pronostic des patients dépistés

Notre étude ne prévoyait pas de suivi des patients en dehors du traitement dispensé au décours du diagnostic lésionnel, et nous ne connaissions donc ni l'évolution des lésions en dysplasie de bas grade, ni la survie à long terme des patients avec un diagnostic de CO. Parmi les 7 CO, il n'y avait qu'une lésion néoplasique superficielle et celle-ci n'a pu être traitée étant donné le caractère évolué du cancer des VADS. Une lésion en DHG était finalement, après bilan diagnostique et traitement, un CEO classé pT3N1. Deux CO étaient diagnostiqués à un stade précoce (cT2N0) et tous les CO diagnostiqués étaient accessibles à un traitement curatif.

Ce faible taux de lésions néoplasiques superficielles pouvait s'expliquer par le manque de puissance de notre étude et par l'absence d'un dépistage organisé auparavant pour ces patients : seuls 12,8 % d'entre eux avaient bénéficié d'une endoscopie digestive haute avec coloration au Lugol durant leur suivi.

En l'absence de traitement, une lésion de DHG malpighienne aurait 28,3 fois plus de risque d'évoluer vers le CEO par rapport à une muqueuse normale (46).

Cependant, peu de données sont disponibles dans la littérature concernant la réduction de la mortalité ou de la morbidité suite au dépistage de CO/DHG (47). Dans des régions chinoises à forte incidence, une étude prospective et une autre rétrospective récentes montraient une réduction de la mortalité par CO de 55 et 47 % respectivement (48,49).

Dans la population à risque de l'étude, les patients étant souvent porteurs d'autres tares liées à l'intoxication éthylo-tabagique, le pronostic était grevé indépendamment du risque de CO (7).

De plus, le CO associé à un cancer des VADS synchrone ou en progression serait de mauvais pronostic, même si il était détecté précocement et traité (15,50) ; et le traitement devrait être adapté à la présence des deux cancers ou prendre en compte les antécédents de chirurgie ou d'irradiation à visée ORL (51). Ainsi, dans notre étude, la présence d'un cancer des VADS synchrone de stade avancé a empêché le traitement du CO pour deux patients. Il ne paraît donc pas utile de réaliser une endoscopie digestive haute de dépistage avec coloration au Lugol chez les patients qui n'ont pas de projet curatif de leur tumeur primitive.

Aux vues de ces résultats, la sélection de la population à dépister serait donc à optimiser afin d'améliorer le rendement et l'intérêt du dépistage.

Education des patients sur la gestion des facteurs de risque

Une autre perspective de l'étude était que ce moment de dépistage pouvait être propice à la prévention des facteurs de risque et notamment à une sensibilisation à l'arrêt d'une éventuelle intoxication éthylo-tabagique. Cependant aucune donnée n'était disponible concernant les résultats d'une éventuelle éducation thérapeutique

ou la proportion de patients ayant cessé leur intoxication éthylo-tabagique après le dépistage.

Etude médico-économique

Des études médico-économiques ont été uniquement menées pour le dépistage de masse dans des régions chinoises ou iraniennes à forte incidence (30 pour 100 000) (47,52). Une étude occidentale sur le coût et la rentabilité du dépistage individuel pour personnes à risque de CO serait à réaliser pour évaluer l'intérêt d'un programme de dépistage, ce qui n'a pas été réalisé dans notre étude.

Limites de l'étude

Notre étude comportait plusieurs limites.

Seuls 139 patients sur les 507 prévus *a priori* ont été inclus. Après une courbe d'inclusion satisfaisante les 6 premiers mois après la mise en place de l'étude, nous avons pu observer une diminution des inclusions. Quant aux praticiens, seuls 17 gastroentérologues ont participé à l'étude, avec une inclusion de 72,8 % des patients par 7 d'entre eux.

La faible adhésion des gastroentérologues à ce programme de dépistage pose la question de l'acceptabilité de la méthode de dépistage par le Lugol qui d'une part impose une anesthésie générale et d'autre part expose au risque, bien que faible, de bronchospasme et de douleur post-examen comme cela s'est avéré chez un patient de l'étude. De plus, deux auteurs français membres de la SFED avaient identifié des points limitant ce dépistage : i) le fait qu'il n'y ait pas de facturation spécifique pour la coloration au Lugol, même si elle est inscrite à la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM), ii) la coloration au Lugol augmente le temps de l'examen. La durée de l'endoscopie digestive haute seule puis avec coloration au Lugol n'était pas

majeure dans notre étude, et était comparable à d'autres études (entre 10 et 15 minutes) (16,40,45) iii) bien que la technique de coloration au Lugol soit peu onéreuse, elle nécessite un cathéter spray et une solution iodurée et iv) en plus de ces problèmes techniques, il existerait une différence culturelle par rapport aux endoscopistes japonais qui seraient sensibles à une étude minutieuse de la muqueuse œsophagienne (7,53).

Onze patients ont été exclus pour données manquantes malgré une tentative de récupération de ces dernières au sein de chaque cabinet de gastroentérologie participant. Cela illustre les difficultés de mise en place d'essais prospectifs multicentriques pour lesquels plusieurs années sont nécessaires entre la mise en place et le rendu des résultats avec la potentialité d'une évolution des pratiques dans l'intervalle de temps. Ainsi le NBI semble avoir peu à peu supplanté le Lugol dans cette indication.

Notre étude a été menée principalement dans des centres non universitaires, sans attaché de recherche clinique sur place, engendrant une perte de vitesse au niveau des inclusions et des données manquantes (par exemple, 3,6 % de données manquantes pour l'âge du patient).

Selon Castel qui a étudié les freins et moteurs à la recherche clinique, la recherche clinique serait perçue comme compliquant l'activité de soin, qui resterait la priorité des cliniciens. Elle nécessiterait du temps supplémentaire et des ressources matérielles. La rémunération à l'acte privilégierait la production de soin plutôt que la participation à la recherche clinique (54). Enfer et al a identifié certains points faibles de la recherche clinique en France : i) difficulté à inclure rapidement et en nombre suffisant des patients dans chaque centre et ii) professionnalisation insuffisante de la recherche clinique grevant la qualité des investigateurs (55). Ainsi, des solutions ont été proposées afin d'améliorer les performances de la recherche clinique en France,

incluant i) la valorisation de l'image de la recherche clinique auprès des patients et du grand public, ii) la création d'équipes stables de professionnels au service de l'investigation, iii) l'apprentissage de la recherche clinique dès la formation initiale des futurs médecins, iv) la mise à disposition d'une compétence logistique professionnelle dédiée dans les centres d'investigation, v) la valorisation professionnelle et financière des participants aux études (56).

Notre étude avait prévu la nomination d'un référent gastroentérologue de chaque bassin de vie au sein du département afin de relayer l'information. Il a été constaté une chute des inclusions après la première année de l'étude. Nous avons réalisé alors : i) des campagnes de relance, ii) la distribution d'une lettre d'information sur l'avancée de l'étude, iii) des visites sur site avec l'aide du Réseau Régional de Cancérologie. Nous n'avons pas identifié de raison particulière à ce défaut de participation.

Evolution des pratiques depuis la mise en place de l'étude

Alors que l'étude se mettait en place en 2007, l'incidence du CEO principalement concerné a diminué, alors que l'incidence de l'AO a proportionnellement augmenté (3). Il semblerait que la population à risque de CO en France doive être redéfinie en prenant en compte l'AO et ses lésions précurseurs, dont la muqueuse de Barrett.

La technologie endoscopique NBI a beaucoup évolué ces dernières années. Lors de notre étude, seuls 31,7 % des patients dont la moitié examinée par un seul gastroentérologue ont bénéficié du NBI. A la fin de l'étude, le NBI s'était développé avec apparition d'une nouvelle génération d'endoscopes performants, en haute définition, faciles d'utilisation. Cette technologie émergente serait accessible via une courte courbe d'apprentissage et serait abordable financièrement.

Plusieurs études se sont intéressées à son efficacité et ont montré une non infériorité du NBI par rapport à la coloration au Lugol pour le diagnostic de lésions (pré)cancéreuses de l'œsophage (**Tableau 7**). De plus, le NBI serait moins morbide que la coloration au Lugol et ne nécessiterait pas d'anesthésie générale avec une tolérance satisfaisante du patient (57,58).

Actuellement, aucune société savante française ou européenne ne recommande l'utilisation du NBI pour dépister les lésions épidermoïdes précancéreuses de l'œsophage, la coloration au Lugol restant la méthode de référence (15,22,25,57,59). Les raisons invoquées sont un manque de preuve scientifique pour recommander le NBI, avec la nécessité d'études prospectives multicentriques. De même, le NBI et une autre technologie émergente l'endomicroscopie confocale, sont encore en cours d'évaluation pour la surveillance de la muqueuse de Barrett, sans consensus actuel (59,60).

Cependant, le Thésaurus National de Cancérologie Digestive (61) recommande le NBI pour détecter les CEO superficiels et pour l'analyse des muqueuses de Barrett.

CONCLUSION

Une campagne de dépistage des lésions œsophagiennes cancéreuses et précancéreuses trouve son intérêt dans une population à risque. L'acceptabilité de la sensibilisation de l'endoscopie par la coloration au Lugol qui semblait prometteuse à la fin des années 2000 ne semble pas optimale. Des méthodes plus simples d'utilisation telles que le NBI semblent être plus acceptables. De plus, le NBI tend à s'imposer dans la littérature comme la nouvelle méthode de référence dans cette indication, car en plus de ne pas être inférieur à la coloration au Lugol, cette technique est i) simple d'utilisation, ii) moins morbide et iii) peu coûteuse une fois l'investissement technologique réalisé, ne nécessitant ni consommables ni anesthésie générale.

Les patients ayant un antécédent de cancer des VADS ou trachéo-bronchique sont les plus ciblés par ce dépistage. L'examen pourrait alors être couplé à une panendoscopie. Cependant, le dépistage ne semble pas avoir pas d'intérêt en cas de cancer des VADS ou trachéo-bronchique à un stade trop avancé ou en progression métastatique.

Il est important de poursuivre la sensibilisation des professionnels de santé et de poursuivre une stratégie de dépistage pour ces patients à risque. Une harmonisation des recommandations de pneumologie, d'oto-rhino-laryngologie et d'endoscopie digestive pourrait permettre une avancée majeure dans le dépistage des CO.

REFERENCES

1. Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I, Launoy G, Schaffer P, Arveux P, et al. Estimation of the incidence of digestive tract cancers by region. *Gastroenterol Clin Biol*. 1999;23(10):1040-7.
2. Gupta B, Kumar N. Worldwide incidence, mortality and time trends for cancer of the oesophagus: *Eur J Cancer Prev*. 2017;26(2):107-18.
3. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA, Luketich JD. Oesophageal carcinoma. *The Lancet*. 2013;381(9864):400–412.
4. Enzinger PC, Mayer RJ. Esophageal cancer. *N Engl J Med*. 2003;349(23):2241-52.
5. Mariette C, Piessen G, Balon JM, Van Seuningen I, Triboulet JP. Surgery alone in the curative treatment of localised oesophageal carcinoma. *Eur J Surg Oncol EJSO*. 2004;30(8):869-76.
6. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Ponchon T, Repici A, Vieth M, De Ceglie A, et al. Endoscopic submucosal dissection: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015;47(09):829-54.
7. Ponchon T. Diagnostic endoscopique des lésions néoplasiques superficielles du tube digestif. *Gastroenterol Clin Bio*. 2000;(24):109-22.
8. Yoshida S. Endoscopic diagnosis and treatment of early cancer in the alimentary tract. *Digestion*. 1998;59(5):502–508.
9. Mariette C, Finzi L, Piessen G, Van Seuningen I, Triboulet JP. Esophageal Carcinoma: Prognostic Differences between Squamous Cell Carcinoma And Adenocarcinoma. *World J Surg*. 2005;29(1):39-45.
10. Runge TM, Abrams JA, Shaheen NJ. Epidemiology of Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015;44(2):203-31.
11. Schwartz LH, Ozsahin M, Zhang GN, Touboul E, De Vataire F, Andolenko P, et al. Synchronous and metachronous head and neck carcinomas. *Cancer*. 1994;74(7):1933-8.
12. Licciardello JT, Spitz MR, Hong WK. Multiple primary cancer in patients with cancer of the head and neck: second cancer of the head and neck, esophagus, and lung. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(3):467–476.
13. Barry B, Roucourt D, Couloigner V, Tronche S. Recommandation pour la pratique clinique "suivi post-thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures de l'adulte". 2005
14. Cooper JS, Pajak TF, Rubin P, Tupchong L, Brady LW, Leibel SA, et al. Second malignancies in patients who have head and neck cancer: incidence, effect on survival and implications based on the RTOG experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1989;17(3):449–456.
15. Blanchard D, Barry B, De Raucourt D, Choussy O, Dessard-Diana B, Hans S, et al. Guidelines update: Post-treatment follow-up of adult head and neck squamous cell carcinoma: Screening for metastasis and metachronous esophageal and bronchial locations. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2015;132(4):217-21.

16. Dubuc J, Legoux J-L, Winnock M, Seyrig J-A, Barbier J-P, Barrioz T, 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(7):690-5.
17. Fagundes, de Barros, Pütten, Mello, Wagner, Bassi, et al. Occult Dysplasia is Disclosed by Lugol Chromoendoscopy in Alcoholics at High Risk for Squamous Cell Carcinoma of the Esophagus. *Endoscopy*. 1999;31(4):281-5.
18. Ban S, Toyonaga A, Harada H, Ikejiri N, Tanikawa K. Iodine Staining for Early Endoscopic Detection of Esophageal Cancer in Alcoholics. *Endoscopy*. mars 1998;30(03):253-7.
19. Seitz JF, Monges G, Navarro P, Giovannini M, Gauthier A. Endoscopic detection of dysplasia and subclinical cancer of the esophagus. Results of a prospective study using toluidine blue vital staining in 100 patients with alcoholism and smoking. *Gastroenterol Clin Biol*. 1990;14(1):15-21.
20. Papazian A, Descombes P, Capron JP, Lorriaux A. Incidence of esophageal cancer synchronous with upper aerodigestive tract cancers (100 cases): value of vital staining with lugol and toluidine blue. *Gastroenterol Clin Biol*. 1985;9(1):16-22.
21. Makuuchi H, Machimura T, Shimada H, Mizutani K, Chino O, Kise Y, et al. Endoscopic screening for esophageal cancer in 788 patients with head and neck cancers. *Tokai J Exp Clin Med*. 1996;21(3):139-45.
22. CA de la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED), Heresbach D, Napoléon B, Delchier J-C, Vaillant E, Lamarque D, et al. Consensus en Endoscopie Digestive (CED): Indications des biopsies digestives au cours de la fibroscopie ou du dépistage des néoplasies œso-gastro-duodénales. *Acta Endosc*. 2009;39(3):206-11.
23. Kara MA, Peters FP, Rosmolen WD, Krishnadath KK, ten Kate FJ, Fockens P, et al. High-Resolution Endoscopy Plus Chromoendoscopy or Narrow-Band Imaging in Barrett's Esophagus: a Prospective Randomized Crossover Study. *Endoscopy*. 2005;37(10):929-36.
24. Ponchon T, Lapalus MG, Saurin JC, Robles-Medrande C, Chemaly M, Parmentier B, et al. Could narrow band imaging (NBI) replace lugol staining for the detection of esophageal squamous cell carcinoma? *Gastrointest Endosc*. 2007;65(5):AB343.
25. Bisschops R, Areia M, Coron E, Dobru D, Kaskas B, Kuvaev R, et al. Performance measures for upper gastrointestinal endoscopy: a European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Quality Improvement Initiative. *Endoscopy*. 2016;48(09):843-64.
26. Legoux J, Dubuc J, Winnock M, Seyrig J, Barbier J, Barrioz T et al. Barrett's Esophagus Diagnosis and Lugol Staining. An Additional Result of a National Prospective Study of the French Digestive Endoscopy Society. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(5):P154.
27. Asanuma K, Iijima K, Shimosegawa Gender difference in gastro-esophageal reflux diseases. *World J Gastroenterol*. 2016;22(5):1800.
28. The Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach, and colon: November 30 to December 1, 2002. *Gastrointest Endosc*. déc 2003;58(6 Suppl):S3-43.

29. Morita FHA, Bernardo WM, Ide E, Rocha RSP, Aquino JCM, Minata MK, et al. Narrow band imaging versus lugol chromoendoscopy to diagnose squamous cell carcinoma of the esophagus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2017;17(1):54.
30. Gong EJ, Kim DH, Ahn JY, Choi K-S, Jung KW, Lee JH, et al. Routine endoscopic screening for synchronous esophageal neoplasm in patients with head and neck squamous cell carcinoma: a prospective study: Second primary esophageal neoplasm. *Dis Esophagus*. 2016;29(7):752-9.
31. Shao Y, Yu Z, Ji M, Wu Y, Yu Y, Liang X, et al. Lugol chromoendoscopic screening for esophageal dysplasia/early squamous cell carcinoma in patients with esophageal symptoms in low-risk region in China. *Oncol Lett*. 2015;10(1):45-50.
32. Chung CS, Liao LJ, Lo WC, Chou YH, Chang YC, Lin YC, et al. Risk factors for second primary neoplasia of esophagus in newly diagnosed head and neck cancer patients: a case–control study. *BMC Gastroenterol*. 2013;13(1):154.
33. Carvalho R, Areia M, Brito D, Saraiva S, Alves S, Cadime AT. Diagnostic accuracy of lugol chromoendoscopy in the oesophagus in patients with head and neck cancer. *Rev Esp Enfermedades Dig*. 2013;105(2):79–83.
34. Komínek P, Vítek P, Urban O, Zeleník K, Halamka M, Feltl D, et al. Chromoendoscopy to Detect Early Synchronous Second Primary Esophageal Carcinoma in Patients with Squamous Cell Carcinomas of the Head and Neck? *Gastroenterol Res Pract*. 2013;2013:1-5.
35. Yokoyama A, Ichimasa K, Ishiguro T, Mori Y, Ikeda H, Hayashi T, et al. Is it proper to use non-magnified narrow-band imaging for esophageal neoplasia screening? Japanese single-center, prospective study: NBI DIAGNOSIS OF ESOPHAGEAL NEOPLASIA. *Dig Endosc*. 2012;24(6):412-8.
36. Boller D, Spieler P, Schoenegg R, Neuweiler J, Kradofer D, Studer R, et al. Lugol chromoendoscopy combined with brush cytology in patients at risk for esophageal squamous cell carcinoma. *Surg Endosc*. 2009;23(12):2748-54.
37. Chiu PW, Cheung FK, Tsang RK, Yung MY, Lau JY, Sung JJ, et al. Narrow Band Imaging (NBI) Against Conventional Lugol Chromoendoscopy for Detection of Superficial Esophageal Neoplasia in High Risk Patients - A Prospective Comparative Study. *Gastrointest Endosc*. 2007;65(5):AB332.
38. Hashimoto CL, Iriya K, Baba ER, Navarro-Rodriguez T, Zerbini MC, Eisig JN, et al. Lugol's Dye Spray Chromoendoscopy Establishes Early Diagnosis of Esophageal Cancer in Patients with Primary Head and Neck Cancer. *Am J Gastroenterol*. 2005;100(2):275-82.
39. Dawsey SM, Fleischer DE, Wang GQ, Zhou B, Kidwell JA, Lu N, et al. Mucosal iodine staining improves endoscopic visualization of squamous dysplasia and squamous cell carcinoma of the esophagus in Linxian, China. *Cancer*. 1998;83(2):220-31.
40. Meyer V, Burtin P, Bour B, Blanchi A, Cales P, Oberti F, et al. Endoscopic detection of early esophageal cancer in a high-risk population: does Lugol staining improve videoendoscopy? *Gastrointest Endosc*. 1997;45(6):480–484.
41. Yokoyama A, Ohmori T, Makuuchi H, Maruyama K, Okuyama K, Takahashi H, et al. Successful screening for early esophageal cancer in alcoholics using endoscopy and mucosa iodine staining. *Cancer*. 1995;76(6):928-34.

42. Ina H, Shibuya H, Ohashi I, Kitagawa M. The frequency of a concomitant early esophageal cancer in male patients with oral and oropharyngeal cancer. Screening results using Lugol dye endoscopy. *Cancer*. 1994;73(8):2038-41.
43. Shiozaki H, Tahara H, Kobayashi K, Yano H, Tamura S, Imamoto H, et al. Endoscopic screening of early esophageal cancer with the Lugol dye method in patients with head and neck cancers. *Cancer*. 1990;66(10):2068-71.
44. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers, No34. Geneva: World Health Organization, 1968. 163 p.
45. Wang CH, Lee YC, Wang CP, Chen CC, Ko JY, Han ML, et al. Use of transnasal endoscopy for screening of esophageal squamous cell carcinoma in high-risk patients: Yield rate, completion rate, and safety: TNE screen for ESCC in high-risk patients. *Dig Endosc*. 2014;26(1):24-31.
46. Wang G-Q. Histological precursors of oesophageal squamous cell carcinoma: results from a 13 year prospective follow up study in a high risk population. *Gut*. 2005;54(2):187-92.
47. Yang S, Wu S, Huang Y, Shao Y, Chen XY, Xian L, et al. Screening for oesophageal cancer. In: The Cochrane Collaboration, éditeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007883.pub2>
48. Wei W-Q, Chen Z-F, He Y-T, Feng H, Hou J, Lin D-M, et al. Long-Term Follow-Up of a Community Assignment, One-Time Endoscopic Screening Study of Esophageal Cancer in China. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1951-7.
49. Chen Q, Yu L, Hao C, Wang J, Liu S, Zhang M, et al. Effectiveness evaluation of organized screening for esophageal cancer: a case-control study in Linzhou city, China. *Sci Rep*. 2016;6(1). Disponible sur: <http://www.nature.com/articles/srep357>
50. Watanabe S, Ogino I, Inayama Y, Sugiura M, Sakuma Y, Kokawa A, et al. Impact of the early detection of esophageal neoplasms in hypopharyngeal cancer patients treated with concurrent chemoradiotherapy: Early detection of esophageal neoplasm. *Asia Pac J Clin Oncol*. 2014.
51. Mariette C. Oesophageal cancer in patients with head and neck cancers: therapeutic implications. *Ann Chir*. 2002;127(10):757-64.
52. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):7933-43.
53. Coron E. Colorations et nouvelles techniques endoscopiques. *Hépatogastro Oncol Dig*. 2013;20(7):517-527.
54. Castel P. Freins et moteurs à la recherche clinique. Une comparaison de trois essais académiques multicentriques. *Nouv Cancérologue*. 2008;1(4):160-164.
55. d'Enfert J, Lassale C, Prod'homme P. Attractivité de la France pour les essais cliniques: évaluation par les laboratoires promoteurs. *Thérapie*. 2003;58(3):283-289.
56. Diebolt V, Pletan Y, Ballet F, Behier JM, Bey P, Cournot A, et al. Comment améliorer les performances de la recherche clinique en France? *Thérapie*. 2008;63(4):291-5.
57. Leclaire S, Antonietti M, Iwanicki-Caron I, Duclos A, Lemoine F, Pessot FL, et al. Lugol chromo-endoscopy versus Narrow Band Imaging for endoscopic screening of esophageal squamous-cell carcinoma in patients with a history of cured esophageal cancer: a feasibility study: Lugol dye versus NBI for esophageal cancer screening. *Dis Esophagus*. 2011;24(6):418-22.

58. Yamasaki Y. Tolerability of magnifying narrow band imaging endoscopy for esophageal cancer screening. *World J Gastroenterol*. 2015;21(9):2793.
59. East J, Vleugels J, Roelandt P, Bhandari P, Bisschops R, Dekker E, et al. Advanced endoscopic imaging: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Technology Review. *Endoscopy*. 2016;48(11):1029-45.
60. Chambon Y. Évaluation de l'endomicroscopie optique réalisée lors de la cartographie d'un endobrachyœsophage. HAS Service évaluation des actes professionnels, 2014. 97p.
61. Lledo G, Mariette C, Raoul JL, Dahan L, Landi B, Conroy T, Piessen G, et al. «Cancer de l'œsophage». *Thésaurus National de Cancérologie Digestive*, 09-2016, <http://www.tncd.org>

SOURCES DE FINANCEMENT

Nous remercions le Conseil Régional du Nord-Pas-de-Calais, la Ligue Contre le Cancer et Sanofi-Aventis France pour leur soutien financier dans le cadre de cette étude.

ANNEXES

Annexe 1 : Corrélation entre le stade du cancer œsophagien, la classification TNM et la survie à 5 ans (4,61).

Stade	TNM	Survie à 5 ans
0	pTis N0 M0	> 95 %
IA	pT1 N0 M0	50 – 80 %
IB	pT2 N0 M0	} 30 – 40 %
IIA	pT3 N0 M0	
IIB	pT1 ou T2 N1 M0	10 – 30 %
IIIA	pT4a N0 M0, pT3 N1 M0, pT1-2 N2 M0	} 5 – 15 %
IIIB	pT3 N2 M0	
IIIC	pT4a tout N M0, pT4b tout N M0, tout pT N3 M0	
IV	M1	< 1 %

Annexe 2 : Septième version de la classification de l'Union Internationale Contre le Cancer / Tumor Nodes Metastasis (UICC/TNM) utilisée dès le 1^{er} janvier 2010.

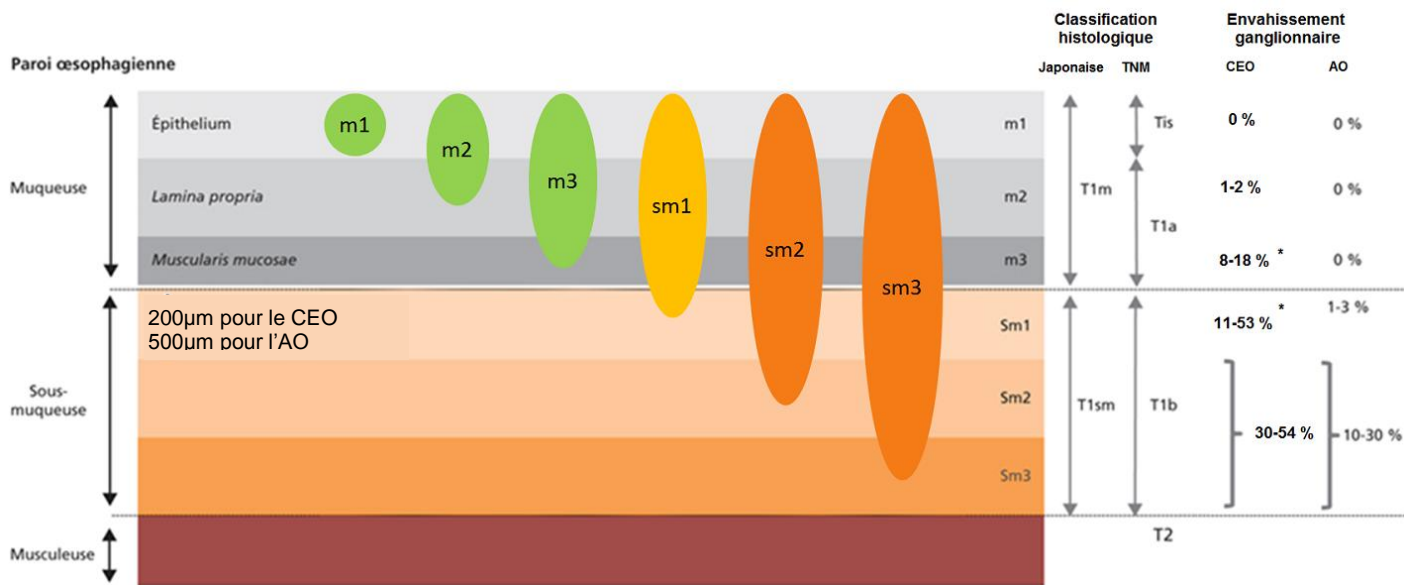
T : Tumeur primitive	
Tx	Tumeur non évaluable
T0	Pas de signe de tumeur primitive
Tis	Carcinome <i>in situ</i>
T1	
T1a	Tumeur envahissant la lamina propria ou la sous-muqueuse
T1b	Tumeur envahissant la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahissant la musculature
T3	Tumeur envahissant l'adventice
T4	Tumeur envahissant les structures adjacentes
T4a	Tumeur résécable envahissant la plèvre, le péricarde ou le diaphragme
T4b	Tumeur non résécable envahissant les autres structures de voisinage telles que l'aorte, les corps vertébraux, la trachée...

N : Adénopathies Régionales	
Nx	Ganglions non évalués
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	1 ou 2 adénopathies envahies
N2	3 à 6 adénopathies envahies
N3	7 adénopathies envahies ou plus

M : Métastases à distance	
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

Les adénopathies cervicales, thoraciques et abdominales supérieures y compris cœliaques sont considérées comme régionales. Seules les adénopathies sus-claviculaires et les adénopathies lombo-aortiques sont considérées comme métastatiques.

Annexe 3 : Classification histologique des lésions néoplasiques superficielles de l'œsophage associées au risque ganglionnaire (6,28).



CEO : carcinome épidermoïde de l'œsophage, AO : adénocarcinome de l'œsophage,
 * : risque diminué à 4,7 % si CEO bien différencié sans embol vasculaire.

Annexe 4 : Classification OMS de l'état général

- 0** Capable d'une activité identique à celle précédant la maladie, sans aucune restriction

- 1** Activité physique diminuée mais ambulatoire et capable de mener un travail

- 2** Ambulatoire et capable de prendre soin de soi, incapable de travailler. Alité <50 % de son temps

- 3** Capable de seulement quelques soins personnels. Alité ou chaise >50 % de son temps

- 4** Incapable de prendre soin de lui-même, alité ou chaise en permanence

Annexe 5 : Lettre d'information au patient

LETTRE D'INFORMATION AU PATIENT

Etude Prospective dans le département du Nord

Dépistage par endoscopie avec coloration au Lugol du cancer de l'œsophage chez les patients à risque.

Investigateur : Docteur Eric VAILLANT
ONCOMEL-Parc EURASANTE 180, Avenue Eugène Avinée 59 120 LOOS

Co-investigateur : Professeur Christophe Mariette
Service de Chirurgie Digestive et Générale et Unité de recherche Clinique – CAEB
Hôpital C. Huriez CHRU 59037 LILLE Cedex

Madame, Monsieur,

Des études ont montré que les personnes avec un antécédent de cancer ORL (oto-rhino-laryngologie) ou trachéo-bronchique, atteintes de cirrhose ou ayant une consommation d'alcool et de tabac, risquent de développer à plus ou moins long terme un cancer de l'œsophage.

Le pronostic de ce cancer est directement lié au stade du diagnostic. Plus le diagnostic est précoce, plus les chances de guérison augmentent.

C'est pourquoi nous vous proposons de participer à cette étude qui a pour objectif de dépister une éventuelle localisation tumorale de l'oesophage et dans laquelle il est prévu d'inclure environ 500 patients.

Si vous êtes d'accord, votre médecin traitant ou votre spécialiste (gastro-entérologue, ORL, pneumologue ou médecin du travail), le Drvous demandera de réaliser une fibroscopie oesogastroduodénale (examen visuel de l'œsophage et de l'estomac par caméra) avec coloration par le Lugol. Cette coloration est connue de votre médecin et ne présente pas de risque particulier en dehors de celui exceptionnel de bronchospasme pour lequel la prise en charge est bien codifiée.

..... Cet examen est recommandé par la Société Française d'Endoscopie Digestive (SFED) chez des patients ayant des antécédents de cancer ORL ou

trachéobronchique et il pourrait être utile chez les patients atteints de cirrhose alcoolique, d'intoxication alcoolique tabagique.

Le Drva vous remettre par ailleurs un **document vous expliquant les modalités, les bénéfices et les risques éventuels de la fibroscopie en général**, répondra à toutes vos questions, et vous demandera de signer un consentement.

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser toutes les questions que vous désirez à votre médecin.

Cette note d'information doit être conservée par le patient et dans le dossier médical.

Information faite leà

Nom du médecin _____
Signature

Nom du patient _____
Signature

Fait en 3 exemplaires
1 pour le patient
1 dans le dossier médical
1 pour le promoteur

Annexe 6 : Consentement éclairé

CONSENTEMENT ECLAIRE

Etude Prospective dans le département du Nord

Dépistage par endoscopie avec coloration au Lugol du cancer de l'œsophage chez les patients à risque.

Investigateur : Docteur Eric VAILLANT
ONCOMEL-Parc EURASANTE 180, Avenue Eugène Avinée 59 120 LOOS

Co-investigateur : Professeur Christophe Mariette
Service de Chirurgie Digestive et Générale et Unité de recherche Clinique – CAEB
Hôpital C. Huriez CHRU 59037 LILLE Cedex

Je soussigné(e)

Nom : Prénom :
.....

Certifie avoir pris connaissance de la note d'information m'expliquant le protocole de recherche mentionné ci-dessus et concernant les objectifs de l'étude, ses conditions, les bénéfices attendus, les contraintes et les risques liés à la participation à cet essai. J'ai pu poser toutes les questions que je voulais, j'ai reçu des réponses adaptées et j'ai pu disposer d'un temps de réflexion suffisant entre l'information et ma décision de participer à cet essai.

J'accepte librement et volontairement de participer à l'étude précitée, dans les conditions précisées dans la note d'information et autorise à cette fin les professionnels de santé agissant dans le cadre de cette étude à échanger les informations me concernant dans le respect du secret professionnel et médical.

J'accepte que les données médicales enregistrées à l'occasion de cette étude puisse faire l'objet d'un traitement informatisé conformément à la Loi (Loi 7817 du 6 Janvier 1978 modifiée par la Loi du 6 Août 2004)

J'ai pris connaissance de mon droit d'accès et de rectification dont je bénéficie concernant les informations personnelles, lequel s'exerce par l'intermédiaire du Dr....., et de mon droit de m'opposer au traitement automatisé des données personnelles me concernant.

J'ai été informé(e) de la possibilité d'interrompre ma participation à cette étude à tout moment et ce sans en avoir à me justifier et sans ne supporter aucune responsabilité. Le fait de ne plus participer à cette étude ne portera pas atteinte aux relations avec mon médecin et à la qualité des soins que je suis en droit d'attendre.

Ce protocole a été soumis au Comité de Protection des Personnes qui a émis un avis favorable à sa mise en œuvre le

J'ai été informé(e) que le Promoteur de l'étude (Centre Hospitalier régional de Lille, 1, Avenue O. Lambret 59 037 Lille Cedex) a souscrit une assurance de responsabilité civile, couvrant les événements pouvant survenir pendant l'étude.

Mon consentement ne décharge en rien les organisateurs de leurs responsabilités. Je conserve tous mes droits garantis par la Loi.

Partie à remplir par le (la) patient(e)	Partie à remplir par le médecin
Nom et Prénom	Nom Prénom
Signature (mention « lu et approuvé »)	Signature (mention « lu et approuvé »)
Date :	Date :

Fait en 3 exemplaires

1 pour le patient

1 dans le dossier médical

1 pour le promoteur

**DEPISTAGE PAR ENDOSCOPIE AVEC COLORATION AU LUGOL
DU CANCER DE L'ŒSOPHAGE CHEZ DES PATIENTS A
RISQUE
ETUDE MULTICENTRIQUE DANS LE DEPARTEMENT DU NORD**

Centre Investigateur

(Nom/Adresse/Tel)

Médecin réalisant l'endoscopie : _____

Cahier d'Observation

Initiales Patient : |_| - |_|

1 première lettre du nom
1 première lettre du prénom

Document rempli à faxer à l'attention de Marie GUILBERT

03.20.44.43.85

Dr Eric VAILLANT

104, Rue de Jemmapes
59 800 LILLE

Tel : 03.020.55.45.33

Pr Christophe MARIETTE

Chirurgie Digestive Est
Hôpital HURIEZ

59 037 LILLE Cedex
Tel : 03.20.44.44.07

Marie GUILBERT
(ARC)

Chirurgie Digestive Est
Hôpital HURIEZ-
CHRU

59 037 LILLE Cedex
Tel : 03.20.44.59.62
Poste : 39 964

Initiales Patient : -

Date : - -

Sexe : M F

Age : ans

INTERROGATOIRE (1/2)

Vérification des critères d'inclusion :

Tout patient présentant un des antécédents suivants

- | | | |
|---------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| - cancer des VADS | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - cancer trachéobronchique | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - cirrhose alcoolique | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - intoxication alcool tabagique | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

Vérification des critères de non inclusion :

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| - contre-indication à l'endoscopie
ou aux biopsies
(biopsies de varices œsophagiennes,
troubles majeurs de coagulation.) | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - antécédents de chirurgie de l'œsophage | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - statut OMS > 2 | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - allergie à l'iode (même si l'allergie à l'iode n'est
pas une contre-indication absolue à
la coloration au Lugol, l'existence d'érosions de
la muqueuse peut favoriser un passage sanguin) | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - refus du patient | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |
| - patient ne pouvant donner personnellement
son consentement | Oui <input type="checkbox"/> | Non <input type="checkbox"/> |

Initiales Patient : |_| - |_|

Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|

INTERROGATOIRE (2/2)

ANTECEDENTS

Cancer ORL Date du diagnostic |_|_|-|_|_|-|_|_|
- Oropharynx |_|
- Hypopharynx |_|
- Larynx |_|
Traitement : _____

Cancer trachéobronchique
Date du diagnostic |_|_|-|_|_|-|_|_|
- Trachée |_|
- Bronche |_|
Traitement : _____

Cirrhose alcoolique
Date du diagnostic : |_|_|-|_|_|-|_|_|
- Score de Child-Pugh : _____

Intoxication alcoolique tabagique

- Tabac - Quantité (nombre de paquets/j) : |_|
 - Durée : |_|_| ans
 - Arrêt : Oui |_| Non |_|
 - Si Oui : depuis quand : _____
- Alcool - Quantité (grammes/j) : _____
 - Durée : |_|_| ans
 - Arrêt : Oui |_| Non |_|
 - Si Oui : depuis quand _____

Antécédents d'endoscopie digestive haute

- Date : |_|_|-|_|_|-|_|_|
- Motif : _____
- Résultats (lésions) : _____

- Vidéo : Oui |_| Non |_|
- Coloration au Lugol : Oui |_| Non |_|

Initiales Patient : _ - _

Date : --

GASTROSCOPIE AVEC COLORATION AU LUGOL à 2% (1/2)

→ Examen réalisé : Oui _ Non _

Si Non : Cause _____

→ Sédation : Oui _ Non _

→ Anesthésie Générale : Oui _ Non _

→ Coloration faite au Lugol : Oui _ Non _

Si non : Cause _____

→ Durée de l'examen : _____mn

→ Examen normal : Oui _ Non _

Si non : Présence de lésions néoplasiques superficielles : Oui _ Non _

Description des lésions néoplasiques superficielles découvertes lors de l'examen endoscopique (voir classification endoscopique page suivante)*

lésions	Type (ex : IIa)*	Localisation (1)	Histologie(2)
Numéro 1			
Numéro 2			
Numéro 3			
Numéro 4			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 1			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 2			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 3			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 4			

(1): 1/3 inf :40-32 cm AD, 1/3 moy :32-24, 1/3sup : au dessus de 24 cm

(2): carcinome, dysplasie de haut grade=DHG, dysplasie de bas grade=DBG

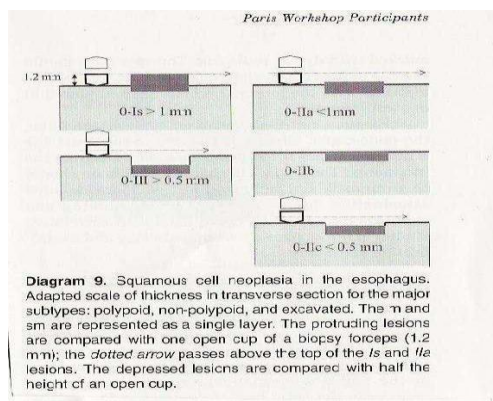
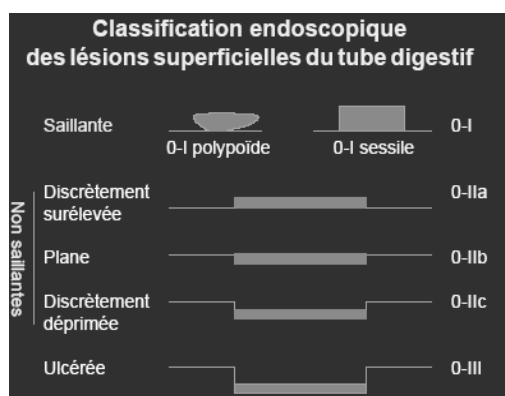
Initiales Patient : -

GASTROSCOPIE AVEC COLORATION AU LUGOL à 2% (2/2)

- Classification uTNM de la ou des lésions (si faite) : _____
(A défaut ctTNM)
- Présence de lésions associées : Oui Non
- Si oui :
 - Hernie hiatale
 - Muqueuse de Barrett
 - Oesophagite
 - Varices oesophagiennes
 - Autres _____

Si cancer réséqué:

- Classification pTNM : _____
- Traitement :
 - Mucosectomie Chirurgie CT RCT
 - RT RCT suivie de chirurgie
 - Autres _____
 - Type histologique : _____



Initiales Patient : I_I-I_I

EVALUATION DE L' ENDOSCOPIE NBI

UNIQUEMENT pour les centres disposant du matériel

- Endoscopie NBI réalisée: Oui I_I Non I_I Si non : passer à la page suivante

→ Durée de l'examen NBI: _____mn

→ Examen NBI normal : Oui I_I

Non I_I

Si non : Présence de lésions néoplasiques superficielles : Oui I_I Non I_I

Description des lésions néoplasiques superficielles découvertes lors de l'examen endoscopique NBI (voir classification endoscopique page précédente)*

lésions	Type (ex : IIa)*	Localisation (1)	Histologie(2)
Numéro 1			
Numéro 2			
Numéro 3			
Numéro 4			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 1			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 2			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 3			
Lésion supplémentaire après coloration au Lugol N° 4			

(1): 1/3 inf :40-32 cm AD, 1/3 moy :32-24, 1/3sup : au dessus de 24 cm

(2): carcinome, dysplasie de haut grade=DHG, dysplasie de bas grade=DBG

Annexe 8 : Plaquette d'information à l'attention des médecins

METHODOLOGIE PRATIQUE

- Vérifier les critères d'inclusion et non inclusion.
- Informer le patient.
- Faire signer la feuille d'information.
- Faire signer le consentement
- Remplir le « Cahier d'Observation » (Toutes les données doivent être renseignées).
- Adresser les biopsies au laboratoire d'anatomopathologie.

FAXER LE

« Cahier d'Observation »
au
03.20.44.43.85

A l'attention de Marie GUILBERT

AVEC LE SOUTIEN



Renseignements pratiques

Investigateur :
Docteur Eric VAILLANT
104, Rue de Jemmapes
59 800 LILLE
Tel : 03.20.5.45.33
E-mail : vallant-e@orange.fr

Co-Investigateur :
Pr Christophe MARIETTE
Chirurgie Digestive Est
Hôpital HURIEZ - CHRU de LILLE
Tel : 03.20.44.44.07
E-mail : c-mariette@chru-lille.fr

Attachée de Recherche Clinique :
Marie GUILBERT
Chirurgie Digestive Est
Hôpital HURIEZ - CHRU de LILLE
Tel : 03.20.44.50.82 Poste 30 064
E-mail : m-guilbert@chru-lille.fr

LE CANCER DE L'ŒSOPHAGE

Dépistage par endoscopie avec coloration au LUGOL du cancer de l'oesophage chez des patients à haut risque : Etude prospective multicentrique dans le département du Nord

ETUDE PROSPECTIVE



L'arbre de Vie
Gustave KLIMT

« PREVENIR PERMET DE
GUERIR »

PREVENIR

PERMET

DE

GUERIR

INTRODUCTION

Le carcinome épidermoïde de l'oesophage est la troisième cause de décès par cancer digestif en France avec un pronostic sévère, puisque le taux de survie à 5 ans, tous stades confondus, est de 15%.
L'incidence de ce cancer est particulièrement élevée dans notre département.
Les facteurs de risque liés à la consommation excessive d'alcool et de tabac sont bien connus.

OBJECTIFS

L'amélioration du pronostic passe par un diagnostic des lésions à un stade plus précoce

- 1- Déterminer la fréquence du cancer de l'oesophage dans le département du Nord chez des patients à haut risque.
- 2- Déterminer le rôle de l'endoscopie avec coloration au Lugol dans ce dépistage.
- 3- Définir une population de patients susceptibles de tirer un bénéfice majeur de ce dépistage.

METHODE

Etude prospective multicentrique sur un an dans le département du Nord.

CRITERES D'INCLUSION

Tout patient présentant dans ses antécédents un(e) ou :

- Cancer ORL.
- Cancer trachéobronchique.
- Cirrhose alcoolique.
- Intoxication alcoolotabagique chez un patient dont l'âge est > 50 ans.

CRITERES DE NON INCLUSION

L'allergie à l'iode n'est pas en soi une contre-indication à la coloration au Lugol.

- En cas d'allergie à l'iode : patients présentant une érosion de la muqueuse (l'érosion favorisant un passage sanguin).
- Patients avec des antécédents de chirurgie de l'oesophage.
- Contre indication à l'endoscopie et aux biopsies (biopsies de varices oesophagiennes et troubles majeurs de la coagulation).
- Statut OMS > 2.

MODALITES DE L'EXAMEN

L'examen ne doit pas être réalisé avec un fibroscope optique

L'oeso-gastro-duodénoscopie est réalisée avec un vidéoscope de préférence de dernière génération avec ou sans sédation ou anesthésie générale et examen minutieux de la muqueuse oesophagienne à la recherche d'une anomalie de relief ou de couleur.
La coloration se fait par cathéter-spray en utilisant 10-20ml de Lugol à 2%.

Ne pas vaporiser sur le sphincter supérieur de l'oesophage (risque de bronchospasme).
Une seconde visualisation endoscopique est réalisée ;

- 2 à 5 minutes plus tard avec des biopsies systématiques des zones iodo-négatives ;
- 2 biopsies si surface non colorée < 1cm².
- 4 biopsies si surface plus étendue.

Les biopsies sont placées dans le formaldéhyde et adressées pour examen anatomopathologique.



endoscopie oesophagienne simple

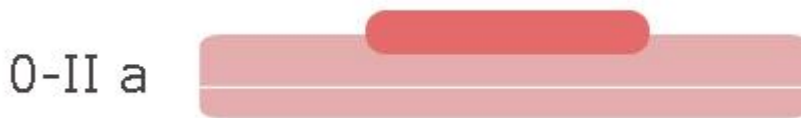


après coloration au Lugol

Annexe 9 : Classification morphologique des lésions œsophagiennes :
classification de Paris (28).



- **0.Ip** : lésion en relief, pédiculée
- **0.Is** : lésion en relief, sessile



- **0.IIa** : lésion plane légèrement surélevée, la hauteur étant inférieure à la hauteur des cuillers d'une pince à biopsie fermée (2,5 mm)
- **0.IIb** : lésion plane non surélevée, repérable par son caractère dyschromique



- **0.IIc** : lésion plane légèrement déprimée



- **0.III** : lésion creusante

AUTEUR : VANDERBEKEN épouse MESSIER Marguerite

Date de Soutenance : 09 Mai 2017

Titre de la Thèse : Dépistage par endoscopie avec coloration au Lugol du cancer de l'œsophage chez les patients à risque: étude prospective multicentrique dans le département du Nord

Thèse - Médecine - Lille 2017

Cadre de classement : Chirurgie digestive – Gastroentérologie

DES + spécialité : DES chirurgie générale, DESC chirurgie viscérale et digestive

Mots-clés : Lugol, NBI, dépistage, cancer de l'œsophage, Nord

Résumé : Dépistage par endoscopie avec coloration au Lugol du cancer de l'œsophage chez les patients à risque: étude prospective multicentrique dans le département du Nord

Contexte : Le cancer de l'œsophage (CO) est particulièrement fréquent dans le département du Nord de la France. Le but de ce travail était de i) étudier la fréquence du CO et des lésions dysplasiques dans le département du Nord dans une population à risque asymptomatique ii) étudier et comparer la FOGD avec coloration au Lugol et *Narrow Band Imaging* (NBI) iii) définir une sous-population susceptible de tirer principalement bénéfice de ce dépistage.

Patients et méthodes : L'étude, prospective et multicentrique, a été menée dans le département du Nord du 01 janvier 2008 au 30 juin 2013. La population à risque était définie par un antécédent de cancer des voies aériennes et digestives supérieures (VADS) ou trachéo-bronchique, une cirrhose éthylique ou une intoxication éthylo-tabagique chronique. La FOGD était réalisée avant et après coloration au Lugol. Le NBI était réalisé selon sa disponibilité dans le centre. Toute lésion suspecte était biopsiée.

Résultats : Après inclusion de 139 patients dans 12 centres par 17 gastroentérologues des secteurs public et privé, il a été retrouvé des lésions (pré)cancéreuses chez 15 patients (10,8 %), dont un tiers (3,6 %) grâce à la coloration au Lugol. Le taux de CO/dysplasie de haut grade était de 5,0 % et de 6,1 % en cas d'antécédent de cancer des VADS. En plus des lésions classiquement épidermoïdes, il a été diagnostiqué un adénocarcinome de l'œsophage et 6 muqueuses de Barrett. Il y avait davantage de faux positifs après examen au Lugol qu'après examen au NBI parmi les 44 patients étudiés au NBI. La morbidité liée au Lugol était de 0,7 % et était nulle pour le NBI.

Conclusion : Chez les patients à risque et particulièrement en cas d'antécédent de cancer des VADS, l'incidence du CO et des lésions dysplasiques est élevée et justifie un dépistage organisé. L'évolution des pratiques depuis la mise en place de l'étude questionne l'intérêt du Lugol dans le dépistage, alors que le NBI tend à s'imposer dans des études récentes.

Composition du Jury :

Président : Professeur Christophe MARIETTE

Asseseurs : Professeur Guillaume PIESEN, Docteur Eric VAILLANT

Directeur de thèse : Docteur Caroline GRONNIER