



Année 2016/2017

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

**Hortense DAVY**

Née 11 septembre 1985 à Paris

---

#### TITRE

**Intérêt de l'endomicroscopie confocale dans la détection des lésions pré-néoplasiques chez des patients porteurs de gastrite chronique atrophique**

---

Présentée et soutenue publiquement le **26 septembre 2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique LAMARQUE, Gastro-Entérologie, Faculté de Médecine-Paris

Membres du Jury :

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastro-entérologie, Faculté de Médecine\_ Tours

Professeur Serge GUYETANT, Anatomie et cytologie pathologiques, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jean Pierre BARBIEUX, Médecine Générale – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Driffa MOUSSATA, Gastroentérologie, Faculté de Médecine Tours**



Année 2016/2017

N°

## Thèse

Pour le

### DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

**Hortense DAVY**

Née 11 septembre 1985 à Paris

---

#### TITRE

**Intérêt de l'endomicroscopie confocale dans la détection des lésions pré-néoplasiques chez des patients porteurs de gastrite chronique atrophique**

---

Présentée et soutenue publiquement le **26 septembre 2017** devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Dominique LAMARQUE, Gastro-Entérologie, Faculté de Médecine-Paris

Membres du Jury :

Professeur Driffa MOUSSATA, Gastroentérologie, Faculté de Médecine \_Tours

Professeur Serge GUYETANT, Anatomie et cytologie pathologiques, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Jean Pierre BARBIEUX, Médecine Générale – Tours

**Directeur de thèse : Professeur Driffa MOUSSATA, Gastroentérologie, Faculté de Médecine Tours**

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS  
**FACULTE DE MEDECINE DE TOURS**

**DOYEN**

Pr. Patrice DIOT

**VICE-DOYEN**

Pr. Henri MARRET

**ASSESEURS**

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*  
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*  
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*  
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*  
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*  
Pr. Patrick VOUREC'H, *Recherche*

**SECRETAIRE GENERALE**

Mme Fanny BOBLETER

\*\*\*\*\*

**DOYENS HONORAIRES**

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966  
*Directeur de l'École de Médecine - 1947-1962*  
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972  
Pr. André GOUAZE - 1972-1994  
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004  
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

**PROFESSEURS EMERITES**

Pr. Daniel ALISON  
Pr. Catherine BARTHELEMY  
Pr. Philippe BOUGNOUX  
Pr. Pierre COSNAY  
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL  
Pr. Loïc DE LA LANDE DE GALAN  
Pr. Noël HUTEN  
Pr. Olivier LE FLOCH  
Pr. Yvon LEBRANCHU  
Pr. Elisabeth LECA  
Pr. Gérard LORETTE  
Pr. Roland QUENTIN  
Pr. Alain ROBIER  
Pr. Elie SALIBA

**PROFESSEURS HONORAIRES**

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – J.C. BESNARD – P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – C. COUET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMACNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

ANDRES Christian .....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis .....	Cardiologie
ARBEILLE Philippe .....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique .....	Cardiologie
BALLON Nicolas .....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle .....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe .....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora .....	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne .....	Cardiologie
BERNARD Louis .....	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles .....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian .....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique .....	Physiologie
BRILHAULT Jean .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent .....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck .....	Urologie
BUCHLER Matthias .....	Néphrologie
CALAIS Gilles .....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent .....	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques .....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain .....	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe .....	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry .....	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe .....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe .....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand .....	Neurologie
DEQUIN Pierre-François .....	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe .....	Anatomie
DIOT Patrice .....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague .....	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri .....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal .....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam .....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan .....	Réanimation
FAUCHIER Laurent .....	Cardiologie
FAVARD Luc .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard .....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick .....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle .....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe .....	Rhumatologie
GRUEL Yves .....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice .....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel .....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier .....	Urologie
HALIMI Jean-Michel .....	Thérapeutique
HANKARD Régis .....	Pédiatrie
HERAULT Olivier .....	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis .....	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe .....	Biologie cellulaire
LABARTHE François .....	Pédiatrie
LAFFON Marc .....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert .....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd .....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique .....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris .....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry .....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel .....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude .....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent .....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François .....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain .....	Pneumologie
MARRET Henri .....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel .....	Dermatologie-vénéréologie

MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain .....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis .....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi .....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna .....	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe.....	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles .....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique.....	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck .....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean .....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
QUENTIN Roland .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis .....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem .....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria .....	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique .....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane .....	Anatomie
VOURC'H Patrick .....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

## PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

---

LEBEAU Jean-Pierre  
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

## PROFESSEURS ASSOCIES

---

### **MALLET Donatien..... Soins palliatifs**

POTIER Alain .....

ROBERT Jean.....

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

---

BAKHOS David .....	Physiologie
BARBIER Louise .....	Chirurgie digestive
BERHOUET Julien .....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle .....	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène .....	Biochimie et biologie moléculaire
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas .....	Cardiologie
DESOUBEAUX Guillaume .....	Parasitologie et mycologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie .....	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe .....	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine .....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
GUILLON Antoine.....	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie .....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille .....	Immunologie
IVANES Fabrice .....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire

REROLLE Camille .....Médecine légale  
ROUMY Jérôme.....Biophysique et médecine nucléaire  
TERNANT David.....Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique  
ZEMMOURA Ilyess.....Neurochirurgie

## **MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

---

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....Neurosciences  
BOREL Stéphanie.....Orthophonie  
DIBAO-DINA Clarisse .....Médecine Générale  
LEMOINE Maël .....Philosophie  
MONJAUZE Cécile .....Sciences du langage - orthophonie  
PATIENT Romuald .....Biologie cellulaire  
RENOUX-JACQUET Cécile.....Médecine Générale

## **CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA**

---

BOUAKAZ Ayache .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
CHALON Sylvie .....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
COURTY Yves .....Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
DE ROCQUIGNY Hugues .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966  
ESCOFFRE Jean-Michel.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
GILOT Philippe .....Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282  
GOUILLEUX Fabrice .....Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292  
GOMOT Marie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930  
HEUZE-VOURCH Nathalie.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
KORKMAZ Brice .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
LAUMONNIER Frédéric.....Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930  
LE PAPE Alain .....Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100  
MAZURIER Frédéric .....Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
MEUNIER Jean-Christophe.....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966  
PAGET Christophe .....Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
RAOUL William .....Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292  
SI TAHAR Mustapha.....Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100  
WARDAK Claire.....Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

## **CHARGES D'ENSEIGNEMENT**

---

### ***Pour l'Ecole d'Orthophonie***

DELORE Claire .....Orthophoniste  
GOUIN Jean-Marie .....Praticien Hospitalier  
PERRIER Danièle.....Orthophoniste

### ***Pour l'Ecole d'Orthoptie***

LALA Emmanuelle .....Praticien Hospitalier  
MAJZOUB Samuel.....Praticien Hospitalier

### ***Pour l'Ethique Médicale***

BIRMELE Béatrice .....Praticien Hospitalier

# SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,  
de mes chers condisciples  
et selon la tradition d'Hippocrate,  
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur  
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,  
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux  
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira  
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas  
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,  
je rendrai à leurs enfants  
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime  
si je suis fidèle à mes promesses.  
Que je sois couvert d'opprobre  
et méprisé de mes confrères  
si j'y manque

## REMERCIEMENTS

Monsieur le Professeur Philippe Lamarque, vous me faites l'honneur de présider et de juger cette thèse. Je vous en remercie.

Monsieur le Professeur Serge Guyétant, merci de juger ce travail. Votre présence dans ce jury m'a semblée indispensable.

Madame le Professeur Moussata, merci beaucoup pour votre aide dans la réalisation de ce travail.

Monsieur le Docteur Jean Pierre Barbieux, je suis fière de t'avoir dans mon jury. Merci d'avoir été si patient et disponible pour mon apprentissage en endoscopie. J'ai beaucoup appris à tes côtés. J'espère avoir un jour tes connaissances et être aussi multitâche que toi.

Messieurs les Professeurs Etienne Dorval et Thierry Lecomte, merci de m'avoir accueillie dans votre équipe pendant tout cet internat. Vous m'avez vue grandir avec les années.

A tous les praticiens du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Tours. Vous m'avez chacun appris beaucoup sur vos domaines de compétences grâce à votre patience et votre expérience et notamment, merci à Alexandre pour tes cours et ta disponibilité.

A toute l'équipe de Gastroentérologie de Blois, avec qui j'ai eu l'honneur de commencer cette spécialité que j'ai appris à aimer à vos côtés.

Je remercie l'ensemble des équipes soignantes de tous mes stages. Vous avez su m'encadrer dans les différents services.

Je remercie aussi toute l'équipe d'Hépatologie de Beaujon (les Professeurs François Durand et Dominique Valla, Claire, Aurélie, Christiane, Dorsa, Olivier, Clément,...) pour avoir partagée avec moi votre passion de l'Hépatologie. Je tiens, tout particulièrement à remercier le Professeur Pierre-Emmanuel Rautou, qui m'a tant appris, qui m'a offert tant d'opportunité. Sans toi, ma carrière n'en serait pas là. En tout cas, je suis impatiente et heureuse de vous retrouver en novembre.

A toute l'équipe 1 du laboratoire du PARCC avec qui j'ai réalisé mon Master 2. Merci pour votre apprentissage, votre expérience et votre patience. Vous m'avez grandement aidé dans beaucoup de domaines, et j'ai ressenti vos connaissances acquises à vos côtés dans toutes les étapes de ce travail. Je garde un très bon souvenir de l'année passée. Merci notamment à Johanne qui n'a jamais perdu patience et a su m'épauler pendant certains moments (courage avec le DMT).



A tous mes supers chefs qui m'ont guidés dans cet internat et notamment Bénédicte, Philippe, Morgane et Clémence : vous avez mis la barre haute, j'espère devenir aussi compétente que vous.

A toute ma promo : David : tu resteras toujours Pop; Maud : je suis super fière de ce que tu es devenue, j'admire ton charisme ; Céline : tu vas cartonner à Nantes, Debo : je suis contente de bientôt te retrouver. On était une super promo, je vous en remercie.

A Widad, je suis fière que tu m'aies suivie à Tours. Tu es une amie très précieuse. J'espère réussir à autant te soutenir que tu m'as soutenue pendant ma thèse. Bon courage, c'est la dernière ligne droite.

A Eric, mon complice de railleries et de bêtises durant cet internat. Merci pour ton soutien et je te souhaite pleins de bonheurs à Rennes.

A tous mes autres anciens co-internes devenues des supers chefs : My linh (tu es un vrai modèle pour moi), Emma (restes toujours aussi spontanée et drôle), Matthieu (tu sais me guider quand j'ai besoin), Jean Nic (tu es assez unique en ton genre mais on t'aime pour ça), Clémence (oui, encore), Clémentine, Marie, Thibault et Antoine.

A tous les autres internes de Gastroentérologie : Julie, Benjamin, Mélodie (et ton franc parlé), Anna, Hortense (super prénom !), Anaïs, Pauline, Romain, Jeremy, Elodie, et Anne-Catherine. J'ai été contente de travailler à vos côtés et je vous souhaite beaucoup de courage pour la suite.

A Elsa, tu as toujours été un modèle pour moi. A toutes nos discussions philosophiques, nos délires, nos voyages et toutes nos leçons de vie. Tu es une amie très chère pour moi.

A Margaux, gardes toujours ta joie de vivre et ta spontanéité, je t'admire pour ça.

A Aurore (ma Jedi préféré), Nicolas (mon danseur préféré), Adèle, Clara (la folle Adenylate Cyclase), Virginie.

A Malou, je suis tellement contente de cette super rencontre, d'avoir partagé cet internat du premier au dernier jour avec toi. Mais ce n'est pas fini, tu peux essayer de fuir, tu ne te débarrasseras pas de moi comme ça.

A tous les Blesois : Camille (Calimero et sa mauvaise foi assurée, merci pour ton amitié précieuse), Michael et Laura (le couple élu le plus fou de l'année), Adèle (et cette colloque improbable), Benjamin, Marie, Audrey, Arnaud, Juliette. Vous êtes tous fous.

A toutes ces belles rencontres à Tours : Chacha et Nono (et Malo...), Caro, Adeline, Annabelle...

A mes frères (Arthur et Donald). Je ne sais pas si vous vous en rendez compte, mais vous m'avez forgée à votre manière et une grande partie de mon caractère tient de vous. Je vous en remercie. Je suis très fière de ce que vous êtes devenu.

A mes parents qui m'ont toujours soutenue. Merci d'avoir cru en moi, malgré les épreuves. Je n'en serais pas là sans vous, si vous n'aviez pas cru en moi (je serais peut être caissière chez Mammouth). Je ne vous en remercierais jamais assez. Je vous aime toute la famille Adams.

---

## **Intérêt de l'endomicroscopie confocale dans la détection des lésions pré-néoplasiques de l'estomac chez des patients porteurs de gastrite chronique atrophique**

---

**INTRODUCTION :** La gastrite chronique atrophique (GCA) est un facteur de risque de cancer gastrique selon une séquence carcinologique bien établie incluant la métaplasie intestinale (MI) et la dysplasie. Ainsi, il est recommandé un suivi endoscopique régulier en utilisant la chromoendoscopie (CE). Parmi les autres techniques endoscopiques, l'endomicroscopie confocale (EMC) permet d'augmenter le rendement diagnostique des biopsies grâce à l'analyse histologique en temps réel de la muqueuse. Le but de notre étude est d'évaluer la place de l'EMC dans la détection des lésions pré-néoplasiques chez des patients porteurs de GCA.

**MATERIELS et METHODES :** Il s'agit d'une étude rétrospective ayant inclu des patients porteurs de GCA chez qui une gastroscopie a été réalisée à la recherche de lésions pré-néoplasiques (MI, dysplasie) en utilisant successivement après la LB, la CE à l'indigo carmin (IC) et/ou en NBI et enfin l'EMC. Des biopsies ciblées sur les lésions détectées par les différentes techniques puis des biopsies systématiques ont été réalisées. Le rendement diagnostique de chaque technique a été évalué comparativement au résultat histologique.

**RESULTATS :** De 2009 à 2017, 64 patients ont été inclus. Tous les patients ont eu une gastroscopie en LB, 48 (72,7%) avec l'IC, 43 (65,2%) avec le NBI et 49 (74,2%) avec l'EMC. Huit cent trente deux biopsies, dont 184 ciblées ont été réalisées. L'analyse anatomopathologique a permis de diagnostiquer, grâce aux biopsies ciblées : 25 (13,6%) gastrite atrophique chez 15 (23,4%) patients, 98 (61,6%) métaplasies intestinales chez 48 (75%) patients, 53 (33,3%) dysplasies de bas grade chez 29 (45,3%) patients (1 seul patient avait de la dysplasie sans MI), 8 (4,3%) dysplasie de haut grade chez 4 (6,3%) patients. Ces lésions pré-néoplasiques ont été détectées par la LB chez 15/64 (soit chez 23,4% des patients), par l'IC chez 29/47 (61,7%), par le NBI chez 28/42 (66,7%) et par l'EMC chez 38/48 (79,2%) des patients, respectivement. La sensibilité de la LB, IC, NBI et EMC est de 30, 85, 90, 100%, respectivement. La spécificité de la LB, IC, NBI et EMC est de 86, 54, 46 et 60%, respectivement. La VPP de la LB, IC, NBI et EMC est de 88, 83, 83, 91%, respectivement. La VPN de la LB, IC, NBI et EMC est de 26, 58, 62 et 100%, respectivement. L'exactitude est de la LB, IC, NBI et EMC est de 42, 77, 77 et 92%, respectivement. Les sensibilités de l'IC, du NBI et de l'EMC étaient significativement meilleure que celle de la LB ( $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,001$  respectivement). Malgré une différence numérique, il n'y avait pas de différence significative entre la chromoendoscopie (NBI ou IC) et l'EMC.

**CONCLUSION :** Cette étude rétrospective confirme que la chromo-endoscopie est plus performante que la LB dans la recherche des lésions pré-néoplasiques sur GCA. L'EMC présente de bons résultats en termes de sensibilité et d'exactitude mais pas significativement différentes de la chromoendoscopie. Une étude prospective multicentrique de plus grande ampleur permettrait probablement de répondre à la question de l'EMC dans cette indication.

### **MOTS CLES :**

Gastrite chronique atrophique - Lésions pré-néoplasiques (métaplasie intestinale, dysplasie) - Chromoendoscopie (NBI, indigo carmin) - Endomicroscopie confocale

---

---

## **Interest of confocal laser endomicroscopy in the detection of gastric pre-neoplastic lesions in patients with chronic gastric atrophy**

---

**INTRODUCTION:** Chronic atrophic gastritis (GCA) is a gastric cancer's risk factor with a multi-step process beginning with intestinal metaplasia (GIM), gastric intraepithelial neoplasia (GIN). For these reasons, endoscopic screening of GCA with chromoendoscopy is recommended. Confocal laser endomicroscopy (CLE) is a new endoscopic technic, which enables us to perform an in vivo histological diagnosis during endoscopy in order to increase the diagnostic yield of the biopsies.

**MATERIALS AND METHODS:** We have carried out a retrospective study including patients with CAG, to assess and compare the performances of CLE in pre-neoplastic lesions diagnosis with WLE, NBI and CI performances. Some patients had the 2, 3 or all endoscopic technics. Detected lesions have been resected or biopsied (targeted biopsies) and at the end systematic biopsies have been performed. The endoscopic diagnosis was compared to the histologic diagnosis.

**RESULTS:** From 2009 to 2017, 64 patients were included. All patients underwent WLE, 47 (73.4%) CI, 42 (65.6%) NBI, 48 (75%) CLE. A total of 832 biopsies, among them 184 targeted biopsies have been performed. Among the 184 lesions, there were 25 GCA, (13.6%) in 15 (23.4%) patients, 98 GIM (61.6%) in 48 (75% patients), 53 (33.3%) low grade dysplasia in 29 (45.3%) patients, 8 high grade dysplasia (4.3%) in 4 (6.4%) patients. Pre-neoplastic lesions were detected with WLE in 15/64 (23.4%) patients, with CI in 29/47 (61.7%) patients, with NBI in 28/42 (66.7%) patients and with CLE in 38/48 (79.2%) patients, respectively. The sensitivity of WLE, CI, NBI and EMC was 30, 85, 90, 100%, respectively. The specificity of WLE, CI, NBI and EMC was 86, 54, 46 and 60%, respectively. The PPV of WLE, CI, NBI and EMC were 88, 83, 83 and 91%, respectively. The NPV of WLE, CI, NBI and EMC was 26, 58, 62 et 100%, respectively. The accuracy of WLE, CI, NBI and EMC was 42, 77, 77 and 92%, respectively. The sensitivity of CI, NBI and CLE were statically significantly higher than those of WLE ( $p=0,005$ ,  $p=0,004$ ,  $p=0,001$  respectively). CLE permitted diagnosis of 10 lesions not seen with CI in 6 patients (18.2%) and 3 not seen with NBI in 3 patients. Despite a numerical difference, there was not statically difference between EMC and chromoendoscopy (NBI and CI).

**CONCLUSION:** Chromoendoscopy (CI and NBI) and CLE presents a significant better sensitivity and accuracy than WLE in pre-neoplastic lesions detection. EMC presents good results in terms of sensitivity and accuracy but not significantly different from chromoendoscopy. A prospective multicenter study could determine the place of EMC in CAG screening.

**KEYWORDS:**

Chronic atrophic gastritis - intestinal metaplasia - dysplasia - Confocal laser endomicroscopy - Chromoendoscopy (NBI, Carmin indigo)

<b>Première partie:</b> .....	<b>15</b>
<b>Mise au point</b> .....	<b>15</b>
<b>I- L'anatomo-histologie gastrique</b> .....	<b>16</b>
I-1 La région du cardia .....	18
I-2 La région du fundus et du corps de l'estomac: la glande gastrique.....	19
I-3 La région antro-pylorique de l'estomac .....	22
<b>II- La gastrite chronique atrophique</b> .....	<b>23</b>
II-1. Définition.....	23
II-2 Prévalence des états pré-néoplasiques gastriques .....	24
II-3 Carcinologie gastrique : « la cascade de Correa » .....	24
II-4- Surveillance des gastrites chroniques .....	30
<b>III- Techniques endoscopiques</b> .....	<b>32</b>
III-1-L'endoscopie en lumière blanche : le protocole de Sydney.....	32
III-2- La chromo-endoscopie .....	32
<b>IV- L'endomicroscopie confocale</b> .....	<b>37</b>
IV-1- Technique.....	37
IV-2-limites de l'endomicroscopie confocale.....	38
IV-3- place de l'endomicroscopie confocale dans la détection des états précancéreux gastriques .....	38
<b>BIBLIOGRAPHIE PREMIERE PARTIE</b> .....	<b>43</b>
<b>Deuxième partie:</b> .....	<b>47</b>
<b>Article original</b> .....	<b>47</b>
<b>I-Introduction</b> .....	<b>48</b>
<b>II. Materials and Methods</b> .....	<b>50</b>
1-Patients.....	50
2- Endoscopic procedure .....	50
3-Histopathology .....	51
4-Statistical Analysis .....	51
<b>III-Results</b> .....	<b>52</b>
1-Patients characteristics.....	52
2-Diagnostic yield.....	52
3- Analysis per patient .....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
4- Diagnostic characteristics of endoscopic modalities for detecting and characterising preneoplastic lesions (Table 5) .....	54
5-The performances values of endoscopic modalities.....	57
<b>IV-Discussion</b> .....	<b>59</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE 2<sup>ème</sup> partie</b> .....	<b>62</b>
<b>FIGURES and IMAGES</b> .....	<b>65</b>

## **Abréviations françaises**

HP : Helicobacter Pylori

GC : Gastrite chronique

GCA : Gastrite chronique atrophiante

MI : Métaplasie intestinale

DBG : Dysplasie de bas grade

DHG : Dysplasie de haut grade

RR : Risque relatif

LB : Lumière blanche

FOGD : Fibroscopie oeso-gastroduodénale

IC : Indigo carmin

NBI : Narrow Binding Imaging

VPP : Valeur prédictive positive

VPN : valeur prédictive négative

eEMC : endomicroscopie confocale standart

pEMC : endomicroscopie confocale avec « probe based system »

## **Abréviations anglaises**

GA: gastric atrophy  
GC: gastric cancer  
CGA: Chronic gastric atrophy  
CLE: confocal laser endomicroscopy  
HGD: high grade dysplasia  
GIM: gastric intestinal metaplasia  
GIN: gastric intestinal neoplasia  
LGD: low grade dysplasia  
NBI: narrow-binding imaging  
NPV: negative predictive value  
PPV: positive predictive value  
WLE: white light endoscopy  
CI: chomoendoscopy with carmin indigo  
EGC : early gastric cancer  
CE: chromoendoscopy

**Première partie:**

**Mise au point**

## I- L'anatomo-histologie gastrique

L'estomac s'étend du cardia au pylore. Grâce à son acidité, il joue un rôle de barrière de protection vis-à-vis des bactéries entéro-pathogènes et permet l'homogénéisation et la transformation des aliments semi-solides déglutis sous l'action chimique des enzymes et du péristaltisme. L'estomac est classiquement divisé en quatre parties (Figure1) :

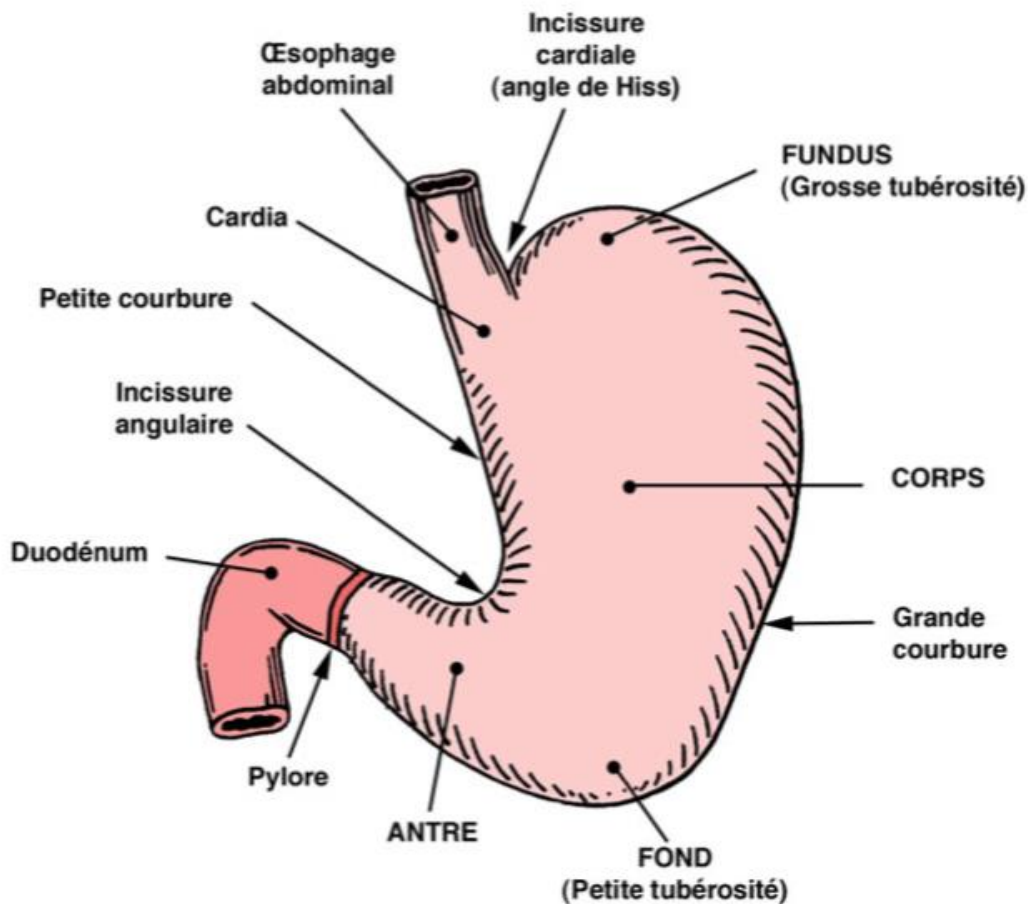
-le cardia, zone de jonction oeso-gastrique de 2 à 3 cm de hauteur.

-le fundus

-le corps, une région centrale étendue avec l'angulus

-l'antrum se terminant au niveau de l'orifice gastroduodénal dénommé pylore.





**Figure 1** : Schéma d'un estomac humain (1)

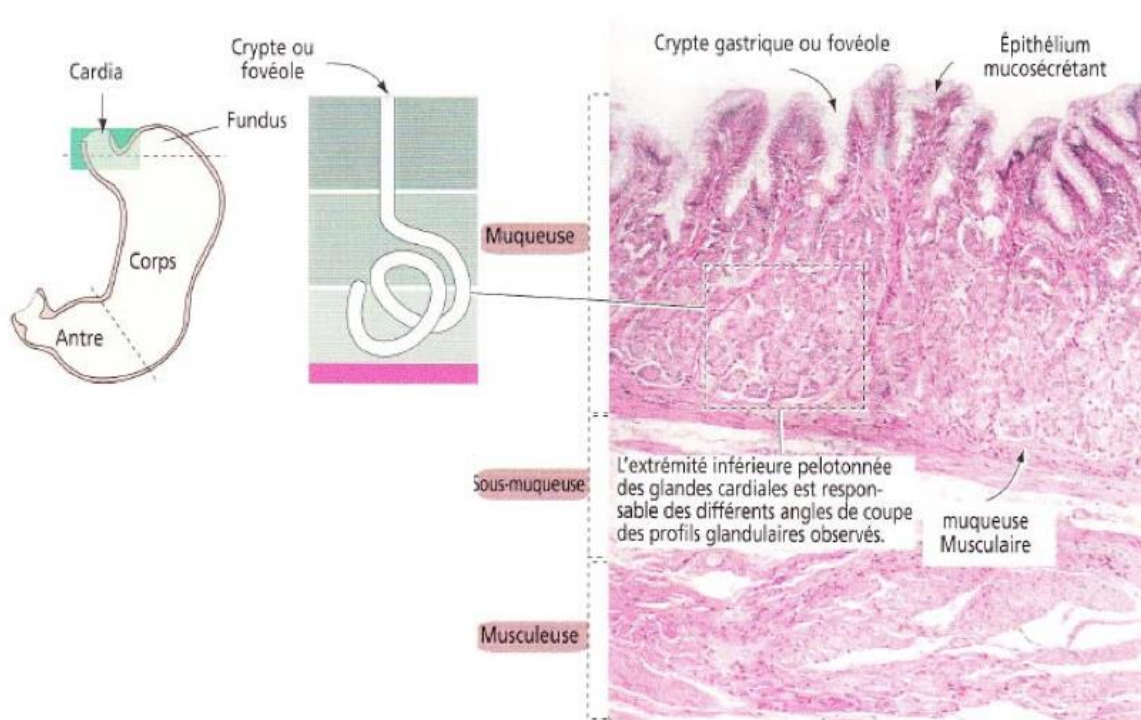
La paroi intestinale est faite de 4 couches fonctionnelles concentriques qui sont de l'extérieur vers l'intérieur : une séreuse (ou adventice), une musculuse, une sous-muqueuse et une muqueuse. La muqueuse comporte un revêtement épithélial qui est soutenue par un tissu conjonctif : le chorion ou lamina propria. Elle est limitée par une couche musculaire fine, la musculaire muqueuse.

La muqueuse gastrique présente un épithélium prismatique simple à pôle muqueux fermé. L'épithélium s'invagine et forme des cryptes. La sécrétion muqueuse est constituée de mucus qui lubrifie la paroi gastrique et la protège de l'attaque du suc gastrique et de l'autodigestion. Le mucus est constitué de mucines, glycoprotéines de haut poids moléculaire. Une couche de mucus, contenant 95% d'eau et 5% de mucines, forme un gel insoluble qui adhère à la surface de la muqueuse gastrique, formant une barrière muqueuse protectrice de 100 µm d'épaisseur. Ce revêtement muqueux capte les ions bicarbonates et neutralise le pH du microenvironnement adjacent à la région apicale des cellules muqueuses superficielles.

## I-1 La région du cardia

Le cardia est une zone de haute pression correspondant au sphincter inférieur de l'œsophage qui se situe au niveau de la ligne Z correspondant à la zone de jonction entre la muqueuse œsophagienne et gastrique. Quand ces 2 zones sont à plus de 2 cm, on parle de malposition cardio-tubérositaire et au-delà de hernie hiatale par glissement.

Les glandes de la région du cardia sont tubuleuses, avec une extrémité pelotonnée et un orifice avec les cryptes gastriques (Figure 2). Un épithélium mucosécrétant borde les glandes cardiales.



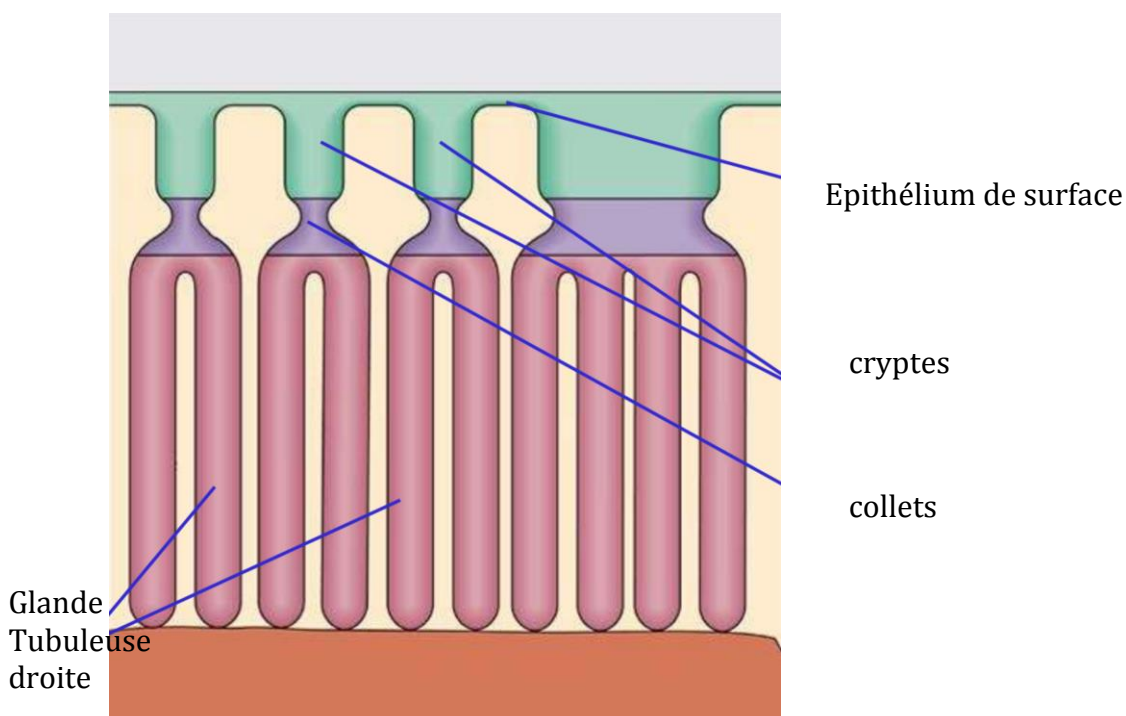
**Figure 2 : La région cardiale :** Les glandes cardiales sont des glandes tubuleuses simples, pelotonnées à leur extrémité inférieure. La nature pelotonnée des glandes cardiales se traduit par des aspects transversaux et obliques sur les coupes histologiques. Les glandes cardiales sont bordées de cellules mucosécrétantes (1)

## I-2 La région du fundus et du corps de l'estomac: la glande gastrique

La muqueuse fundique et du corps de l'estomac est constituée par des glandes tubuleuses droites allongées, à lumière très étroite, débouchant au fond des cryptes de l'épithélium. Ces glandes gastriques sont les principales productrices du suc gastrique. Une glande gastrique est composée de trois régions (Figure 3) :

- **la crypte** bordée de cellules muqueuses superficielles
- **le collet** contenant les cellules muqueuses du collet, des cellules souches mitotiquement actives et des cellules pariétales
- **le corps de la glande**, correspondant à la plus grande partie de sa longueur.

Figure 3 : Composition de la muqueuse fundique et du corps gastrique



Les glandes gastriques hébergent cinq types principaux de cellules (figure 4) :

**-les cellules muqueuses du collet ou cellules mucosécrétantes** recouvrant la surface des cryptes et du collet, sécrétant le mucus et formant une épaisse couche de mucus au niveau de l'épithélium pour protéger de l'auto-digestion.

**-les cellules principales ou cellules à pepsine**, les plus nombreuses, qui sont des cellules sécrétrices d'acide et de pepsine (enzyme protéolytique) libéré au niveau du collet des glandes.

**-les cellules bordantes ou pariétales**, très volumineuses, sécrétant de l'acide chlorhydrique, au niveau du collet et de la partie supérieure de la glande gastrique

**-les cellules souches à la partie profonde des glandes**

**-les cellules entéro-endocrines au niveau du corps des glandes**

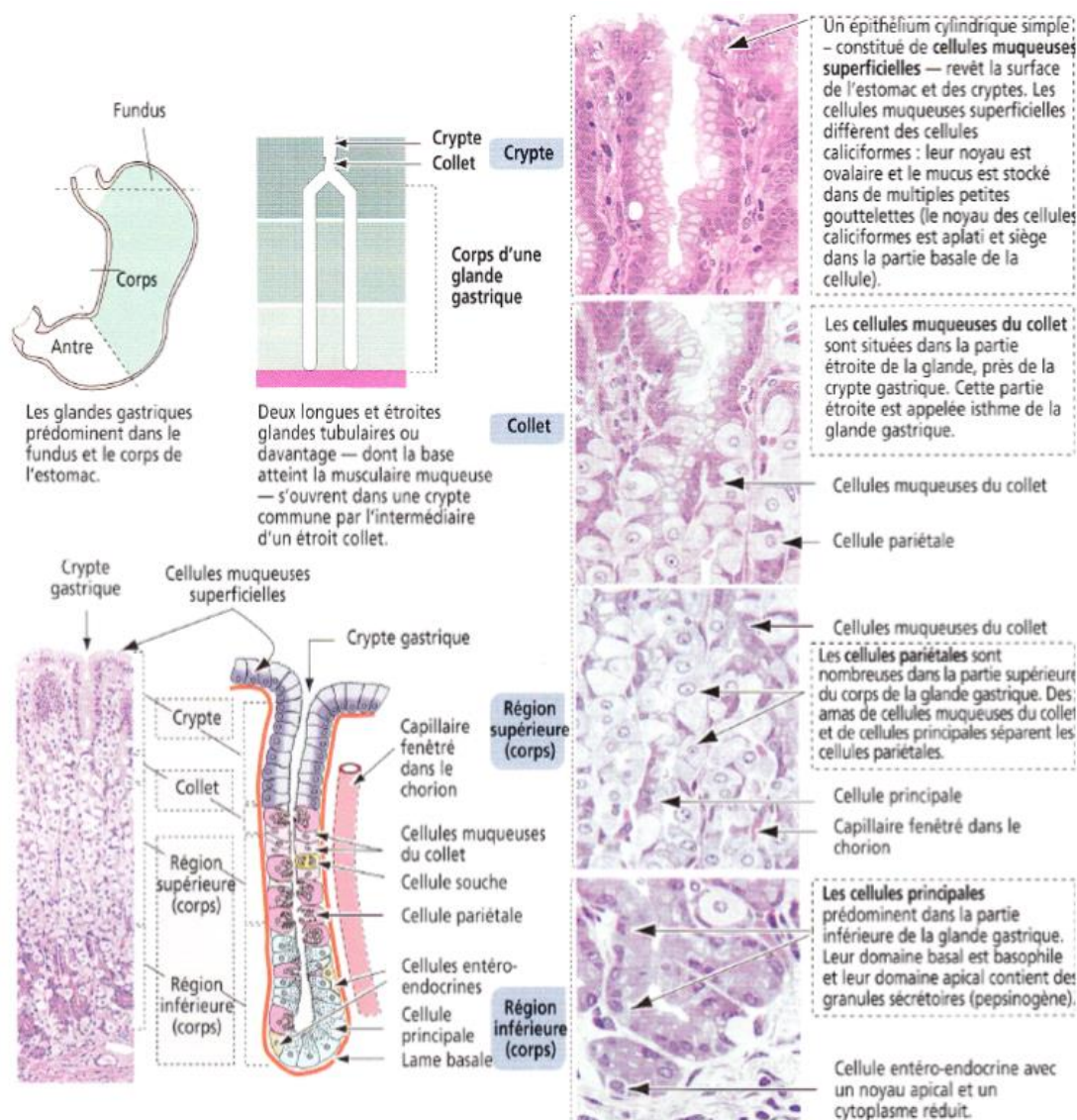
La portion supérieure de la glande gastrique contient d'abondantes cellules pariétales tandis que les cellules principales et entéro-endocrines prédominent dans la partie inférieure.

Les cellules principales prédominent dans le tiers inférieur du corps de la glande gastrique. Elles ne sont pas présentes au niveau des glandes cardiales et elles sont rares dans l'antra pylorique. Brièvement, les cellules principales ont comme particularité de posséder des granules sécrétoires, granules de zymogène, contenant du pepsinogène au niveau du pôle apical de la cellule. Le pepsinogène est une pro-enzyme qui, une fois libérée dans la lumière de la glande est transformée dans l'environnement acide de l'estomac en pepsine, enzyme protéolytique assurant la digestion de la plupart des protéines.

Les cellules pariétales prédominent au niveau du collet et de la partie supérieure de la glande gastrique. Elles produisent de l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque, qui facilite l'absorption de la vitamine B12 au niveau de la partie supérieure de l'intestin grêle.

Les cellules endocrines dispersées dans la muqueuse gastro-intestinale assurent la

synthèse d'hormones peptidiques parmi lesquelles on distingue la sécrétine, la gastrine, la cholécystokinine, le peptide inhibiteur gastrique (GIP : gastric inhibitory peptide) et la motiline. Au niveau de l'estomac, c'est principalement la gastrine qui est synthétisée par les cellules de l'antré pylorique. Sa principale fonction est de stimuler la production d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales. Les patients atteints de tumeurs sécrétant de la gastrine (gastrinomes ou syndrome de Zollinger-Ellison) présentent une hyperplasie des glandes fundiques et une sécrétion acide importante indépendante de la prise de nourriture.



**Figure 4 : La région du fundus et du corps de l'estomac, la glande gastrique.** Les glandes gastriques prédominent dans le fundus et le corps de l'estomac. Deux longues et étroites glandes tubulaires ou davantage, dont la base atteint la musculaire muqueuse, s'ouvrent dans une crypte commune par l'intermédiaire d'un étroit collet (1)



### I-3 La région antro-pylorique de l'estomac

Contrairement aux glandes tubuleuses droites du fundus et du corps gastriques les glandes antro-pyloriques sont de type tubuleux ramifié (Figure 5). Leurs cryptes sont allongées. Les glandes sont principalement mucosécrétantes. Le mucus élaboré sert à lubrifier et protéger le passage du chyme dans le duodénum.

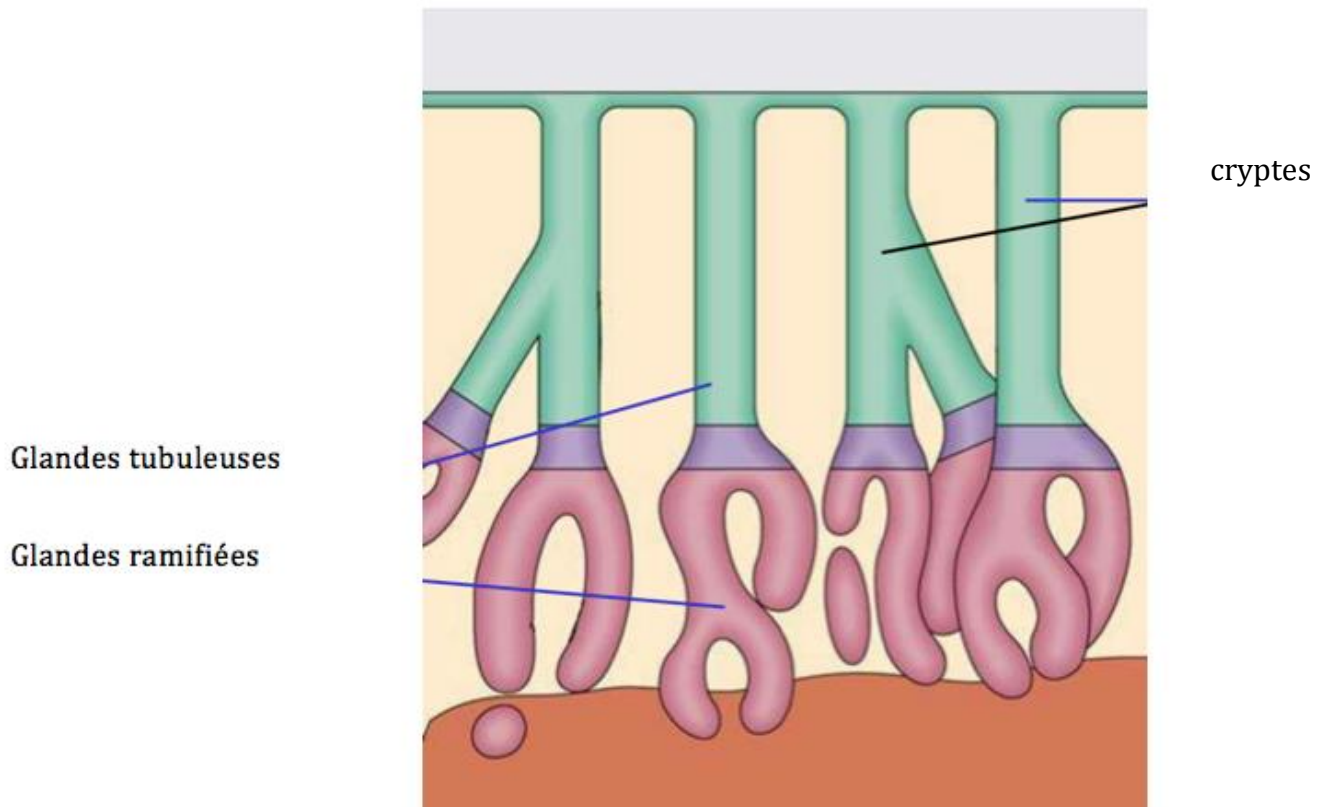


Figure 5 : schéma des glandes antro-pyloriques tubuleuses et ramifiées

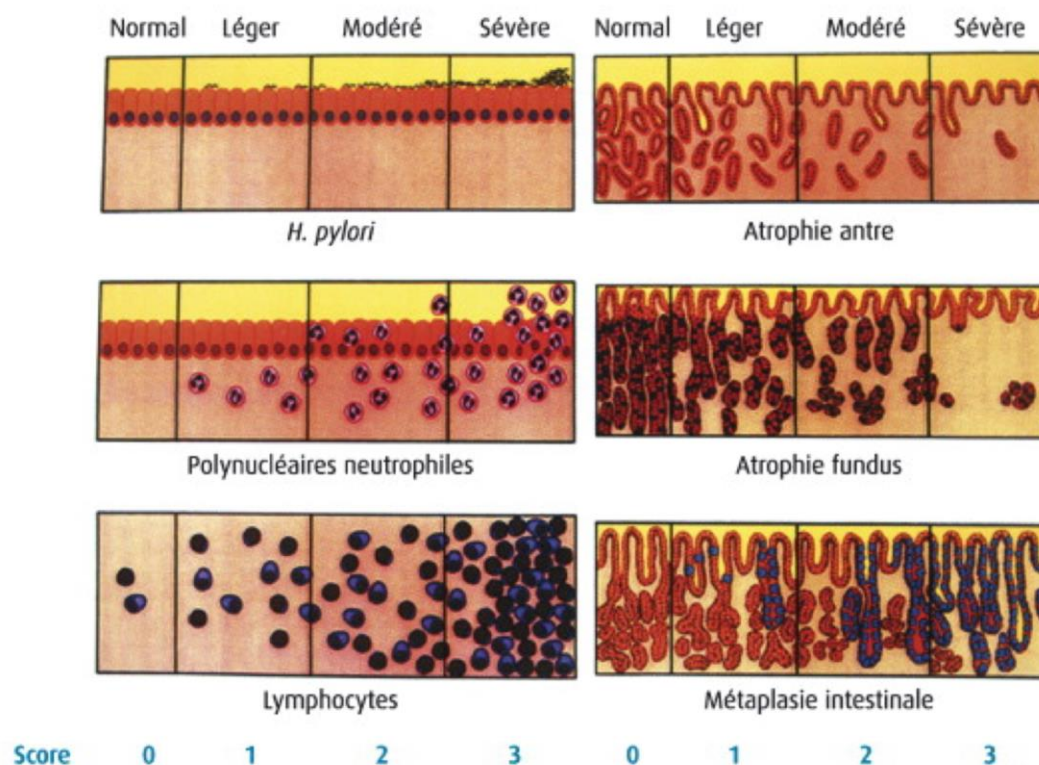
## II- La gastrite chronique atrophique

### II-1. Définition

La gastrite correspond à une inflammation muqueuse pouvant être aiguë (infection à *Helicobacter pylori* (Hp), infection bactérienne ou virale) ou chronique.

Les gastrites chroniques atrophiques (GCA) sont des affections fréquentes (30% de la population mondiale environ)(2) qui regroupent des affections diverses dans leurs circonstances de survenue, leurs causes et leurs évolutions. Le diagnostic est histologique : présence initiale de multiples foyers atrophiques avec disparition des glandes (3). La sévérité de l'atrophie est gradée grâce au score de Sydney et au score d'OLGA (figure 6 et 8)(4) selon le pourcentage d'atrophie des glandes occupant la surface de la biopsie : elle est de sévérité moyenne si l'atrophie concerne 1 à 30% des glandes, de sévérité modérée si elle s'étend de 31 à 60% des glandes et sévère si elle s'étend à plus de 60%. Il est donc nécessaire de réaliser des biopsies lors d'une fibroscopie oeso-gastroduodénale (FOGD) qui peut montrer un aspect de plissements fundiques raréfiés avec une trop bonne visibilité du réseau vasculaire sous-muqueux et un aspect oedématisé. Toutefois, il est bien connu qu'il existe une mauvaise corrélation entre l'aspect endoscopique en LB et l'histologie (5). Les gastrites sont d'étiologies diverses : auto-immunes, infectieuses (Hp) iatrogènes, biliaires, lymphocytaires, granulomateuses, à éosinophiles. *Helicobacter Pylori* est la première cause de gastrite atrophique. (6).

Les lésions de gastrite atrophiques sont maximales au niveau de l'antrum (plus précisément, au niveau de la zone de transition entre le corps et l'antrum) puis elles s'étendent au fundus en passant par l'angulus (2). Souvent l'atrophie gastrique est multifocale suite à cette extension. La gastrite chronique atrophique (GCA) est souvent associée à une métaplasie intestinale (MI) qui est alors à risque d'ulcère gastrique, de dysplasie et d'adénocarcinome gastrique.



**Figure 6 : Evaluation de la gastrite à H. Pylori selon la classification de Sydney.**  
*D'après Dixon (dixon et al, 1996) (3)*

## II-2 Prévalence des états pré-néoplasiques gastriques

Une étude néerlandaise menée par Song et al, de 1979 à 1998, a montré que sur environ 288 167 patients ayant une fibroscopie pour des symptômes digestifs (en excluant les cancers), 58% des patients présentaient une gastrite atrophique, 4% une métaplasie intestinale et 0.7% une dysplasie. Sur cette cohorte, 2% des gastrites atrophiques, 2,6% des MI et 5% des dysplasies développaient un cancer gastrique dans les 20 ans (7). Ainsi, la GCA est un facteur de risque de cancer selon la séquence métaplasie intestinale, dysplasie (de bas grade (DBG) puis de haut grade (DHG)), appelée « cascade de Correa » (8–10)(Figure 7).

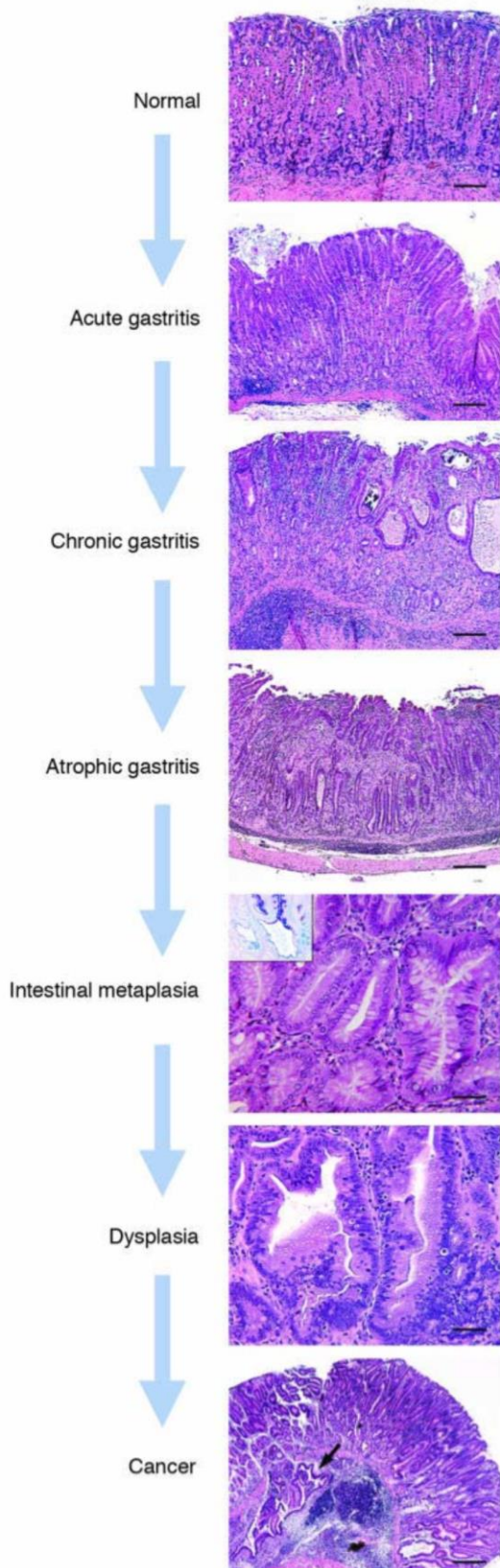
## II-3 Carcinologie gastrique : « la cascade de Correa »

Une étude de cohorte européenne, de 1991 à 2004, ayant incluse 91 000 patients a montré que le risque relatif (RR) d'adénocarcinome était augmenté pour



la MI, le DBG et la DHG de 1,7 (1,5-2,1), 4 (3,2-4,8) et 40,1 (32,2-50,1), respectivement (2).

Toutefois, le risque de progression vers la dysplasie est fonction de l'extension de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale avec un risque 10 fois plus important en cas d'atteinte diffuse (11).



**Figure 7 : Lésions histopathologiques dans un modèle murin, observées au différents stade de la « cascade de Correa » menant à l'adénocarcinome gastrique de type intestinal.**

*Une muqueuse gastrique normale présente des glandes de structure normale. Lors d'une gastrite aiguë, l'épaisseur de la muqueuse est augmentée.*

*Au cours d'une gastrite chronique, des dilatations glandulaires sont observées.*

*Elle peut évoluer vers une gastrite atrophique avec perte des cellules pariétales et une perte variable des glandes gastriques.*

*La métaplasie correspond à l'acquisition d'un phénotype intestinal avec apparition de cellules caliciformes.*

*La métaplasie intestinale peut évoluer en dysplasie caractérisée par des glandes de forme et de taille irrégulières.*

*Enfin, le stade de cancer associe des néoplasies intra-épithéliales et une invasion de la muscularis mucosae et de la musculature (flèche).*

*Barre d'échelle : 160µm (image 1) ;*

*400µm (image 2, 3, 4), 800µm (image 7)*

*D'après Fox (Fox and Wang, 2007) (11)*

### II-3- a. L'atrophie gastrique

L'atrophie gastrique est définie par une perte des structures glandulaires de la muqueuse gastrique, associée à une perte des cellules spécialisées. L'épithélium garde alors le même phénotype. L'atrophie peut être classé en anatomopathologie en 4 stades selon son intensité et sa localisation selon le score d'OLGA (Figure 8). Ce score permet de prédire le risque de survenue de dysplasie et de cancer selon l'atrophie et la localisation de cette dernière. Selon Rugge *et al.* (4), les patients ayant un stade de 3 ou 4 selon cette classification, ont un risque relatif de dysplasie et de cancer de 58% après 12 ans d'évolution.

Score d'atrophie		Corps gastrique			
		Absence d'atrophie (score 0)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
Antre gastrique Région angulaire incluse	Absence d'atrophie (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	Atrophie légère (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

**Figure 8 : score d'OLGA** (*operative link on gastritis assessment*)

### II-3-b. La métaplasie intestinale

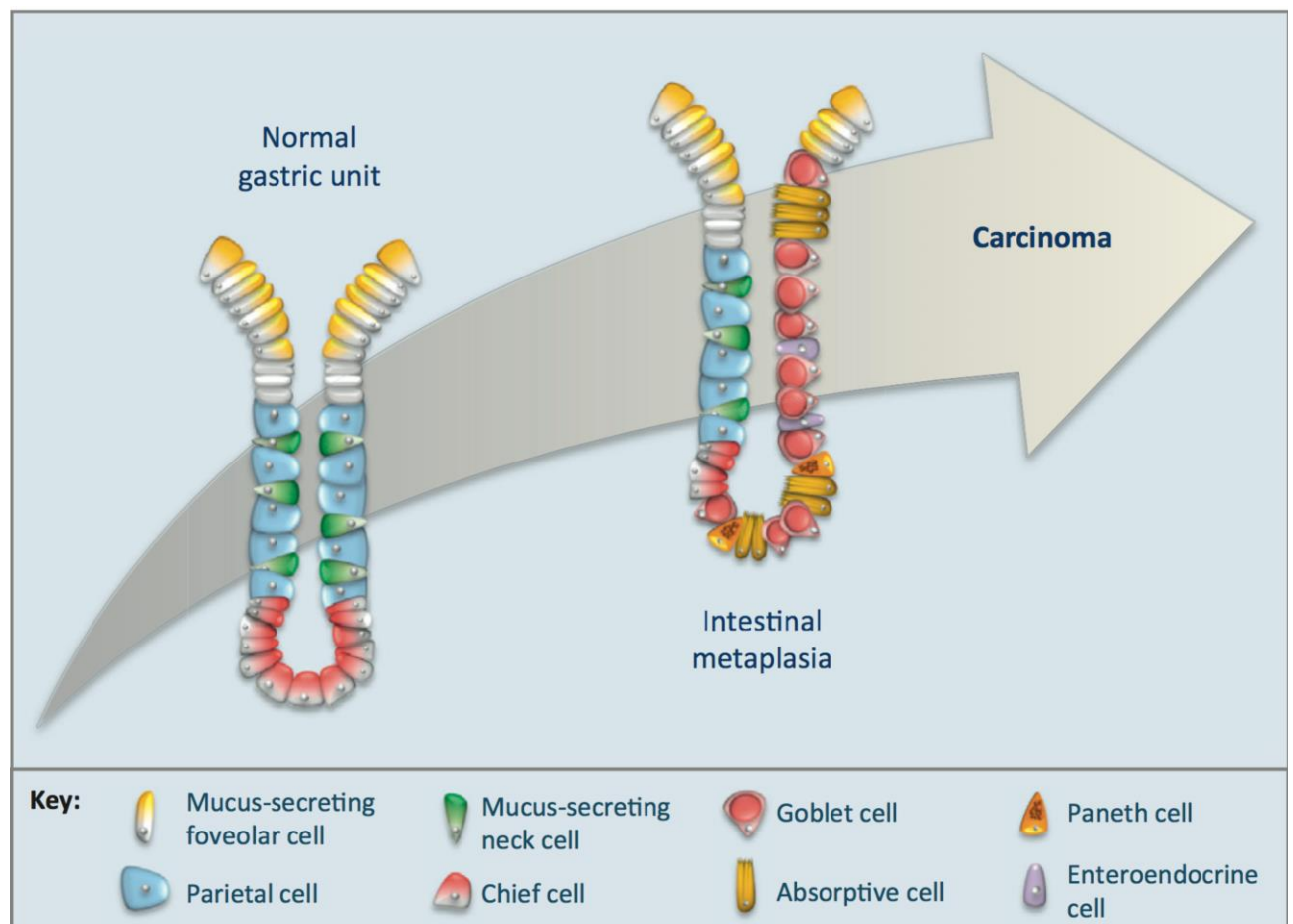
La métaplasie est une transformation considérée comme définitive d'un tissu normal en un tissu de structures et de fonctions différentes. La métaplasie intestinale résulte probablement de la différenciation de cellules souches progénitrices locales en cellules du type de l'intestin grêle ou du colon du fait des conditions environnementales. En cas de MI (Figure 9), l'épithélium gastrique constitué presque exclusivement de cellules muco-sécrétantes à pôle muqueux fermé, se transforme, à partir de la zone de renouvellement des glandes, en un épithélium de type intestinal avec :

- des cellules caliciformes (ou goblet-cell ou cellules muco-sécrétantes à pôle muqueux ouvert) qui produisent le mucus nécessaire à l'évacuation des matières solides et à la protection de la muqueuse,

- des cellules absorbantes de type entérocytaire (les entérocytes) (avec une bordure en brosse),
- des cellules de Paneth impliquées dans la défense vis à vis des pathogènes présents dans la lumière intestinale
- et des cellules entéro-endocrines qui assurent la fonction d'absorption (12).

Parmi les marqueurs utilisés pour identifier cette transformation vers de la MI, on peut citer Muc2, une mucine intestinale, et Cdx2, un facteur de transcription impliqué dans la différenciation intestinale (12).

En raison de son caractère considéré comme irréversible même après éradication de Hp (contrairement à la GCA), ces patients devront être suivis sur le long terme.



**Figure 9 : Représentation schématique d'une crypte épithéliale gastrique normale et d'une métaplasie intestinale gastrique (12) (D'après Barros et al, 2012)**

La muqueuse gastrique normale est formée d'une couche superficielle d'épithélium de type fovéolaire avec des cellules sécrétrices de mucus. Le corps de la glande gastrique, dans son état normal, est constitué de cellules muqueuses du collet (en vert), de cellules pariétales (en bleu), de cellules principales (en rouge), d'une région du collet où sont localisées les cellules prolifératrices et enfin de la glande en profondeur. La glande, présentant une métaplasie intestinale, possède des cellules de type intestinal, c'est-à-dire des cellules caliciformes (en rouge), des cellules entéro-endocrines (en violet), des cellules de type entérocytes (en jaune), et plus rarement des cellules de Paneth (en orange).

Du fait d'un manque de reproductibilité du score d'OLGA, un nouveau score basé sur la métaplasie intestinale (OLGIM) a été élaboré. Il existe 4 stades (Figure 10) qui évaluent l'importance et l'étendue de la métaplasie intestinale (13). En effet, Lisette *et al.* (14) ont montré en 2010, sur 125 patients, que la corrélation inter-observateur était meilleur avec le score OLGIM, pour l'atrophie gastrique ( $\kappa=0,6$ ) et presque parfait pour la MI ( $\kappa=0,9$ ). De plus, la sévérité des MI avec la classification OLGIM, dans cette étude, étaient au moins aussi forte que d'après la classification OLGA. Les auteurs concluaient que la classification OLGIM devait être préférée à la classification OLGA. Plus la MI est marquée, plus le risque de dégénérescence est élevée. Il a été montré que la surveillance de la MI permettrait donc de détecter précocement les adénocarcinomes gastriques et augmenterait la survie à 5 ans des patients surveillés endoscopiquement (15).

Score de métaplasie intestinale (MI)		Corps gastrique			
		Absence de MI (score 0)	MI légère (score 1)	MI modérée (score 2)	MI sévère (score 3)
Antre gastrique Région angulaire incluse	Absence de MI (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	MI légère (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	MI modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	MI sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

**Figure 10: score OLGIM** (*operative link on gastric intestinal metaplasia assessment*)

### **II-3-c. La dysplasie**

La dysplasie se situe surtout au niveau de l'angulus (40%) et moins au niveau de l'antra (33%) et du fundus (35%) et les cancers sont surtout au niveau de l'angle et de l'antra (2). Une étude nationale (en cours) menée par le Pr. Lamarque montre que la dysplasie épithéliale est liée au caractère diffus de l'atrophie glandulaire et de la MI mais pas à l'intensité de l'atrophie (*Cohorte GASTRIMED, JFHOD 2017*).

Les aspects endoscopiques d'une lésion dysplasique en faveur d'une dégénérescence sont:

- une lésion de taille supérieure à 1cm (RR=1,93 ; IC95% : 1,06-3,52)

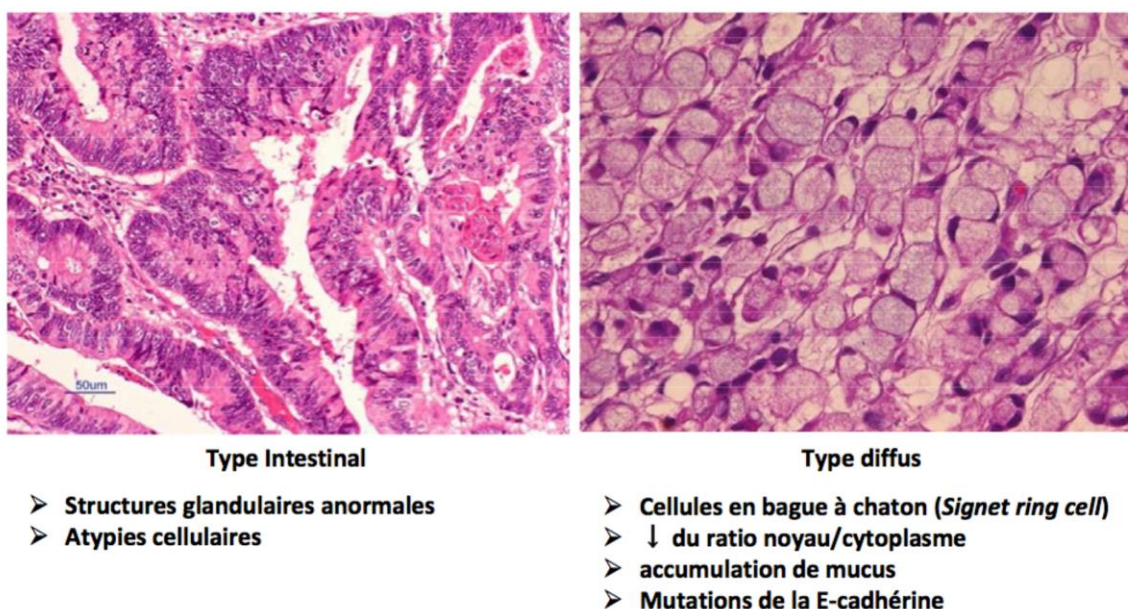


- un aspect déprimé (RR=3,81 ; IC95% : 1,22-11,9)
- un aspect érythémateux (RR=2,49 ; IC95% : 1,31-4,72)

### II-3-d L'adénocarcinome gastrique

Le cancer de l'estomac est le 4<sup>ème</sup> cancer digestif avec une incidence en France de 6 500 nouveaux cas par an (16). Dans 50% des cas, il est diagnostiqué après 75 ans (16). Ce cancer a un mauvais pronostic avec 25% de survie à 5 ans en raison d'un diagnostic souvent tardif (16). Malgré la diminution de son incidence, il y a un intérêt à un dépistage précoce dans les populations à risque car un dépistage précoce permet d'augmenter la survie.

Dans les années 1960, la classification établie par Lauren a séparé les adénocarcinomes gastriques en 2 types (*Lauren, 1965*) : d'une part, l'adénocarcinome de type intestinal qui présente sur le plan anatomo-pathologique une structure identique au cancer du côlon; il est systématiquement précédé d'une gastrite chronique, et d'une métaplasie intestinale et d'une dysplasie, et d'autre part, l'adénocarcinome gastrique de type diffus (la limite gastrique), que l'on retrouve plus fréquemment chez les personnes plus jeunes (Figure 12).



**Figure 12 : Les 2 types d'adénocarcinomes gastriques**  
Photographies de la Japanese Society of Pathology

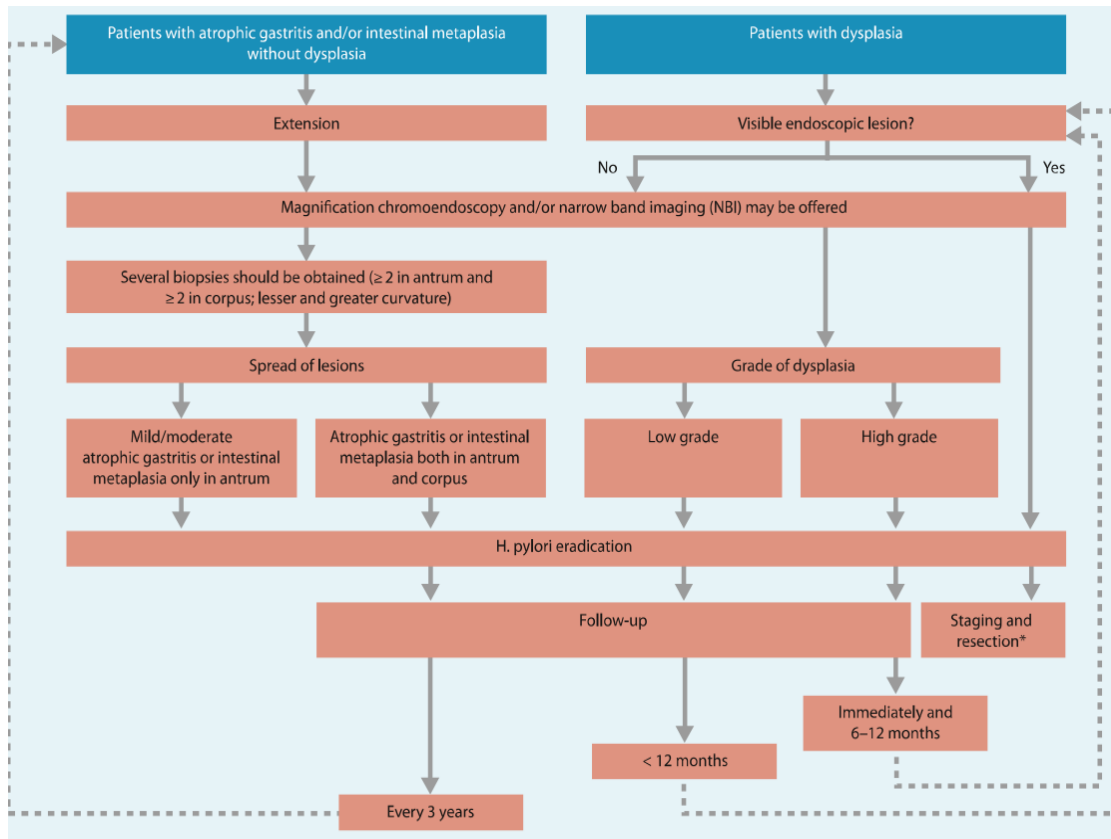
Les facteurs de risque du cancer d'adénocarcinome gastrique de type intestinal sont nombreux :

- une origine asiatique
- une infection à *Helicobacter Pylori* avec une incidence de 65% et un risque relatif de 5
- des antécédents personnels d'atrophie, de métaplasie intestinale ou de dysplasie
- des ATCD familiaux de cancer gastrique au premier degré
- des facteurs environnementaux tels que l'absorption de nitrates, sel, tabac, alcool ou une carence en anti-oxydant
- un antécédent de gastrectomie partielle (sur le moignon)
- certaines affections génétiques telles que le syndrome de Lynch, le syndrome de Peutz-Jeighers, le syndrome de Li fraumeni, la mutation BRCA1 et BRCA2, la polypose adénomateuse familiale, la polypose juvénile.

#### **II-4- Surveillance des gastrites chroniques**

Selon les recommandations européennes (ESGE), la surveillance endoscopique doit être réservée aux gastrites atrophiques ou métaplasie étendues car le risque de cancer est faible (15) (Figure 13) avec une FOGD avec chromoendoscopie et biopsies systématiques tous les 3 ans.

En cas de dysplasie, il est nécessaire de réséquer la lésion si visible et de reconstrôler dans les 6 à 12 mois en cas de dysplasie de bas grade et, dans les 3 mois en cas de dysplasie de haut grade. En cas de dysplasie de bas grade en muqueuse plane confirmée sur une gastroscopie à 6 mois, une surveillance annuelle doit être réalisée. En l'absence de confirmation, la surveillance s'espace à 3 ans.



**Figure 13 : recommandation de l'ESGE sur la surveillance des gastrites chroniques selon le type de lésions présentes (15)**

En conclusion, à l'heure actuelle, la chromoendoscopie (standard ou électronique) devrait être systématique dans ce cadre. Il est donc important d'apprendre à l'utiliser.

### III- Techniques endoscopiques

#### III-1-L'endoscopie en lumière blanche : le protocole de Sydney

Il est bien connu que l'endoscopie en lumière blanche (LB) présente un faible rendement diagnostique en ce qui concerne la détection de l'atrophie gastrique et des lésions pré-néoplasiques. En effet, il existe une faible corrélation entre l'image endoscopique et l'histologie (5,17). De plus, il existe une faible reproductibilité inter-observateur (17). Il est alors recommandé de faire au moins 5 biopsies : 2 biopsies antrales, 2 fundiques et une sur la petite courbure, selon le protocole de Sydney (1990) ce qui permet de rechercher une infection à Hp en plus d'évaluer l'extension de l'atrophie. Par contre, l'endoscopie à haute définition a montré de meilleures performances en ce qui concerne l'identification de la MI avec une sensibilité de 74.6% et une spécificité de 94.2% (18).

#### III-2- La chromo-endoscopie

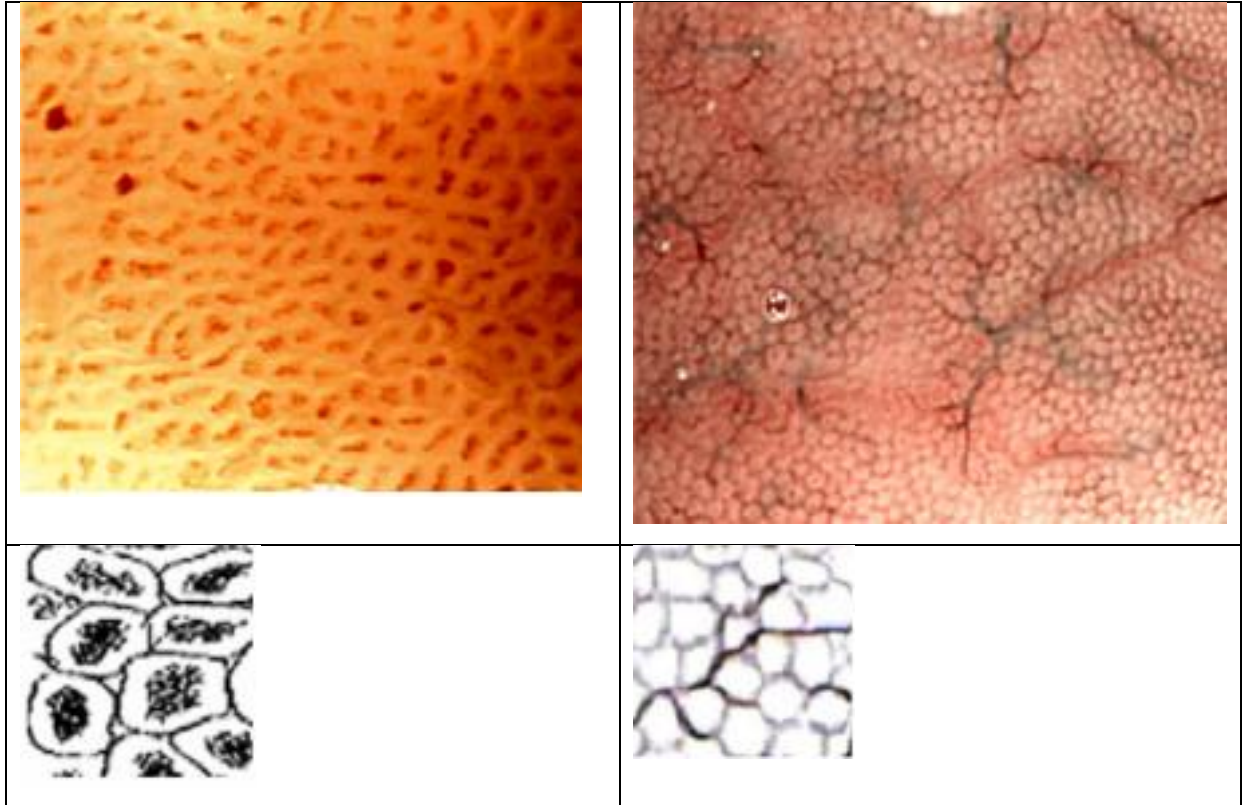
La chromoendoscopie (CE) comprend la CE utilisant un colorant vital (l'indigo carmin (IC), le bleu de méthylène, l'acide acétique) et la CE électronique telles que le FICE (Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement), BLI (Blue Light Imaging) pour FUJI, le NBI pour Olympus, i-Scan pour Pentax. Le NBI est la technique la plus utilisée et la plus étudiée dans la détection des lésions pré-néoplasiques sur gastrite chronique atrophique.

##### **-la chromoendoscopie à l'indigo carmin**

Le colorant vital utilisé en France est l'IC car le bleu de méthylène est considéré à risque mutagène. L'acide acétique permet d'augmenter le relief muqueux mais est de moins en moins utilisé du fait des performances des endoscopes de dernière génération.

Une méta-analyse menée par Zhao *et al.* (19) ayant inclus 10 études prospectives soit 699 patients, comprenant un total de 902 lésions vu en CE, confirmait que la CE avec coloration améliore la détection des lésions pré-néoplasiques et des cancers gastriques ( $p < 0.01$ ) comparé à la LB. Dans cette méta-analyse, la sensibilité et spécificité et l'aire sous la courbe ROC (AUC) de la CE étaient de 90%, 82%, et 95%, respectivement.





**Figure 14 : Muqueuse normale gastrique en chromoendoscopie.** Aspect à gauche d'une muqueuse normale de l'antrum gastrique avec un aspect en « points » et à droite, aspect en « rond » de la muqueuse normale du corps de l'estomac

**-La chromoendoscopie électronique comme le Narrow Banding Imaging (NBI).** Le système est basé sur l'utilisation de filtres optiques de la lumière blanche. Il a montré avoir une bonne sensibilité et spécificité pour la détection des lésions pré-néoplasiques de l'estomac. Certaines équipes ont montré une meilleure efficacité du système NBI avec magnification que l'utilisation du NBI seul mais en Europe l'utilisation de la magnification est pratiquement nulle (20). Mais le NBI sans magnification montre aussi de bonnes performances diagnostiques (21). Ainsi, il a été décrit en NBI pour diagnostiquer la MI, une forme tubulo-villeuse cérébriforme avec un aspect de crêtes bleutées à la surface de la muqueuse visible en magnification donc peu utilisée en Europe (Figures 15 et 16). Uedo *et al.* (17) ont reporté que la présence de ces crêtes bleues, vues en NBI avec magnification, avait

une sensibilité, une spécificité et une précision de 89%, 93% et 91%, respectivement. Tahara *et al.*, (22) ont montré une sensibilité de l'aspect vilieux pour le diagnostic de MI de 95%.

Parmi les classifications, Kato *et al* (22) ont défini une triade diagnostique basée sur l'aspect des cryptes, l'aspect hétérogène et irrégulier du réseau vasculaire (figure 16). En 2012, une première classification basée sur l'analyse de la surface de la muqueuse gastrique permettait de diagnostiquer la MI, grâce à la chromoendoscopie, avec une précision de 85%. Cette classification comprend 3 stades:

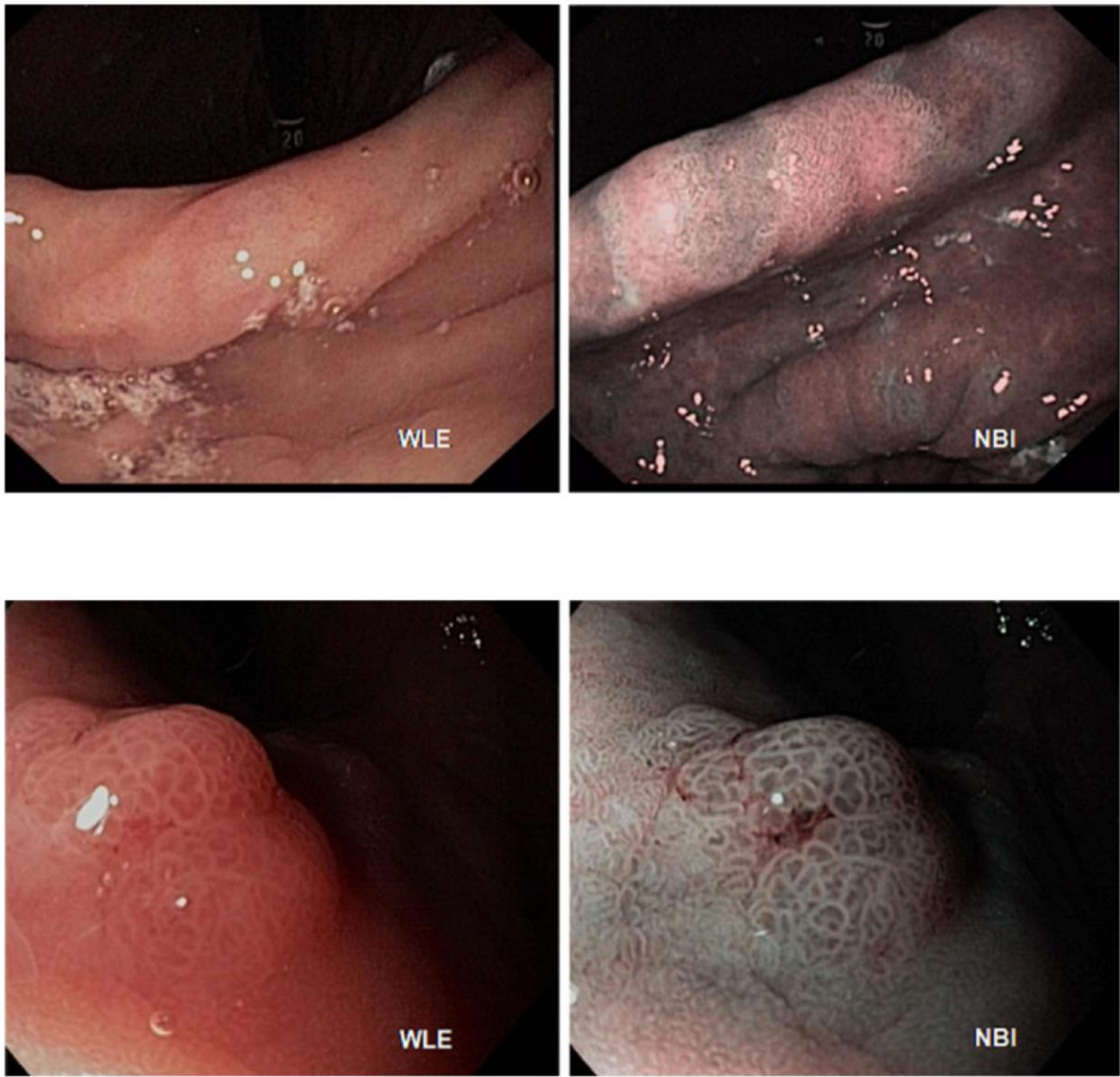
- le stade A avec des vaisseaux réguliers et des cryptes allongées pour l'antra ou arrondies pour le fundus (Figure 16) avec une sensibilité de 76% et spécificité de 95%.

- le stade B avec un aspect tubulo-vilieux de la muqueuse pour le diagnostic de MI (Figure 17 et 18) avec une sensibilité de 84% et spécificité de 98%

- le stade C avec un aspect irrégulier des vaisseaux et de la surface de la muqueuse gastrique pour la dysplasie de haut grade et cancer (Figure 17) avec une sensibilité de 84% et une spécificité de 98%.

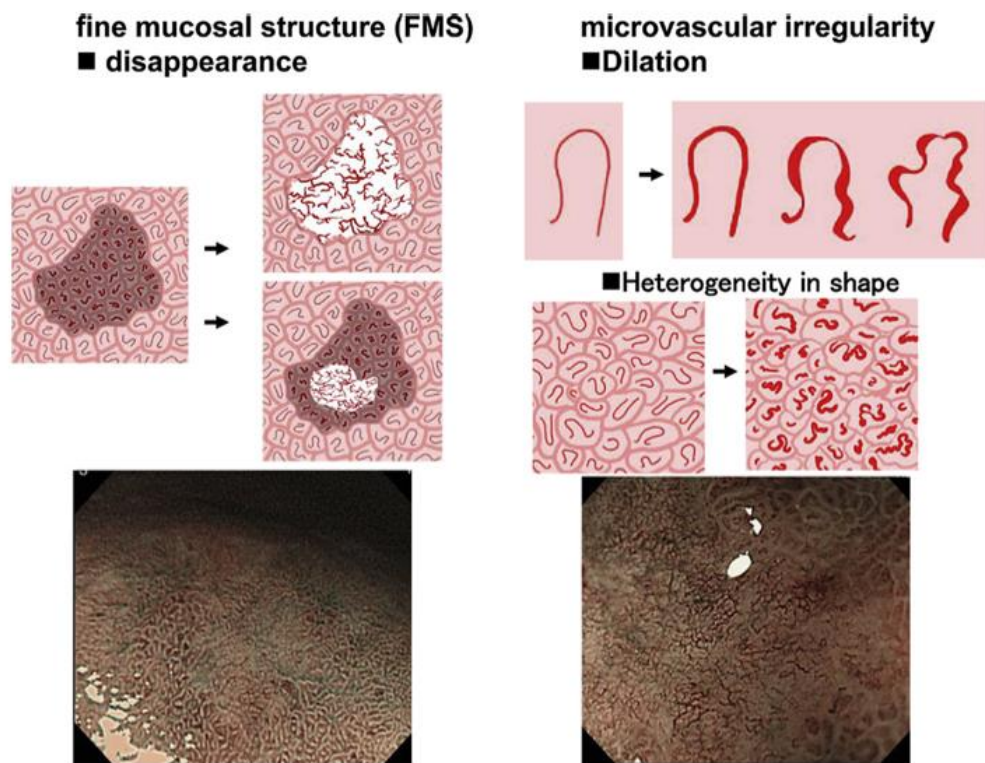
Une méta-analyse ayant inclue 14 études (24) soit 2171 patients, montrait une sensibilité et une spécificité du NBI avec magnification pour diagnostiquer les états pré-cancéreux gastriques de 86% et 96%, respectivement. Par contre, pour les lésions infra-centimétriques déprimées, ils obtenaient une moins bonne sensibilité (64% and 74%, respectivement). Ces résultats ont été confirmés par une autre méta-analyse, menée par Zhang *et al.* (25), ayant inclue 10 études avec au total 1724 patients et 2153 lésions pré-néoplasiques (la sensibilité et la spécificité étaient de 83% et 96%, respectivement). Par ailleurs, le NBI était une technique plus reproductible (15) que la LB.

Toutefois, une étude intéressante menée à partir de 236 lésions en DBG résequées a montré que dans 30% des cas il existe de la DHG et dans 3,8% des cas un cancer invasif (26). Ainsi, malgré de bonnes performances de détection, il existe des lacunes en terme de caractérisation.



**Figure 15 : Photo de métaplasie intestinale (*en haut*) et de dysplasie intestinale (*en bas*) au niveau de l'angulus, en endoscopie en lumière blanche (à gauche, WLE) et en NBI (à droite) (27)**





**Figure 16: Critères diagnostiques pour décrire les états pré-néoplasiques en NBI, selon Kato et al (23)**



**Figure 17 : Adénocarcinome gastrique aspect irrégulier des vaisseaux et de la muqueuse gastrique**

Dans une étude menée par Capelle *et al.* (27), sur 43 patients, le NBI montrait de meilleure performance diagnostique que la LB malgré que chez 5 patients seules les biopsies systématiques aient permis de découvrir de la MI et de la dysplasie. Ainsi, il est nécessaire d'augmenter les performances de ces techniques.

Malheureusement, ces techniques ne sont pas toujours utilisées en routine et nécessitent une formation des opérateurs à la lecture des images.

## IV- L'endomicroscopie confocale

### IV-1- Technique

L'endomicroscopie confocale (EMC) permet l'étude microscopique histologique de la muqueuse digestive (x1000) in vivo et en temps réel ce qui permet de cibler les biopsies. L'analyse du tissu sans prélèvement est appelée biopsie optique. Le but est de réaliser une véritable biopsie après analyse histologique in vivo. Cette technique a montré qu'elle permettait d'augmenter le rendement diagnostique des biopsies tout en diminuant le nombre de biopsies.

Cette technique repose sur l'éclairage, à l'aide d'un laser d'une longueur d'onde de 488nm, de la muqueuse préalablement imprégnée de fluorescéine injectée par voie intraveineuse. La microscopie confocale couplée à l'endoscopie ou endomicroscopie confocale, ne permet pas seulement une analyse morphologique du tissu mais aussi une analyse fonctionnelle de la perméabilité cellulaire.

Il existait 2 systèmes. Un premier système intégré dans l'endoscope (eEMC) (de *Pentax, Optiscan, Notting Hill, Australia*) qui n'est plus disponible et un second basé sur l'utilisation d'une sonde que l'on introduit dans le canal opérateur de l'endoscope (probe-based confocal laser endomicroscopy) (pEMC) (de *Cellvizio ; Mauna Kea technologies, Paris*). Le système Pentax n'est plus commercialisé. Ces 2 systèmes diffèrent dans la profondeur de pénétration et la taille du champ d'exploration mais présentent les mêmes performances diagnostiques avec une bonne corrélation avec l'histologie. L'avantage de la pEMC est l'acquisition plus rapide des images (12 frames/sec vs 0.8 to 1.6 frames/sec), permettant ainsi de voir des images, in vivo, du flux sanguin (28). Quoiqu'il en soit, les 2 systèmes présentent les mêmes performances diagnostiques.

L'EMC a été utilisée dans la recherche de dysplasie sur les muqueuses à risque telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (29), la muqueuse de Barrett (30), dans la différenciation des polypes néoplasiques et non néoplasiques du

colon (31), dans le diagnostic des colites microscopiques et des maladies coeliaques (32), dans le diagnostic des gastrites à Hp (33), dans l'exploration des voies biliaires et des kystes pancréatiques (34), avec à chaque fois de bons résultats diagnostiques.

#### **IV-2-limites de l'endomicroscopie confocale**

Il existe plusieurs limites à l'endomicroscopie confocale:

- coût : en effet cette technique est onéreuse
- temps : il s'agit d'une procédure longue.
- formation : peu d'endoscopistes sont formés à cette technique et peu de centre possède cet endoscope. De plus, l'opérateur doit être formé à l'anatomopathologie.
- difficultés d'analyse de large surface muqueuse. C'est pourquoi, il s'agit d'une technique de caractérisation et non de détection qu'il faut de préférence associer à la chromoendoscopie.

#### **IV-3- place de l'endomicroscopie confocale dans la détection des états précancéreux gastriques**

En 2008, Zhang *et al.* (35) ont été les premiers à classifier l'aspect des cryptes gastriques (« pit patterns » correspondant à l'architecture des cryptes). Ils ont ainsi décrit 7 aspects différents du « pit pattern » :

- type A (puits ronds) : muqueuse normale fundique,
- type B (puits raccourcis, discontinus, avec un aspect allongé) : gastrite fundique,
- type C (puits courts, continus avec un aspect de tige) : muqueuse normale antrale,
- type D (aspect de branches allongées et tortueuses) : gastrite antrale,
- type E gastrite chronique atrophique avec un nombre de puits dilatés diminué,
- type F (aspect pseudo-villeux avec des cellules caliciformes) définissant la métaplasie intestinale.
- type G1 (disparition des puits avec apparition des cellules atypiques diffuses) : dysplasie ou adénocarcinome peu différencié.

-type G2 (disparition des puits avec apparition des glandes atypiques) : adénome tubulaire différencié.

La sensibilité et sensibilité du type G pour la prédiction des cancers gastriques étaient de 90% et 99% dans cette étude.

Li Z *et al.* (36,37) en 2010 et en 2016 et Li W-B *et al.* (38) en 2011 ont permis d'identifier, grâce à leurs études, des critères diagnostiques, basées sur l'aspect des cryptes ou pit patterns, l'architecture des vaisseaux et la morphologie cellulaire, aidant à classifier les états pré-néoplasiques gastriques (Table 1, Figure 18) grâce à l'EMC. Ces critères ont ensuite été évalués dans leurs études et montraient de bonnes performances diagnostiques. En effet, les sensibilités et spécificités étaient de 77.8% et 81.8% pour diagnostiquer la dysplasie (36) ; de 88.9% et 99.3% pour diagnostiquer les dysplasies de haut grade et les adénocarcinome (38) et de 92.3% et 99.3% pour diagnostiquer la MI (37) . De plus, cette classification permet d'obtenir une reproductibilité inter et intra-observateur élevée ( $\kappa=0,7$ ) (37).

	Gland architecture	Cell morphology	Vessel architecture
<b>Normal architecture</b>	Regularly ranged glands, with round (fundic glands) and continuous short rod-like (pyloric glands) pits	Homogeneous epithelial cells with normal polarity	Honeycomb-like (gastric body) or coil-shaped (gastric antrum)
<b>Non-neoplastic lesion (not GIM, not GIN)</b>	Good polarity with elongated pits. Homogeneous in size and epithelial heights	Good cell polarity: regularly ranged epithelial cells, uniform in size and shape	Honeycomb-like or coil-shaped, no or mild increase in the capillaries number
<b>GIM</b>	Villous appearance	Large goblet cells: slender tall, and bright absorptive cells	Normal calibre, honeycomb like or coil-shaped
<b>GIN</b>	Impaired gland polarity: crowded glands with variable degrees of intraluminal folding, glandular budding and branching. Irregular in size and epithelial heights	Abnormal cell polarity: mild to severe irregularity of cellular arrangement. Hyperdense epithelial cells with increased stratification	Dilated and distorted appearance
<b>Cancer</b>	Loss of gland polarity: disorganised or destroyed	Loss of cell polarity: irregular and variable in size, disordered appearance	Increased calibre and irregular in size and shape

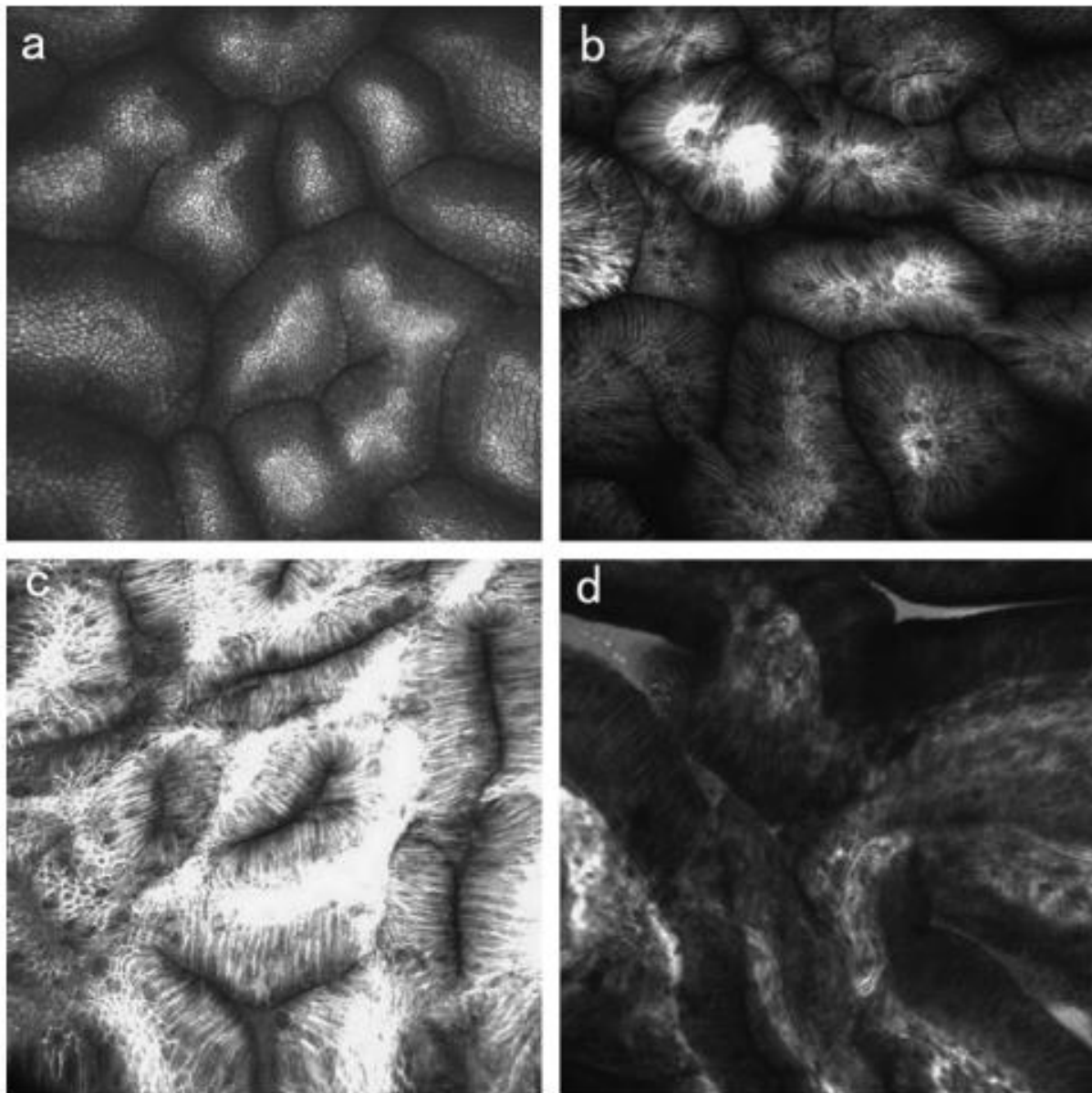
**Tableau 1** : Aspect en EMC des lésions gastriques de l'estomac en se basant sur l'architecture des glandes, des vaisseaux et la morphologie cellulaire (36).



Plusieurs méta-analyses, asiatiques (39–42) confirment un bon rendement diagnostique et une supériorité de l'EMC à la LB et au NBI pour diagnostiquer l'atrophie (39) la MI (39,40), la dysplasie (41,42) et les cancers gastriques (41). La sensibilité et la spécificité de l'endomicroscopie pour le diagnostic de dysplasie étaient de 0,81 et 0,98 respectivement et de 0,89 et 0,99 respectivement pour le diagnostic d'adénocarcinome (41). De plus, la sensibilité et spécificité de différencier les DBG et les DHG étaient de 0,82 et 0,95% respectivement, et elles étaient de 0,87 et 0,96 respectivement pour distinguer les adénocarcinomes différenciés. Les auteurs concluaient, alors, que l'EMC avait une haute sensibilité et spécificité pour le diagnostic de dysplasie gastrique et d'adénocarcinome et pouvait être une alternative aux autres méthodes endoscopiques actuelles.

Quelques études récentes ont comparées la chromoendoscopie avec l'EMC dans la détection des états pré-néoplasiques gastriques. Ainsi, Liu *et al.* (43) ont montré, dans une étude prospective sur 89 patients, que l'EMC avait une meilleure sensibilité ( $p=0,04$ ) spécificité ( $p=0,05$ ) et précision ( $p=0,002$ ) pour diagnostiquer les gastrites atrophiques, que le NBI et la chromoendoscopie avec coloration à l'indigo carmin, qui eux étaient équivalents. La sensibilité et la spécificité de l'EMC, dans cette étude, étaient pour l'atrophie de 86,8% et 91,9% respectivement et de 91,9% et 96,9% pour la métaplasie, respectivement. Cette étude montrait une bonne corrélation intra et inter-observateur. Une autre étude multicentrique (44) très récente ayant incluse 238 patients, concluait à une supériorité de la pEMC par rapport au FICE pour diagnostiquer les états pré-néoplasiques gastriques avec une sensibilité, spécificité, VPP et VPN de la pEMC de 87,5%, 98%, 87,5% et 98% respectivement pour la dysplasie et de 95%, 94,6%, 90,5% et 97,5% pour la MI, respectivement.





**Figure 18 : Images d'EMC après injection de Fluorescéine IV (38)**

*A- Muqueuse normale avec des glandes pyloriques.*

*B-Métaplasie intestinale avec des aspects de villosités et des cellules caliciformes.*

*C-Dysplasie intraépithéliale de bas grade: cellules noirs atypiques, avec variabilité des glandes, inégalités de l'épithélium et augmentation de la fuite de fluorescéine.*

*D-Dysplasie de haut grade: Anormalité des glandes avec cellules noirs atypiques, une polarité cellulaire désorganisée, une irrégularité dans la taille des cellules et microvaisseaux tortueux.*

Ainsi, l'EMC ne permet pas de remplacer l'analyse anatomopathologique mais pourrait permettre de mieux guider les biopsies. Dans ce sens, Li *et al.* (45) ont montré que l'EMC avec ses biopsies ciblées permettait un meilleur rendement diagnostique de la métaplasie intestinale (65,7%) que la LB avec ses biopsies systématiques (16% ;  $p < 0.001$ ) et que le nombre de biopsies nécessaires pour confirmer la métaplasie intestinale était alors diminué d'un tiers. De plus, Zuo *et al.* (44) montraient que les biopsies guidées par eCLE amélioreraient la détection des

lésions pré-néoplasiques gastriques, tout en diminuant le nombre de biopsies de 48,5% avec un temps de procédure identique. En effet, l'EMC guidée par FICE doublait le rendement diagnostique de 75.1% contre 31.5% avec le FICE seul. Ainsi, les auteurs concluaient que l'EMC en temps réel avec des biopsies ciblées permet une meilleure prise en charge de la surveillance endoscopique et du traitement ultérieur des patients présentant des lésions précancéreuses.

Mais l'EMC est une technique couteuse qui prend du temps et qui nécessite des opérateurs formés à cette technique.

Aussi, l'objectif de notre étude est de comparer la rentabilité diagnostique de l'endomicroscopie confocale par rapport à l'endoscopie standard en lumière blanche et la chromoendoscopie type NBI ou à l'indigo carmin, dans une population française ayant une gastrite chronique atrophique et donc à risque de développer des lésions pré-néoplasiques.

## BIBLIOGRAPHIE PREMIERE PARTIE

1. Kierszenbaum AL. Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique. De Boeck Supérieur; 2006. 648 p.
2. de Vries AC, van Grieken NCT, Looman CWN, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology*. 2008 Apr;134(4):945–52.
3. Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol*. 1996 Oct;20(10):1161–81.
4. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver*. 2008 Aug;40(8):650–8.
5. Atkins L, Benedict EB, Dreyfuss JR. Correlation of symptoms with gastroscopic findings, x-ray findings and gastroscopic biopsy in gastritis. *Gastroenterology*. 1957 Sep;33(3):385–8.
6. Konturek PC, Konturek SJ, Brzozowski T. Helicobacter pylori infection in gastric cancerogenesis. *J Physiol Pharmacol Off J Pol Physiol Soc*. 2009 Sep;60(3):3–21.
7. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ*. 2015 Jul 27;351:h3867.
8. Fox JG, Rogers AB, Whary MT, Ge Z, Ohtani M, Jones EK, et al. Accelerated progression of gastritis to dysplasia in the pyloric antrum of TFF2 -/- C57BL6 x Sv129 Helicobacter pylori-infected mice. *Am J Pathol*. 2007 Nov;171(5):1520–8.
9. Haenszel W, Correa P. Developments in the epidemiology of stomach cancer over the past decade. *Cancer Res*. 1975 Nov;35(11 Pt. 2):3452–9.
10. Peek RM, Blaser MJ. Helicobacter pylori and gastrointestinal tract adenocarcinomas. *Nat Rev Cancer*. 2002 Jan;2(1):28–37.
11. den Hoed CM, Holster IL, Capelle LG, de Vries AC, den Hartog B, Ter Borg F, et al. Follow-up of premalignant lesions in patients at risk for progression to gastric cancer. *Endoscopy*. 2013;45(4):249–56.
12. Barros R, Freund J-N, David L, Almeida R. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. *Trends Mol Med*. 2012 Sep;18(9):555–63.
13. Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ, et al. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2010 Jun;71(7):1150–8.
14. Lisette G. The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis.
15. Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSG), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*. 2012 Jan;44(1):74–94.
16. Binder-Foucard F, Rasamimanana Cerf N, Belot A, Bossard N. Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Etude à partir des registres des cancers du réseau Francim. Partie 1- Tumeurs solides. Institut de veille sanitaire. 2013;6p.
17. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with

- magnifying endoscopy. *Endoscopy*. 2006 Aug;38(8):819–24.
18. Panteris V, Nikolopoulou S, Lountou A, Triantafyllidis JK. Diagnostic capabilities of high-definition white light endoscopy for the diagnosis of gastric intestinal metaplasia and correlation with histologic and clinical data. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014 Jun;26(6):594–601.
  19. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016 Sep;31(9):1539–45.
  20. Lee JWJ, Lim LG, Yeoh KG. Advanced endoscopic imaging in gastric neoplasia and preneoplasia. *BMJ Open Gastroenterol*. 2017;4(1):e000105.
  21. Pimentel-Nunes P, Dinis-Ribeiro M, Soares JB, Marcos-Pinto R, Santos C, Rolanda C, et al. A multicenter validation of an endoscopic classification with narrow band imaging for gastric precancerous and cancerous lesions. *Endoscopy*. 2012 Mar;44(3):236–46.
  22. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Arisawa T, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc*. 2009 Aug;70(2):246–53.
  23. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Goda K, Toyoizumi H, Yoshimura N, et al. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc*. 2009 Nov;70(5):899–906.
  24. Hu Y-Y, Lian Q-W, Lin Z-H, Zhong J, Xue M, Wang L-J. Diagnostic performance of magnifying narrow-band imaging for early gastric cancer: A meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7884–94.
  25. Zhang Q, Wang F, Chen Z-Y, Wang Z, Zhi F-C, Liu S-D, et al. Comparison of the diagnostic efficacy of white light endoscopy and magnifying endoscopy with narrow band imaging for early gastric cancer: a meta-analysis. *Gastric Cancer Off J Int Gastric Cancer Assoc Jpn Gastric Cancer Assoc*. 2016 Apr;19(2):543–52.
  26. Cho S-J, Choi IJ, Kim CG, Lee JY, Kook M-C, Park S, et al. Risk of high-grade dysplasia or carcinoma in gastric biopsy-proven low-grade dysplasia: an analysis using the Vienna classification. *Endoscopy*. 2011 Jun;43(6):465–71.
  27. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, Steyerberg EW, Biermann K, van Dekken H, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci*. 2010 Dec;55(12):3442–8.
  28. Lee SK. Usefulness and Future Prospects of Confocal Laser Endomicroscopy for Gastric Premalignant and Malignant Lesions. *Clin Endosc*. 2015 Nov;48(6):511–5.
  29. Tontini GE, Vecchi M, Neurath MF, Neumann H. Advanced endoscopic imaging techniques in Crohn's disease. *J Crohns Colitis*. 2014 Apr;8(4):261–9.
  30. Choi K-S, Jung H-Y. Confocal Laser Endomicroscopy and Molecular Imaging in Barrett Esophagus and Stomach. *Clin Endosc*. 2014 Jan;47(1):23–30.
  31. Buchner AM, Shahid MW, Heckman MG, Krishna M, Ghabril M, Hasan M, et al. Comparison of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy With Virtual Chromoendoscopy for Classification of Colon Polyps. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):834–42.
  32. Günther U, Daum S, Heller F, Schumann M, Loddenkemper C, Grünbaum M, et al. Diagnostic value of confocal endomicroscopy in celiac disease. *Endoscopy*. 2010 Mar;42(3):197–202.
  33. Wang P, Ji R, Yu T, Zuo X-L, Zhou C-J, Li C-Q, et al. Classification of histological severity of *Helicobacter pylori*-associated gastritis by confocal laser endomicroscopy. *World J Gastroenterol*. 2010 Nov 7;16(41):5203–10.
  34. Balderramo D. Probe-based confocal laser endomicroscopy contribution in the evaluation of indeterminate biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov;82(5):970.

35. Zhang J-N, Li Y-Q, Zhao Y-A, Yu T, Zhang J-P, Guo Y-T, et al. Classification of gastric pit patterns by confocal endomicroscopy. *Gastrointest Endosc.* 2008 May;67(6):843–53.
36. Li Z, Yu T, Zuo X-L, Gu X-M, Zhou C-J, Ji R, et al. Confocal laser endomicroscopy for in vivo diagnosis of gastric intraepithelial neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc.* 2010 Dec;72(6):1146–53.
37. Li Z, Zuo X-L, Li C-Q, Liu Z-Y, Ji R, Liu J, et al. New Classification of Gastric Pit Patterns and Vessel Architecture Using Probe-based Confocal Laser Endomicroscopy. *J Clin Gastroenterol.* 2016 Jan;50(1):23–32.
38. Li W-B, Zuo X-L, Li C-Q, Zuo F, Gu X-M, Yu T, et al. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut.* 2011 Mar;60(3):299–306.
39. Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, et al. Diagnostic performance of the confocal laser endomicroscopy of atrophy and gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *J Dig Dis.* 2017 Mar 25;
40. He X-K, Liu D, Sun L-M. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016 Sep 5;16:109.
41. Qian W, Bai T, Wang H, Zhang L, Song J, Hou XH. Meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of gastric neoplasia and adenocarcinoma. *J Dig Dis.* 2016 Apr 29;
42. Zhang H-P, Yang S, Chen W-H, Hu T-T, Lin J. The diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric cancer and precancerous lesions among Asian population: a system review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol.* 2017 Apr;52(4):382–8.
43. Liu T, Zheng H, Gong W, Chen C, Jiang B. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;49(5):379–86.
44. Zuo X-L, Li Z, Li C-Q, Zheng Y-Y, Xu L-D, Chen J, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2017 Jul 28;
45. Li Z, Zuo X-L, Yu T, Gu X-M, Zhou C-J, Li C-Q, et al. Confocal laser endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia: a randomized controlled trial. *Endoscopy.* 2014 Apr;46(4):282–90.
46. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
47. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 21;12(3):354–62.
48. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jun;95(6):1431–8.
49. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A Community-Based, Case-Control Study Evaluating Mortality Reduction from Gastric Cancer by Endoscopic Screening in Japan. *PLoS ONE [Internet].* 2013 [cited 2017 May 23];8(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC3827316/>
50. Rey JF, Lambert R, ESGE Quality Assurance Committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy. *Endoscopy.* 2001 Oct;33(10):901–3.
51. Kakeji Y, Yamaguchi S, Yoshida D, Tanoue K, Ueda M, Masunari A, et al. Development and assessment of morphologic criteria for diagnosing gastric cancer using confocal endomicroscopy: an ex vivo and in vivo study. *Endoscopy.* 2006

Sep;38(9):886–90.

52. Hurlstone DP, Baraza W, Brown S, Thomson M, Tiffin N, Cross SS. In vivo real-time confocal laser scanning endoscopic colonoscopy for the detection and characterization of colorectal neoplasia. *Br J Surg*. 2008 May 1;95(5):636–45.
53. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett’s esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. 2014 Feb;79(2):211–21.
54. Benjamin T, Shakya S, Thota PN. Feasibility of volumetric laser endomicroscopy in Barrett’s esophagus with dysplasia and in post-ablation surveillance. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2016 Sep;25(3):407–8.
55. Gong S, Xue H-B, Ge Z-Z, Dai J, Li X-B, Zhao Y-J, et al. Value of Magnifying Endoscopy With Narrow-Band Imaging and Confocal Laser Endomicroscopy in Detecting Gastric Cancerous Lesions. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 May 28];94(44). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4915898/>
56. Obuchowski NA. On the comparison of correlated proportions for clustered data. *Stat Med*. 1998 Jul 15;17(13):1495–507.
57. Guo Y-T, Li Y-Q, Yu T, Zhang T-G, Zhang J-N, Liu H, et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy*. 2008 Jul;40(7):547–53.
58. Lim LG, Yeoh KG, Srivastava S, Chan YH, Teh M, Ho KY. Comparison of probe-based confocal endomicroscopy with virtual chromoendoscopy and white-light endoscopy for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *Surg Endosc*. 2013 Dec;27(12):4649–55.
59. Xirouchakis E, Laoudi F, Tsartsali L, Spiliadi C, Georgopoulos SD. Screening for gastric premalignant lesions with narrow band imaging, white light and updated Sydney protocol or both? *Dig Dis Sci*. 2013 Apr;58(4):1084–90.
60. Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, Kawano S, Inoue M, Tsuzuki T, et al. Novel Chromoendoscopic Method Using an Acetic Acid–Indigocarmine Mixture for Diagnostic Accuracy in Delineating the Margin of Early Gastric Cancers. *Dig Endosc*. 2009 Jan 1;21(1):14–9.

**Deuxième partie:**

**Article original**

## I-Introduction

Gastric cancer (GC) is considered as the fourth most common cancer but the second leading cause of cancer death (1). The diagnosis of GC at an early stage is important because the probability of cure is higher, with a reported 5-year survival rate of more than 90% against 20% in advanced stages (2)-

It is well-known that the pathogenesis of GC is a multi-step and sequential process beginning with chronic atrophic gastritis (CAG), going through intestinal metaplasia (GIM), gastric intraepithelial neoplasia (GIN) with low grade (LGD) and high grade dysplasia (HGD) and finally developing in adenocarcinoma (3) (4,5). Large observational cohort studies have shown that approximately 1 among 39 patients with intestinal metaplasia and 1 among 19 patients with dysplasia would progress to gastric cancer within 20 years (6). It has been shown that endoscopic screening reduces the gastric cancer mortality (7). For these reasons, endoscopic screening with systematic biopsies is recommended according to Sydney protocol (8). However, the conventional white light endoscopy (WLE) presents low performances in atrophy and preneoplastic diagnosis (9). For this reason, improved endoscopic techniques such as chromoendoscopy (color enhancement with carmin indigo (CI) or electronic chromoendoscopy (Narrow-band imaging (NBI)) for Olympus, BLI or FICE for FUJI have been developed with improved detection and diagnosis of GIM and GIN (10).

Among others technic, confocal laser endomicroscopy (CLE) is a new endoscopic technic, which enable us to perform an in vivo histological diagnosis during endoscopy. There are 2 systems: the Maunakea system (pCLE) based on a single probe introduced into the endoscopic channel and the Pentax system (eCLE), in which the system is incorporated into the endoscope but is not yet available. The 2 systems present the same performances with a high correlation with the histology (11) with a high negative predictive value (NPV) that increases the diagnostic rate of the biopsies (12–17). Diagnostic criteria have been developed with high sensitivity and specificity (18). Four meta-analysis (10,18–20) have shown a high sensitivity and specificity in GIM and GIN diagnosis(21). However, there are few studies which have compared CLE with others technics as chromoendoscopy. Recently, Liu *et al.*, has reported a higher sensitivity, specificity and accuracy of CLE than NBI and CI in atrophic gastritis diagnosis (9). In the same period, Gong S *et al.* have demonstrated that CLE was not superior to magnification with NBI in cancer diagnosis in patients with suspected gastric superficial cancerous lesions (22). Recently, Zuo *et al.* have



shown in a multicenter randomized controlled trial that pCLE increases the diagnostic yield of FICE (Flexible Spectral Imaging Colour Enhancement), in preneoplastic lesions(23).

The aims of the present study are to assess and to compare the sensitivity, specificity, and accuracy of CLE, NBI, CI and WLE in precancerous lesions diagnosis in patients with chronic atrophic gastritis.

## II. Materials and Methods

### 1-Patients

In a retrospective study from 2009 to 2017, in 2 centers in France (Lyon and Tours), patients with a chronic atrophic gastritis (CAG) who had conventional white light endoscopy (WLE), chromoendoscopy (CE) with carmin indigo (CI) and/or narrow band imaging (NBI) and confocal laser endomicroscopy (CLE) have been included. The endoscopic diagnosis was compared to the final histological diagnosis. The diagnosis of CAG has been confirmed by histology. The patients' characteristics (age, sex, infection of *Helicobacter pylori*, personal history of preneoplastic lesions) have been listed and compared for patients who have been screened with each technique (WLE/NBI/CI/ECL).

### 2- Endoscopic procedure

All procedures have been performed under sedation by a single endoscopist (DM) who was trained in image-enhanced endoscopy and confocal laser endomicroscopy. Some patients had only 2 or 3 techniques and the others the 4 techniques (Table 1). However, the number of used techniques, the procedure started with white light endoscopy (WLE), NBI (*GIF-FQ260Z Evis Lucera Gastrointestinal Videoscope: Olympus, Tokyo, Japan*) then chromoendoscopy with carmin indigo (CI, 0.2%) and at the end with confocal laser endomicroscopy (CLE) after fluorescein sodium 10% intravenous injection (5mL; *Pharmalab, NSW, Australia*). From 2009 to 2014, the system Pentax (*PENTAX France LifeCare S.A.S : Pentax ISC 1000*) has been used and then Maunakea system (*Gastroflex; Mauna Kea Technologies*). In all cases, CLE images have been interpreted in real-time and performed on the lesions detected by chromoendoscopy. In absence of lesions, CLE examination has been performed on macroscopic normal areas that would be biopsied as systematic biopsies according to our protocol.

During the examination with each technique, the endoscopist had to localize the lesion in the stomach (antrum, incisura and fundus) and describe the lesions according to Paris classification. We distinguished the supracentimeter from the infracentimeter lesions without any detail of the size. Diffuse atrophy or metaplasia is defined by at least 2 localizations (from antrum to fundus). Multifocal dysplasia is defined by at least 2 localizations in the same or different areas.

At the end of the examination, forceps biopsies were obtained from all the lesions recorded as targeted biopsies. After targeted biopsies, systematic biopsies have been performed in macroscopic normal areas (4 biopsies in the antrum, 2 in the incisura angula and 4 in the fundus).

### **3-Histopathology**

All biopsies have been interpreted by a single pathologist in each center with the data of the endoscopic examination. Gastric biopsy specimens were fixed in 10% neutral buffered formalin, processed, embedded in paraffin, and cut in 4 microns section. Slides from each specimen were stained with haematoxylin and eosin for routine histopathologic examination.

### **4-Statistical Analysis**

Accuracy, sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and negative predictive value (NPV) were estimated for each technic (WLE, NBI, CI, CLE) along with 95% confidence intervals. Chi2 test for clustered data has been used to compare accuracy, sensitivity, specificity, PPV and NPV between CLE with others technics, and Pearson's Chi-squared test has been used to compare patient's characteristics, along with exact binomial 95% confidence intervals and histopathology considered as the "gold standard" (24). A 2-tailed p value < 0,05 was considered statistically significant. Cohen Kappa (k) has been used to represent agreement between WLE-NBI-CE/ CLE and histopathology, with value of 0,01 to 0,2 indicating poor agreement, 0,21 to 0,4 fair, 0,41 to 0,6 moderate, 0,61 to 0,80 substantial, and 0,81 to 1 almost perfect agreement, respectively. Statistical analyses were performed by using SPSS 13.0 (SPSS, Chicago, IL) for Windows and for Mac.

### III-Results

#### 1-Patients characteristics

From 2009 to 2017, a total of 64 patients (38 males, 59%) with a chronic atrophic gastritis were included. The mean age of the patients was  $64.6 \pm 12$  years (range from 32 to 80 years). A *Helicobacter Pylori* infection was present in 14 patients (21.9 %). Forty-two (65.6 %) and 19 patients (29.4%) have a personal history of GIM and GIN, respectively. Among the 19 patients, 2 patients presented high-grade dysplasia (HGD), which was present in the previous endoscopy (within 3 months before the inclusion): for one patient, HGD was located in a lesion and the other one HGD has been detected in systematic biopsies.

Forty-seven patients (73.4%) have had a CI examination, 42 patients (65.6%) a NBI and 48 patients (75%) a CLE examination, respectively. Eighteen patients (28.1%) have had the 4 endoscopic technics; 26 (40.6%) have had 3 technics CLE, WLE and chromoendoscopy (11 with NBI and 15 with CI); 11 (17.2%) patients have had 3 technics without CLE (WLE, NBI and CI), 9 (14.1%) have had 2 endoscopic technics (4 with WLE and EMC, 2 with WLE and NBI; 3 with WLE and CI) (Table 1). We compared the epidemiologic and histopathological characteristics between the 4 groups (WLE, NBI, CI and CLE) and we found no difference (Table 2). None of the patients had endoscopic complications.

#### 2-Diagnostic yield

A total of 820 sites have been biopsied (Table 3) with a mean number of biopsies per patient of  $12.8 \pm 2.3$  (range 3 to 19). Among them, 184 lesions (22.4%), with a mean number of  $2.9 \pm 1.3$  lesions per patient (range 0 to 6), have been detected: 25 atrophic gastritis and 159 pre-neoplastic lesions. These pre-neoplastic lesions were detected with WLE in 51 cases (32.1%), with CI in 87 cases (54.7%), with NBI in 92 cases (57.8%) and with ECL in 99 cases (62.3%). There were significantly more lesions detected by CI, NBI than WLE ( $p=0.0003$ ) (table 3).

### ***Targeted biopsies***

Among the 159 pre-neoplastic lesions, there were 98 (61.6%) intestinal metaplasia and 61 (32.6%) dysplasia (53 LGD (33.3%) and 8 HGD (4.3%). Thereby, there were 159 pre-neoplastic lesions (GIM or GIN). There were significantly more GIM detected by NBI (n=58), CI (n=51) than WLE (n=26) (p=0.009). There were numerically but not significantly more GIN detected by NBI (n=34), CI (n=36) than WLE (n=25) (p=0.3) (Table 3).

There were no statistically more GIM detected by CLE than by chromoendoscopy (p=0.7). There were numerically but not significantly more GIN detected by CLE (n=38) than with WLE (n=25), NBI (n=34), and CI (n=36) (p=0.2) (Table 3).

We observed more pre-neoplastic lesions in the antrum (119, 64.7%) than in the fundus (51, 27.7%,  $p < 0.0001$ ) or than in the incisura angula (14, 7.7 %,  $p < 0.0001$ ) (Figure 6), as well for GIM as GIN (Figure 5). According to Paris classification, dysplastic lesions were predominantly plane 0-IIa (n=49/61, 80.3%,  $p < 0.0001$ ) and we noticed 5 lesions I and 3 lesions IIb. Their size was mostly infra-centimetric (n=53,  $p < 0.0001$ ).

### ***Systematic biopsies***

Six hundred and thirty-six systematic biopsies have been performed with an average number of systematic biopsies per patient of  $9.9 \pm 0.4$  (range 5 to 18). On systematic biopsies, 161 pre-neoplastic lesions (25 %) have been diagnosed: 126 MI (20 %) and 35 LGD (5%) (Table 3).

### ***Per patient assessment***

Chronic atrophic gastritis has been confirmed histologically in all the patients. Forty-nine patients (76.6%) presented pre-neoplastic lesions: 48 (75%) patients with GIM, 25 (39%) patients with LGD and 4 (6.3%) with HGD. These lesions have been

detected significantly more often with chromoendoscopy (29 patients for CI and 28 patients for NBI) than with CLE (n=15 patients) ( $p=0.008$ ). Even if there 's not significantly more neoplastic detected by EMC, this technic has allowed to detect pre-neoplastic lesions in 6 and 3 patients more than CI and NBI, respectively.

There were significantly more patients with GIM detected with chromoendoscopy (n=18/30 patients for IC and n=19/27 patients for NBI) than with WLE (n=8/48 patients) ( $p=0.004$ ). More than 3 patients who presented IM have been detected only by EMC. There were numerically more patients with GIN (n=29) detected with chromoendoscopy (n=11/20 patients for IC and n=9/17 patients for NBI) than with CLE (n=6/29 patients) ( $p=0.06$  and  $0.1$  respectively). More than 2 patients who presented IM have been detected only by EMC.

All the patients presented neoplasia on systematic biopsies presented dysplastic lesions.

Fifty-two patients (81.2%) presented diffuse atrophy, 22 (34.4%) diffuse GIM and 17 (26.6%) multifocal dysplasia located mainly in the antrum (100% cases for diffuse atrophy and diffuse GIM and 82.4% cases for multifocal dysplasia). Among 52 patients with diffuse atrophy, we noticed 43 (82.7%) patients with GIM, 27 (51.9%) patients with GIN (4 patients with HGD), 16 (30.8%) patients with multifocal dysplasia. Thereby, there is no statistical difference on patient's characteristics (age, sex) between patients with or without diffuse atrophy (Table 4). Moreover, patients with diffuse metaplasia presented statistically more dysplasia ( $p=0.01$ )

#### **4- Diagnostic characteristics of endoscopic modalities for detecting and characterising preneoplastic lesions (Table 5)**

##### ***WLE examination***

A total of 51 (27.7% of targeted biopsies) preneoplastic lesions have been detected by WLE in 15 patients (23.4%): 8 patients with GIM, 6 patients with GIN and GIM and 1 patient with only GIN.

The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of WLE in preneoplastic lesions detection were 29.4% (95% IC (%): 17.5-43.8); 85.7% (95% IC (%): 57.2-98.2); 88.2% (95% IC (%): 63.6-98.5); 25% (95% IC (%): 13.64-39.60); and 41.5% (95% IC (%): 29.6-53.4) respectively.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of WLE in GIM diagnostic were 31% (95%CI: 18.7-46.3), 81% (95%CI: 54.4-96), 83.3% (95%CI: 58.6-96.4), 28.3% (95%CI: 16-43.5) and 43.8% (95%CI: 27.8-60), respectively.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of WLE in GIN diagnostic were 27.6% (95%CI: 12.7-47.2), 91.4% (95%CI: 76.9-98.2), 72.7% (95%CI: 39-94), 60.4% (95%CI: 46-73.6) and 62.5% (95%CI: 43.6-81.4), respectively.

### *Chromoendoscopy with carmin indigo examination*

Chromoendoscopy with CI has been performed in 47 patients. A total of 92 (50% of targeted biopsies) lesions have been detected with CI in 29 patients (61.7%): 18 patients with GIM, 10 patients with GIM and GIN and 1 patient with only GIN. CI permitted macroscopic diagnosis of 36 lesions (25 GIM and 11 LGD) not seen with WLE in 28 patients (either on 59.7% patients).

The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of CI in preneoplastic lesions detection were 85.7% (95% IC (%): 69.7-95.2); 53.9% (95% IC (%): 25.13-80.8); 83.33% (95% IC (%): 67.2-93.6); 58.3% (95% IC (%): 27.7-84.8); and 77.1% (95% IC (%): 60.9-93.2), respectively. The data showed moderate agreement between CI and histopathology with  $\kappa$  value of 0.44.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of CI in GIM diagnostic were 79.3% (95%CI: 60.3-92), 66.7% (95%CI: 41-86.7), 79.3% (95%CI: 60.3-92), 66.7% (95%CI: 41-86.7) and 74.5% (95%CI: 57.6-92.4), respectively. The agreements between CI and histopathology for characterising GIM were moderate with  $\kappa$  value of 0.47.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of CI in GIN diagnostic were 52.6% (95%CI: 28.9-75.6), 88.9% (95%CI: 70.8-97.7), 76.9% (95%CI: 42.6-95), 72.7% (95%CI: 54.5-86.7) and 72.3% (95%CI: 57.8-86.7), respectively. The agreements between CI and histopathology for characterising GIN were moderate with  $\kappa$  value of 0.46.



## **NBI examination**

NBI has been performed in 42 patients. A total of 92 (50% of targeted biopsies) lesions have been detected by NBI in 28 (66.6%) patients: 19 patients with GIM, and 9 patients with GIM and GIN. NBI permitted macroscopic diagnosis of 41 lesions not seen with WLE in 24 patients (either in 57.1% patients): 32 GIM and 9 LGD.

The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of NBI for preneoplastic lesions detection were 90.6% (95% IC (%): 75-98); 45.5% (95% IC (%): 16.8-76.6); 82,9% (95% IC (%): 66.4-93.4); 62.5% (95% IC (%): 24.5-91.5); and 79% (95% IC (%): 62.6-95.6) respectively. The data showed moderate agreement between NBI and histopathology with  $\kappa$  value of 0.44 each.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of NBI in GIM diagnostic were 77.8% (95%CI: 57.8-91.4), 64.3% (95%CI: 35.14-87.24), 80.8% (95%CI: 60.7-93.5), 60% (95%CI: 32.3-83.7) and 71.4% (95%CI: 59.3-88.5), respectively. The agreements between NBI and histopathology for characterising GIM were moderate with  $\kappa$  value of 0.42.

The sensibility, specificity, PPV, NPV and accuracy of NBI in GIN diagnostic were 52.9% (95%CI: 27.8-77), 88% (95%CI: 68.9-97.5), 75% (95%CI: 42.8-94.5), 73.3% (95%CI: 54.1-87.8) and 73.8% (95%CI: 54.7-89.5), respectively. The agreements between NBI and histopathology for characterising GIN were fair with  $\kappa$  value of 0.39.

## **CLE examination (Table 6)**

CLE has been performed in 48 patients. A total of 160-targeted biopsies were analysed from 480 different sites with an average of 3.27 per patient (95% IC: 2.77-3.76). CLE was performed on 144 lesions already seen with others endoscopic modalities in 36 patients and on macroscopic normal areas on 12 patients. On these 12 patients, CLE diagnosed 9 lesions not seen with other methods in 3 patients (42.9%): one patient had diffuse GIM and multifocal GIN, one patient had GIM and GIN and one patient had GIM.

CLE permitted diagnosis of 48 lesions in 33 patients not seen with WLE (either in 67.3% patients)(35 GIM, 13 GIN), 10 lesions not seen with CI in 6 patients (either

in 18.2%) (5 GIM, 5 GIN) and 3 lesions not seen with NBI in 3 patients (2 GIM and one GIN). All GIN lesions only detected by CLE were LGD. CLE diagnosed 38 GIN in 26 patients and 61 GIM in 12 patients.

On the 160-targeted biopsies, 99 (61.9%) confirmed preneoplastic lesions in 38 patients: 12 patients with GIM, 26 patients with GIM and GIN (Table 9). The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of CLE for preneoplastic lesions detection were 100% (95% IC (%): 90.8-100); 60% (95% IC (%): 26.2-87.8); 90.5% (95% IC (%): 77.4-97.3); 100% (95% IC (%): 54-100) and 91.7 % (95% CI (%): 62.9-100), respectively. The agreements between CLE and histopathology were substantial with  $\kappa$  value of 0.69.

The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of CLE for GIM detection were 100% (95%CI (%): 90.8-100), 44.4% (95%CI (%): 13.7-78.8), 88.4% (95%CI (%): 74.9-96.1), 100% (95%CI (%): 39.8-100), and 89.4% (95%CI (%): 80.4-98.4), respectively. The agreements between NBI and histopathology for characterising GIM were moderate with  $\kappa$  value of 0.57.

The sensibility, specificity, PPV and NPV and accuracy of CLE for GIN detection were 96.3% (95%CI (%): 81-100), 80% (95%CI (%): 56.3-94.3), 86.7% (95%CI (%): 69.3-96.2), 94.1% (95%CI (%): 71.3-1) and 89.4% (95%CI (%): 74.6-1), respectively.

### **5-The performances values of endoscopic modalities**

The sensitivity of pre-neoplastic lesions diagnosis of chromoendoscopy was significantly higher than WLE, as well NBI as CI chromoendoscopy ( $p=0.004$  and  $0.005$ , respectively (Table 6). The accuracy of pre-neoplastic lesions diagnosis of NBI and CI seems to be higher than WLE ( $p=0.053$  and  $p=0.06$  respectively). In the same way, the sensibility of GIM's detection of chromoendoscopy was significantly higher than WLE, as well NBI as CI chromoendoscopy ( $p=0.02$  and  $0.01$ , respectively). There were no significant difference for GIN's detection between chromoendoscopy and WLE ( $p = 0.2$  and  $0.25$  respectively). Interestingly, CI and NBI presented the same performances.

The sensitivity, specificity, PPV, NPV and accuracy of real time CLE in preneoplastic lesions detection were numerically but not statically significantly better than that of CE and NBI (Table 6).

## IV-Discussion

Chronic atrophic gastritis is a major risk factor of adenocarcinoma, going through GIM and GIN (4,5). The current guideline on the management of gastric premalignant lesions recommends the use of chromoendoscopy in gastric screening (8) with a higher sensitivity for GIM and GIN than WLE (8,10,25–27). Nevertheless, some studies have shown that despite the use of CE, preneoplastic lesions can be detected on systematic biopsies (4,18,25). By increasing the diagnostic yield of biopsies, CLE is interesting in this indication. But, CLE is time consuming and expensive that is why its performances have to be compared with chromoendoscopy.

In 2011, Li *et al.* (21) determined the feasibility of CLE for identification and grading dysplasia. CLE diagnosis had a higher sensitivity (88,9%), specificity (99,3%) and accuracy (98,8%) for the diagnosis of gastric superficial cancer/HGD lesions compared with white light endoscopy. Liu *et al.* (9) compared NBI and CLE for the diagnosis of atrophic gastritis and Gong S *et al.* (22) have compared CLE and NBI to distinguish gastric cancerous from non cancerous lesions. The sensitivity of CLE for diagnosing GIM in our study appeared the same than reported in the literature (28,29) but the specificity and accuracy were lower. The difference can be explained because of the CLE used. In our study, 59 patients had an exam with eCLE (*Pentax system*) and 5 with pCLE (*Maunakea system*). In the 2 systems, the sensibility for detecting preneoplastic lesions was 100% but the specificity appeared higher with pCLE since the specificity was 100% with Pentax system and 59% with Maunakea system. We didn't compare those 2 systems because of limitations by the lack of patients with pCLE system.

The sensibility and accuracy to distinguish GIM and GIN were lower with CI and NBI than with CLE, but the difference was not statistically significant. CLE permitted diagnosis of 10 lesions not seen with IC in 6 patients (18.2%) (5 GIM, 5 GIN) and 3 lesions not seen with NBI in 3 patients (2 GIM and one GIN). In the same way, Gong *et al.* (22) reported a numerically but not statistically significantly higher accuracy of CLE compared to ME-NBI (81.3% vs 73.3%,  $p=0.46$ ) for discriminating gastric cancerous from non cancerous lesions.

We found the same performances in pre-neoplastic diagnosis for CI chromoendoscopy and NBI that. However the sensitivity of chromoendoscopy in GIM and GIN in our study is near of the data reported in literature (27,30,31) whereas the specificity is clearly lower than the reported data (67% vs 93%) (31). This difference can be explained by the use of magnification.

However, there is no comparable data available for the role CLE in diagnosing GIM and GIN compared with WLE and chromoendoscopy in a population of CAG and no comparable data in Europe and only few studies comparing targeted and systematic biopsies.

Among those dysplasia, lesions were predominantly plane (0-IIa) regarding Paris classification and infracentimeters. Because of the plane characteristics, the diagnostic can be difficult. We showed that targeted biopsies with chromoendoscopy or CLE had a better accuracy and sensitivity than WLE with systematic biopsies. Indeed, we diagnosed GIM and GIN not seen with WLE and systematic biopsies thanks to CI in 28 (59.6% patients with CI and WLE) patients (21 patients with GIM and 7 patients with GIN), thanks to NBI in 24 (57.1% with WLE and NBI) patients (15 patients with GIM and 9 patients with GIN), and thanks to CLE in 33 (68.8% with WLE and CLE) patients (19 patients with GIM and 14 patients with GIN). In the same way, Li et al(21) reported more plane lesion and showed that CLE had significantly validity than WLE for those diagnosis. However, in our study, systematic biopsies have made it possible to diagnose 126 GIM (19.8% of systematic biopsies), 35 LGD (5.5% of systematic biopsies) in 30 patients not seen macroscopically, probably because of those plane, or diffuse lesions. But on the patient's scale, none patients would have had a false negative diagnosis with the targeted biopsies alone. Recently, Zuo et al. (23) showed that pCLE and targeted biopsies after chromoendoscopy with FICE improved the diagnostic yield for the detection of GIM, GIN, and EGC, and only required about half the number of biopsies compared with FICE with standard biopsies, in a population with antecedent of Hp infection, atrophic gastritis or EGC. In this last study, 45.7% and 4.5% systematic biopsies revealed to be GIM and GIN. In the same way, Xirouchakis et al. (32) showed in their study that WLE with systematic biopsies diagnosed 11/119 (1%) patients with atrophy lesions and 1/119 (0.8%) patient with GIM not diagnosed with NBI and targeted biopsies, in a non high-risk population. Thus, by adding chromoendoscopy or CLE and targeted biopsies to the WLE examination with systematic biopsies, the percentage of patients diagnosed with preneoplastic lesions increased with a low added median procedure time. Thus, even if targeted biopsies had better performance characteristics than systematic biopsies, it cannot completely replace and postpone systematic biopsies but we can consider, with those data, to decrease the biopsies number, as suggested by the study of Zuo *et al* (23).

There are limitations to the current study. Firstly, because the same endoscopist performed all the examinations, the characterization by CLE could be biased by the CE examination. Secondly, our study is a retrospective study. Thirdly, the lack of significance could be due to a low number of patients.

In summary, we have not shown significant higher performances of CLE in pre-neoplastic lesion, whereas the chromoendoscopy is more efficient than WLE and has to be recommended. However, we need more experience and learning in CE. Even if chromoendoscopy and CLE with targeted biopsies provided a greater diagnostic yield than WLE with standardized biopsies, it cannot completely replace systematic biopsies, especially for Hp diagnosis. We need more prospective study to confirm the place of CLE in CAG screening.

## BIBLIOGRAPHIE 2<sup>ème</sup> partie

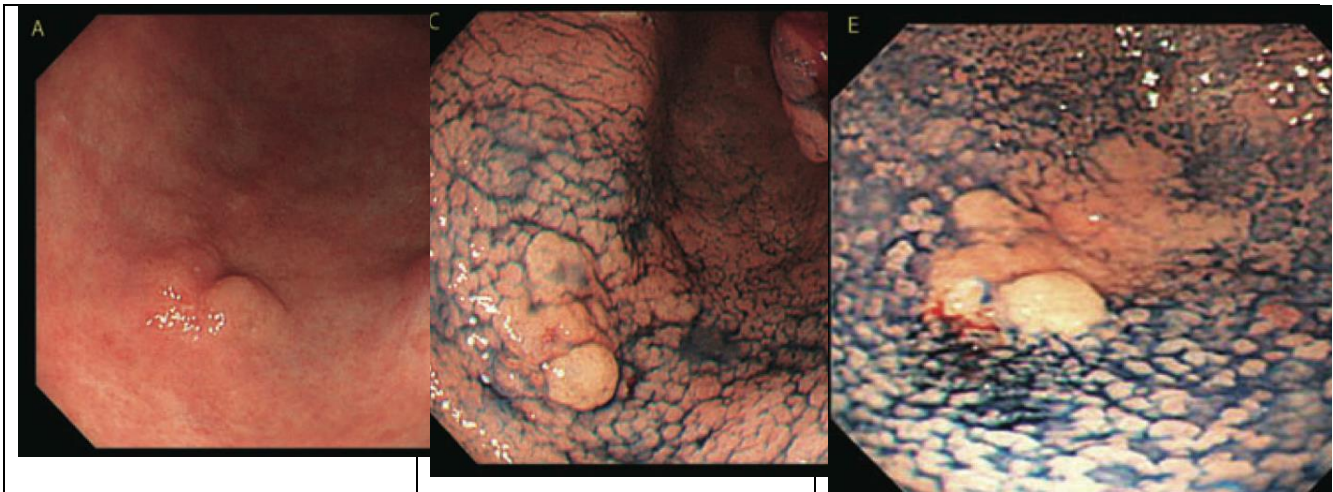
1. Murray CJL, Vos T, Lozano R, Naghavi M, Flaxman AD, Michaud C, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl.* 2012 Dec 15;380(9859):2197–223.
2. Crew KD, Neugut AI. Epidemiology of gastric cancer. *World J Gastroenterol.* 2006 Jan 21;12(3):354–62.
3. Barros R, Freund J-N, David L, Almeida R. Gastric intestinal metaplasia revisited: function and regulation of CDX2. *Trends Mol Med.* 2012 Sep;18(9):555–63.
4. Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol.* 2000 Jun;95(6):1431–8.
5. Rugge M, Correa P, Di Mario F, El-Omar E, Fiocca R, Geboes K, et al. OLGA staging for gastritis: a tutorial. *Dig Liver Dis Off J Ital Soc Gastroenterol Ital Assoc Study Liver.* 2008 Aug;40(8):650–8.
6. Song H, Ekhedden IG, Zheng Z, Ericsson J, Nyrén O, Ye W. Incidence of gastric cancer among patients with gastric precancerous lesions: observational cohort study in a low risk Western population. *BMJ.* 2015 Jul 27;351:h3867.
7. Hamashima C, Ogoshi K, Okamoto M, Shabana M, Kishimoto T, Fukao A. A Community-Based, Case-Control Study Evaluating Mortality Reduction from Gastric Cancer by Endoscopic Screening in Japan. *PLoS ONE [Internet].* 2013 [cited 2017 May 23];8(11). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3827316/>
8. Rey JF, Lambert R, ESGE Quality Assurance Committee. ESGE recommendations for quality control in gastrointestinal endoscopy: guidelines for image documentation in upper and lower GI endoscopy. *Endoscopy.* 2001 Oct;33(10):901–3.
9. Liu T, Zheng H, Gong W, Chen C, Jiang B. The accuracy of confocal laser endomicroscopy, narrow band imaging, and chromoendoscopy for the detection of atrophic gastritis. *J Clin Gastroenterol.* 2015 Jun;49(5):379–86.
10. He X-K, Liu D, Sun L-M. Diagnostic performance of confocal laser endomicroscopy for optical diagnosis of gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *BMC Gastroenterol.* 2016 Sep 5;16:109.
11. Kakeji Y, Yamaguchi S, Yoshida D, Tanoue K, Ueda M, Masunari A, et al. Development and assessment of morphologic criteria for diagnosing gastric cancer



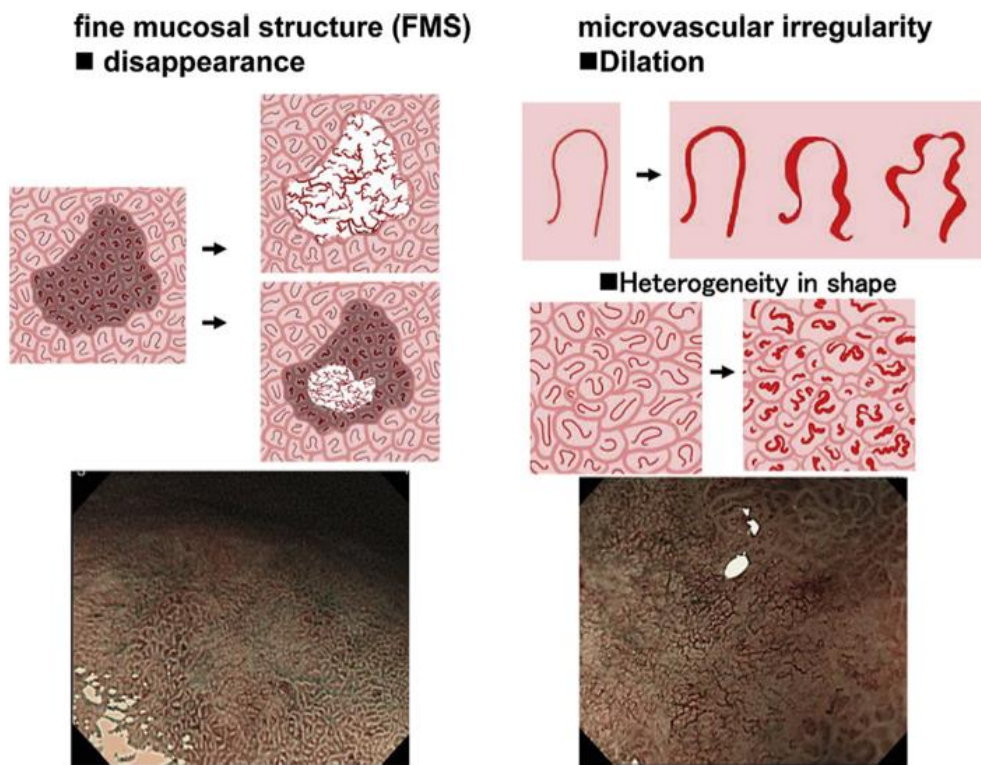
- using confocal endomicroscopy: an ex vivo and in vivo study. *Endoscopy*. 2006 Sep;38(9):886–90.
12. Choi K-S, Jung H-Y. Confocal Laser Endomicroscopy and Molecular Imaging in Barrett Esophagus and Stomach. *Clin Endosc*. 2014 Jan;47(1):23–30.
  13. Balderramo D. Probe-based confocal laser endomicroscopy contribution in the evaluation of indeterminate biliary strictures. *Gastrointest Endosc*. 2015 Nov;82(5):970.
  14. Hurlstone DP, Baraza W, Brown S, Thomson M, Tiffin N, Cross SS. In vivo real-time confocal laser scanning endomicroscopic colonoscopy for the detection and characterization of colorectal neoplasia. *Br J Surg*. 2008 May 1;95(5):636–45.
  15. Buchner AM, Shahid MW, Heckman MG, Krishna M, Ghabril M, Hasan M, et al. Comparison of Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy With Virtual Chromoendoscopy for Classification of Colon Polyps. *Gastroenterology*. 2010 Mar;138(3):834–42.
  16. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett’s esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). *Gastrointest Endosc*. 2014 Feb;79(2):211–21.
  17. Benjamin T, Shakya S, Thota PN. Feasibility of volumetric laser endomicroscopy in Barrett’s esophagus with dysplasia and in post-ablation surveillance. *J Gastrointest Liver Dis JGLD*. 2016 Sep;25(3):407–8.
  18. Zhang H-P, Yang S, Chen W-H, Hu T-T, Lin J. The diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric cancer and precancerous lesions among Asian population: a system review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol*. 2017 Apr;52(4):382–8.
  19. Bai T, Zhang L, Sharma S, Jiang YD, Xia J, Wang H, et al. Diagnostic performance of the confocal laser endomicroscopy of atrophy and gastric intestinal metaplasia: a meta-analysis. *J Dig Dis*. 2017 Mar 25;
  20. Qian W, Bai T, Wang H, Zhang L, Song J, Hou XH. Meta-analysis of confocal laser endomicroscopy for the diagnosis of gastric neoplasia and adenocarcinoma. *J Dig Dis*. 2016 Apr 29;
  21. Li W-B, Zuo X-L, Li C-Q, Zuo F, Gu X-M, Yu T, et al. Diagnostic value of confocal laser endomicroscopy for gastric superficial cancerous lesions. *Gut*. 2011 Mar;60(3):299–306.
  22. Gong S, Xue H-B, Ge Z-Z, Dai J, Li X-B, Zhao Y-J, et al. Value of Magnifying Endoscopy With Narrow-Band Imaging and Confocal Laser Endomicroscopy in Detecting Gastric Cancerous Lesions. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 2015 Nov [cited 2017 May 28];94(44). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gate2.inist.fr/pmc/articles/PMC4915898/>
  23. Zuo X-L, Li Z, Li C-Q, Zheng Y-Y, Xu L-D, Chen J, et al. Probe-based endomicroscopy for in vivo detection of gastric intestinal metaplasia and neoplasia: a multicenter randomized controlled trial. *Endoscopy*. 2017 Jul 28;

24. Obuchowski NA. On the comparison of correlated proportions for clustered data. *Stat Med.* 1998 Jul 15;17(13):1495–507.
25. Capelle LG, Haringsma J, de Vries AC, Steyerberg EW, Biermann K, van Dekken H, et al. Narrow band imaging for the detection of gastric intestinal metaplasia and dysplasia during surveillance endoscopy. *Dig Dis Sci.* 2010 Dec;55(12):3442–8.
26. Kato M, Kaise M, Yonezawa J, Goda K, Toyozumi H, Yoshimura N, et al. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study. *Gastrointest Endosc.* 2009 Nov;70(5):899–906.
27. Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Yoshioka D, Okubo M, Arisawa T, et al. Gastric mucosal pattern by using magnifying narrow-band imaging endoscopy clearly distinguishes histological and serological severity of chronic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2009 Aug;70(2):246–53.
28. Guo Y-T, Li Y-Q, Yu T, Zhang T-G, Zhang J-N, Liu H, et al. Diagnosis of gastric intestinal metaplasia with confocal laser endomicroscopy in vivo: a prospective study. *Endoscopy.* 2008 Jul;40(7):547–53.
29. Lim LG, Yeoh KG, Srivastava S, Chan YH, Teh M, Ho KY. Comparison of probe-based confocal endomicroscopy with virtual chromoendoscopy and white-light endoscopy for diagnosis of gastric intestinal metaplasia. *Surg Endosc.* 2013 Dec;27(12):4649–55.
30. Zhao Z, Yin Z, Wang S, Wang J, Bai B, Qiu Z, et al. Meta-analysis: The diagnostic efficacy of chromoendoscopy for early gastric cancer and premalignant gastric lesions. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016 Sep;31(9):1539–45.
31. Uedo N, Ishihara R, Iishi H, Yamamoto S, Yamamoto S, Yamada T, et al. A new method of diagnosing gastric intestinal metaplasia: narrow-band imaging with magnifying endoscopy. *Endoscopy.* 2006 Aug;38(8):819–24.
32. Xirouchakis E, Laoudi F, Tsartsali L, Spiliadi C, Georgopoulos SD. Screening for gastric premalignant lesions with narrow band imaging, white light and updated Sydney protocol or both? *Dig Dis Sci.* 2013 Apr;58(4):1084–90.

## FIGURES and IMAGES



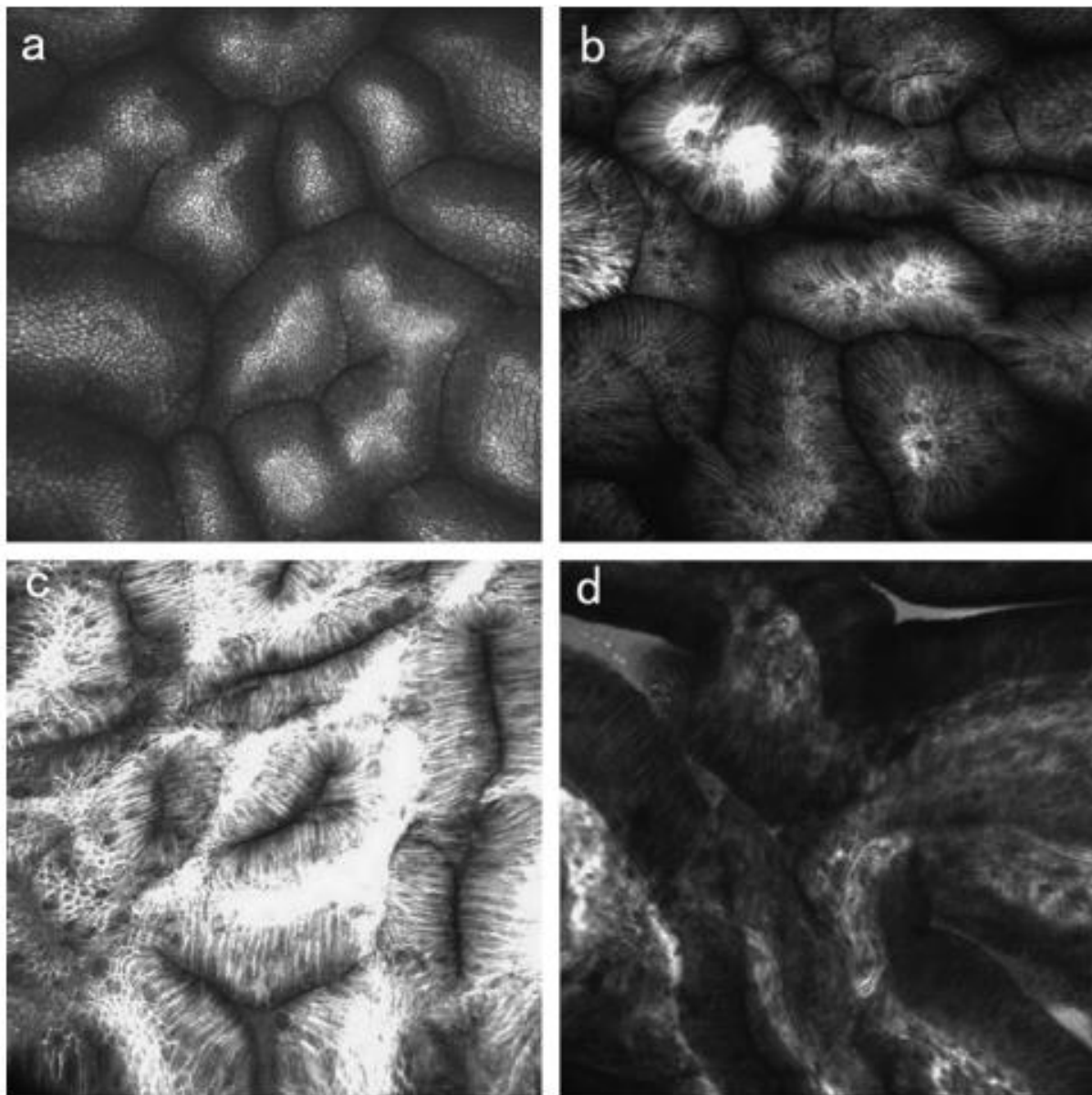
**Figure 1** : Comparison of the tumor extent in endoscopic images (a) : WLE image of the lesions ; (b) Indigo carmine chromoendoscopic image of the lesion. (c) : Acetic acid-indigo carmine mixture chromoendoscopic image of the lesion (60)



**Figure 2:** Diagnostic criteria, by Kato *et al.*, for superficial gastric neoplasia by NBI. If there were disappearance of fine mucosa structure and microvascular irregularities showing dilatation, abrupt caliber alteration, heterogeneity in shape, and tortuousness the lesion was diagnosed as neoplastic



**Figure 3:** Light blue crest sign indicating gastric intestinal metaplasia on NBI



**Figure 4:** Confocal laser endoscopic images with normal mucosa, intestinal metaplasia, low-grade dysplasia (LGD) and high-grade dysplasia (HGD) after intravenous fluorescein injection (38).

A- Normal mucosa with pyloric glands. Cobblestone-like appearance with regular columnar cells.

B-Intestinal metaplasia: villouslike appearance with goblet cells.

C-Low-grade intraepithelial neoplasia: black atypical cells, variably sized glands with mild unevenness of the epithelium, and increased fluorescein leakage.

D-High-grade intraepithelial neoplasia: obviously abnormal glands with black atypical cells, disorganized polarity, irregular in epithelial heights, and distorted micro-vessels.

WLE	CI	NBI	CLE
3 patients			
2 patient			
4 patients			
11 patients			
15 patients			
11 patients			
18 patients			
<b>64 PATIENTS</b>	<b>47 PATIENTS</b>	<b>42 PATIENTS</b>	<b>48 PATIENTS</b>

**Table 1:** *Techniques used in this study and Number of patients according to the used technic*

	<b>WLE (n=64)</b>	<b>CI (n=47)</b>	<b>NBI (n=42)</b>	<b>CLE (n=48)</b>	<b>P-values</b>
<b>Male gender n(%)</b>	38 (59%)	29(61.7%)	27(57.4%)	28(58.3%)	0.99
<b>Age (mean+/-SD), years</b>	64.6 +/- 12	64.2 +/- 12.7	53.7 +/- 11.9	64.5 +/- 12.9	0.62
<b>Personal history of GIM</b>	42	31	28	36	0.97
<b>Personal history of LGD</b>	17	10	15	14	0.72
<b>Personal history of HGD</b>	2	1	0	2	0.64
<b>GIM or GIN lesions (n patients/%)</b>	15 (23.4%)	29 (61.7%)	28 (58.3%)	33 (68.8%)	0.01 (**)
<b>Diffuse atrophy (n patients/%)</b>	52(81.3%)	42(89.4%)	38(90.5%)	44(91.2%)	0.97
<b>Diffuse metaplasia (n patients/%)</b>	22(34.4%)	17(36.2%)	16 (38.1%)	15(31.3%)	0.97
<b>Multifocal dysplasia (n patients/%)</b>	17(26.6%)	13(27.7%)	11(26.2%)	16(33.3%)	0.93

**Table 2:** Characteristics of patients and macroscopic lesions *in the 4 groups (WLE, CI, NBI and CLE)* GIM: gastric intestinal metaplasia; GIN: gastric intestinal neoplasia; HGN: high grade of dysplasia



		<b>GIM</b>	<b>GIN</b>
<b>Targeted biopsies (n=184 biopsies)</b>	<b>All technics confused</b>	98 (53.3%)	61 (33.2%)
	<b>WLE</b>	26 (14.1%)	25 (13.6%)
	<b>CI</b>	51 (27.7%)	36 (19.6%)
	<b>NBI</b>	58 (31.5%)	34 (18.5%)
	<b>CLE</b>	61 (33.2%)	38 (20.7%)
	<b>P-value</b>	0.009 **	0.2
<b>Systematic biopsies (n=636 biopsies)</b>		126 (19.8%)	35 (5.5%)

**Table 3: Numbers of preneoplastic lesions seen by biopsies (targeted or systematic biopsies) and by techniques**

## Targeted biopsies: localization of lesions

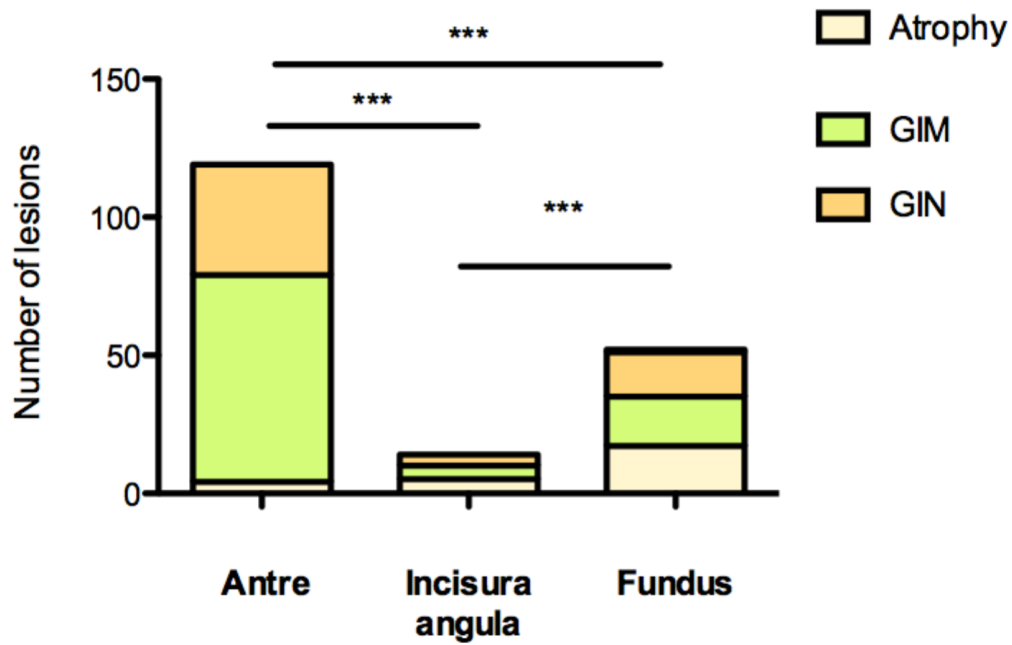


Figure 5: Targeted biopsies' localizations of different lesions

	<b>Diffuse atrophy (n=52 patients)</b>	<b>Not diffuse atrophy (n=12 patients)</b>	<b>P-Value</b>
<b>Age (mean +/- SD), years</b>	64.4 +/- 12.7	65.25 +/- 13	NS
<b>Male gender (n)</b>	29	9	NS
<b>GIM (n)</b>	43	5	NS (p=0.22)
<b>GIN (n) (LGD and HGD)</b>	27	2	NS (p=0.21)
<b>HGD (n)</b>	4	0	NS (p=0.33)
<b>Multifocal dysplasia (n)</b>	16	1	NS (p=0.2)

**Table 4: comparison of patients and dysplasia on the diffuse character of atrophy**

	<i>Sensitivity</i>		<i>Specificity</i>		<i>PPV (Positive Predictive Value)</i>		<i>NPV (Negative Predictive Value)</i>		<i>Accuracy</i>	
	<i>%</i>	<i>95%CI (%)</i>	<i>%</i>	<i>95%CI (%)</i>	<i>%</i>	<i>95%CI (%)</i>	<i>%</i>	<i>95%CI (%)</i>	<i>%</i>	<i>95%CI (%)</i>
<b>Diagnostic characteristics for WLE</b>										
<b>Preneo-plastic lesions</b>	30	17.9-44.6	85.7	57.2-98.2	88.2	63.6-98.5	25.5	13.9-40.4	42.2	30.254.1
<b>GIM</b>	31	18.7-46.3	81	54.4-96	83.3	58.6-96.4	28.3	16-43.5	43.8	27.8-60
<b>GIN</b>	27.6	12.7-47.2	91.4	76.9-98.2	72.7	39-94	60.4	46-73.6	62.5	43.681.4
<b>Diagnostic characteristics for CI</b>										
<b>Preneo-plastic lesions</b>	85.3 *	68.9-95.1	53.9	25.1-80.8	82.9	66.4-93.4	58.3	27.7-84.8	76.6 *	60.9-92.3
<b>GIM</b>	79.3 *	60.3-92	66.7	41-86.7	79.3	60.3-92	66.7	41-86.7	74.5	57.6-92.4

<b>GIN</b>	52.6	28.9-75.6	88.9	71-97.7	76.9	46.2-95	72.7	54.5-86.7	72.3	57.8-86.7
<b>Diagnostic characteristics for NBI</b>										
<b>Preneo-plastic lesions</b>	90.3 *	74.3-98	45.5	16.8-76.6	82.4	65.5-93.2	62.5	24.5-91.5	76.2 *	59.8-92.6
<b>GIM</b>	77.8 *	57.8-91.4	64.3	35.1-87.2	80.8	60.7-93.5	60	32.3-83.7	71.4	59.3-83.5
<b>GIN</b>	52.9	27.8-77	88	68.8-97.5	75%	42.8-94.5	73.3	54.1-87.8	73.8	54.789.5
<b>Diagnostic characteristics for CLE</b>										
<b>Preneo-plastic lesions</b>	100	90.8-100	60	26.2-87.8	90.5	77.4-97.3	100	54-100	91.7	62.9-100
<b>GIM</b>	100	90.8-100	44.4	13.7-78.8	88.4	74.9-96.1	100	39.8-100	89.4	80.4-98.4
<b>GIN</b>	96.3	81-100	80	56.3-94.3	86.7	69.3-96.2	94.1	71.3-100	89.4	74.6-100

**Table 5 : Performance characteristics of WLE, CE, NBI, real-time CLE for the diagnosis of GIM and GIN**

\* corresponding to  $p$ -value  $< 0.05$  comparing WLE and chromoendoscopy

\*\* corresponding to  $p$ -value  $< 0.05$  comparing CLE and chromoendoscopy

	<b>Histology positive</b>	<b>Histology negative</b>
<b>Intestinal metaplasia</b>		
<b>CLE positive</b>	38	5
<b>CLE negative</b>	0	4
<b>Dysplasia</b>		
<b>CLE positive</b>	26	4
<b>CLE negative</b>	1	16

**Table 6: Comparison between real-time confocal laser endomicroscopy diagnosis and final histopathological diagnosis for the macroscopic lesions identified**

	<b>Histology positive</b>	<b>Histology negative</b>
<b>Intestinal metaplasia</b>		
<b>CLE positive</b>	38	5
<b>CLE negative</b>	0	4
<b>Dysplasia</b>		
<b>CLE positive</b>	26	4
<b>CLE negative</b>	1	16

**Table 6: Comparison between real-time confocal laser endomicroscopy diagnosis and final histopathological diagnosis for the macroscopic lesions identified**



