

NOUVEAUTÉ

Endomicroscopie confocale intra-ductale (EMID) : résultats d'une étude de phase I-II chez des patients présentant une sténose de la voie biliaire principale

Marc Giovannini, Fabrice Caillol, Erwan Bories, Christian Pesenti, Geneviève Monges, Frédéric Viret,
Jean-Robert Delpero

Institut Paoli-Calmettes, 232, boulevard Sainte-Marguerite, F-13273 Marseille Cedex 9
uemco@marseille.fnclcc.fr

■ Introduction

L'endomicroscopie est l'adaptation en endoscopie digestive de la microscopie optique traditionnelle, grâce à l'intégration de microscopes miniaturisés permettant l'étude de la muqueuse digestive à l'échelon cellulaire. Du point de vue technique, il s'agit d'illuminer la muqueuse digestive préalablement marquée par une molécule fluorescente à l'aide d'un laser argon de faible puissance, et de sélectionner les photons provenant du même plan focal dans une zone d'intérêt, afin de créer une section optique de cette zone d'intérêt.

Les tumeurs des voies biliaires et du pancréas posent souvent un problème pour obtenir un diagnostic histologique pré-thérapeutique. Environ, 15 % des sténoses biliaires sont bénignes (cholangite sclérosante) et sont considérées (et parfois traitées) à tort comme des cholangiocarcinomes [1,2], et 20-25 % des masses pancréatiques diagnostiquées en tomographie à émission de positons ne sont pas des adénocarcinomes (tumeurs bénignes, tumeurs endocrines, pancréatite chronique pseudo-tumorale). L'obtention d'un diagnostic cytologique ou histologique d'un cholangiocarcinome est difficile, le brossage ou la biopsie endocanalaire lors de la cholangiographie endoscopique rétrograde n'a qu'une fiabilité de 30 à 50 %, et bon nombre de patients sont traités sans preuve histologique. La biopsie guidée par échographie permet d'obtenir, dans environ 90 %, la preuve histologique d'un cancer du pancréas, mais elle nécessite un second examen endoscopique.

L'endomicroscopie confocale est une technique émergente permettant la réalisation de véritables biopsies optiques au niveau du tube digestif. Le but de cette étude a été d'évaluer un nouveau microscope confocal miniaturisé pouvant être introduit dans les voies biliaires lors d'un cathétérisme rétrograde endoscopique de la papille (CPRE). Un groupe témoin et des patients présentant une sténose de la voie biliaire principale (VBP) ont été inclus dans

cette étude de phase I. Le principal objectif était la faisabilité de la technique, et l'objectif secondaire de décrire les aspects normaux et pathologiques de la muqueuse des voies biliaires en microscopie confocale.

■ Patients et méthodes

Entre janvier 2008 et août 2009, 37 patients (23 M and 14 F) ont eu une CPRE pour l'extraction d'un calcul biliaire (groupe témoin de 7 patients) ou pour l'exploration d'une sténose de la VBP (30 patients). L'EMID a été réalisée au décours de la CPRE en utilisant un cathéter double voie de 10F (Cook-Endoscopy). La mini-sonde de microscopie confocale (Fig. 1 et 2) (0,96 mm de

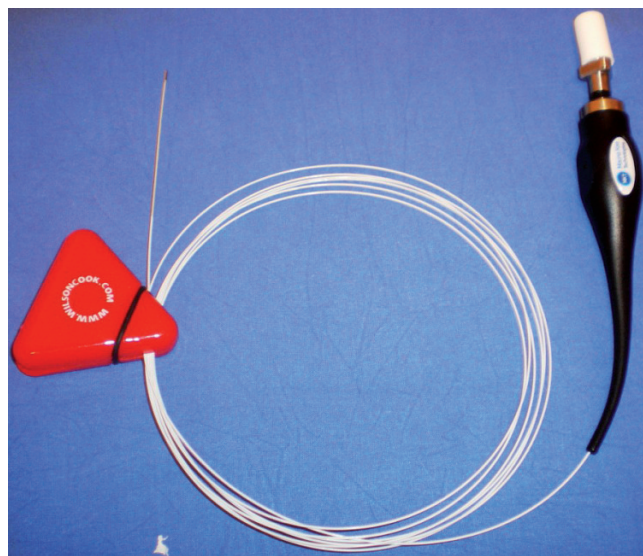


Figure 1
Mini-sonde Cholangioflex (CELLVIZIO-MAUNAKEA COMPAGNY).



Figure 2
Mini-sonde et cathéter double canal.

diamètre) était introduite dans un cathéter double voie, lui-même positionné dans les voies biliaires grâce à un fil-guide de 0,035 inches (Jagwire - Boston Scientific ou Metro-wire - Cook Endoscopy). Le matériel utilisé pour l'EMID était la mini-sonde Cholangioflex de Cellvizio® Technology (Mauna-Kea Company), le degré de pénétration de la mini-sonde Cholangioflex était de 20 microns avec un grossissement de 400 fois (Fig. 3). L'examen et l'ensemble des images étaient enregistrés sur le disque dur de l'ordinateur connecté au microscope confocal. Une injection IV de 2,5 ml fluorescéine à 10 % était nécessaire afin d'obtenir des images interprétables. Les images

ont été revues par un anatomopathologiste spécialisé en pathologie digestive, et comparées aux données de la CPRE, de l'histologie obtenue par biopsie ou brossage endobiliaire (réalisées après l'EMID) et/ou biopsie guidée par échodoposonographie, et chez 15 patients à la pièce opératoire de duodéno-pancréatectomie céphalique.

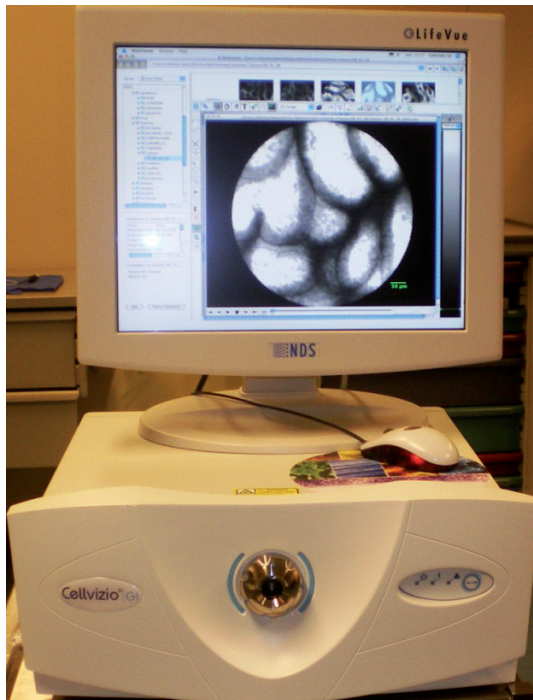


Figure 3
Microscopie confocale où se connecte la mini-sonde.

■ Résultats

Aucune complication n'est survenue pendant cette étude en relation directe avec l'insertion de la sonde Cholangioflex (Fig. 4). EMID a été réalisée dans tous les cas, et des images interprétables ont été obtenues chez 33/37 patients (89,1 %) (5 VBP normales et 28 sténoses biliaires). Le diagnostic histologique final a été : VBP normale chez 7 patients (groupe témoin porteur de lithiase de la VBP), 23 sténoses biliaires malignes (4 ampullomes, 13 cholangiocarcinomes et 6 cancers du pancréas) et 7 sténoses inflammatoires (4 pancréatites chroniques, 1 cholangite sclérosante, 1 sténose de la VBP post-cholécystectomie et 1 sténose d'une anastomose hépato-jéjunale).

L'EMID de la VBP normale montrait des vaisseaux normaux fins et réguliers avec visualisation du passage des hématies, aucune structure glandulaire n'était visible (Fig. 5). L'EMID d'une sténose inflammatoire montrait un élargissement des bandes noires mais toujours < 20 µ de large (Fig. 6). L'EMID d'une sténose néoplasique mettait en évidence des vaisseaux irréguliers, larges avec extravasation de la fluorescéine, de larges bandes noires de diamètre > 20 µ, et des agrégats de cellules irrégulières noires, pseudo glandulaires (Fig. 7). Ces aspects n'ont jamais été observés au niveau des voies biliaires normales. L'EMID a pu conclure à un aspect normal ou inflammatoire chez 12/14 patients (85,7 %), à une sténose néoplasique chez 23/23 patients (100 %). Nous avons donc noté 2 faux-positifs (sténose de la VBP due à une pancréatite chronique pseudo-tumorale). En revanche, chez le patient qui présentait une sténose post-cholécystectomie de la VBP, l'EMID n'a montré qu'un aspect inflammatoire alors que le brossage cytologique par CPRE avait conclu à une sténose maligne ; le caractère bénin de cette sténose a été confirmé par l'étude de la pièce opératoire.

■ Discussion

Les avantages de cette technique sont différents selon le type de pathologie étudiée ; en effet, il faut distinguer les pathologies néoplasiques et non néoplasiques :

Pathologies néoplasiques

Il est envisageable d'atteindre un triple objectif :

- 1) améliorer la détection des zones cancéreuses ;
- 2) mieux orienter les biopsies standard. Ainsi, cette technique permettrait de limiter, d'une part, le risque d'erreur d'échantillonnage et, d'autre part, le risque physique de saignement ou de perforation lié aux biopsies ;
- 3) à terme, obtenir un diagnostic en temps réel permettant de réaliser un geste adapté au cours de la même endoscopie comme, par exemple, mettre en place une prothèse biliaire métallique définitive ou, en cas de cholangite sclérosante, initier un traitement par acide ursodéoxycholique.

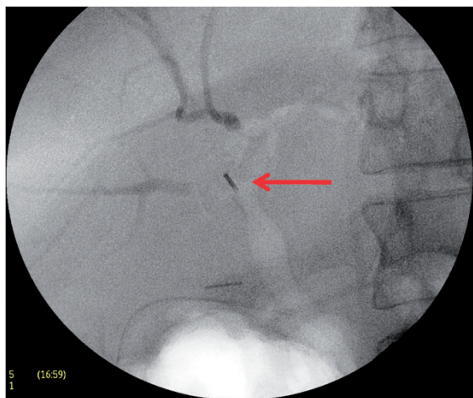


Figure 4
Aspect radiologique de la sonde Cholangioflex.

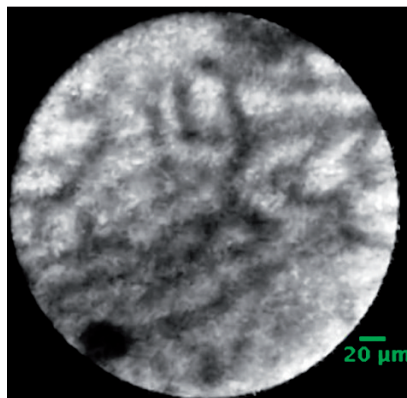


Figure 5
Aspect normal de la VBP.

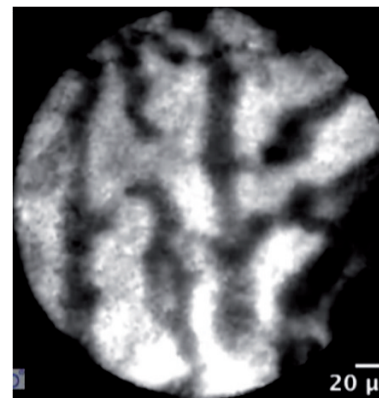


Figure 6
Aspect de cholangite sclérosante.

Pathologies non néoplasiques

Cette technique pourrait permettre d'obtenir des paramètres complémentaires à l'endoscopie standard (*critères de Miami*), et indiquer une surveillance clinique et radiologique comme, par exemple, en cas de tumeur mucineuse intracanalairre pancréatique [3].

L'examen en mode endomicroscopique requiert, d'une part, un allongement modéré du temps d'examen sous anesthésie générale et, d'autre part, le marquage de la muqueuse digestive par l'injection intraveineuse de 5 à 10 ml de fluorescéine à 10 %. L'injection intraveineuse de fluorescéine en endomicroscopie a été validée par les comités d'éthique des hôpitaux de Cabrini (Melbourne, Australie), Frankston (Melbourne, Australie), Mayence (Allemagne) et Nagoya (Japon) [4-6]. L'injection intraveineuse de fluorescéine est également utilisée depuis près de 30 ans en ophtalmologie afin de réaliser les angiographies nécessaires à l'examen du fond d'œil. Une large série rétrospective a rapporté les effets secondaires à l'injection intraveineuse de fluorescéine dans cette indication. Parmi les 2 671 procédures réalisées entre juin 1998 et juin 2004 avec la fluorescéine Alcon 10 % (également utilisée dans les études publiées sur l'endomicroscopie par l'équipe de Mayence), 60 étaient compliquées d'effets secon-

naires bénins à type de nausées ou vomissements modérés, soit 2,2 %. Aucun effet indésirable grave ni décès n'était rapporté. Cette publication concluait sur le fait que l'injection intraveineuse de fluorescéine était une procédure non dangereuse à condition de prendre en compte les antécédents allergiques du patient et de réaliser l'examen dans un environnement incluant la possibilité de réanimation dans l'hypothèse d'un accident allergique grave.

Meining *et al.* [7] ont rapporté récemment leur expérience chez 14 patients présentant une suspicion de cholangiocarcinome, l'EMID a confirmé la présence d'une tumeur maligne avec une fiabilité de 88 % alors que les biopsies guidées par cholangioscopie n'étaient contributives que dans 78 % des cas.

Conclusion

Cette étude de phase I-II conclut donc à la faisabilité de l'EMID en cas de sténose biliaire lors d'une CPRE. Il semble relativement facile de différencier la muqueuse biliaire normale du cholangiocarcinome. Une large étude multicentrique internationale de phase II est actuellement en cours (MKT STUDY) qui confirmera ces premiers résultats très encourageants.

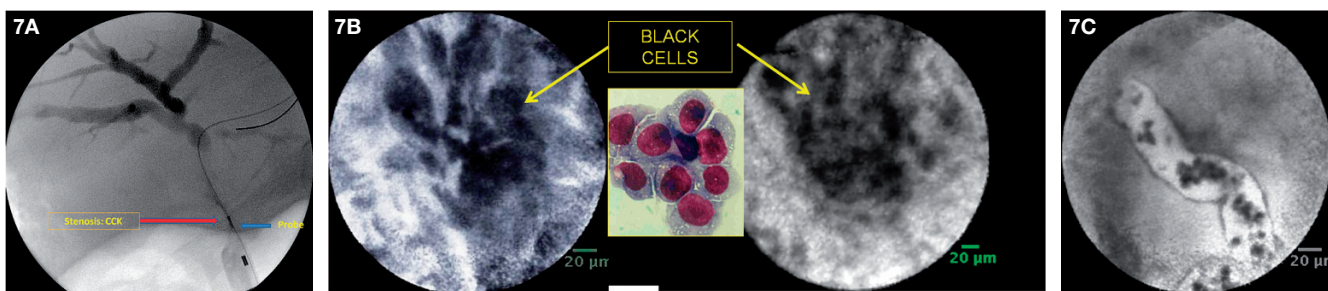


Figure 7
Aspect de cholangiocarcinome.
7A Sténose biliaire lors de la CPRE + mini-sonde Cholangioflex

7B Amas de cellules noires tumorales
7C Large vaisseau tumoral

■ Références

1. Anderson CD, Pinson CW, Berlin J, Chari RS. Diagnosis and treatment of cholangiocarcinoma. *Oncologist* 2004;9:43-57.
2. Fevery J, Verslype C, Lai G, Aerts R, Van Steenberghe W. Incidence, diagnosis, and therapy of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3123-35.
3. Giovannini M, Fabrice C, Monges G, Bories E, Pesenti C. Result of a Phase II Study on intraductal confocal microscopy (IDCM) in patients with common bile duct (CBD) stenosis. *Endoscopy* 2009;Suppl OP069.
4. Kiesslich R, Hoffman A, Goetz M, Biesterfeld S, Vieth M, Galle PR, Neurath MF. In vivo diagnosis of collagenous colitis by confocal endomicroscopy. *Gut* 2006;55:591-2.
5. Kwan AS, Barry C, McAllister IL, Constable I. Fluorescein angiography and adverse drug reactions revisited: the Lions Eye experience. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006;34(1):33-8.
6. Polglase AL, McLaren WJ, Skinner SA, Kiesslich R, Neurath MF, Delaney PM. A fluorescence confocal endomicroscope for in vivo microscopy of the upper- and the lower-GI tract. *Gastrointest Endosc* 2005;62(5):686-95.
7. Meining A, Saur D, Bajbouj M, et al. In-vivo histopathology for detection of gastrointestinal neoplasia using a portable, confocal miniprobe – an examiner blinded analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5:1261-7.