

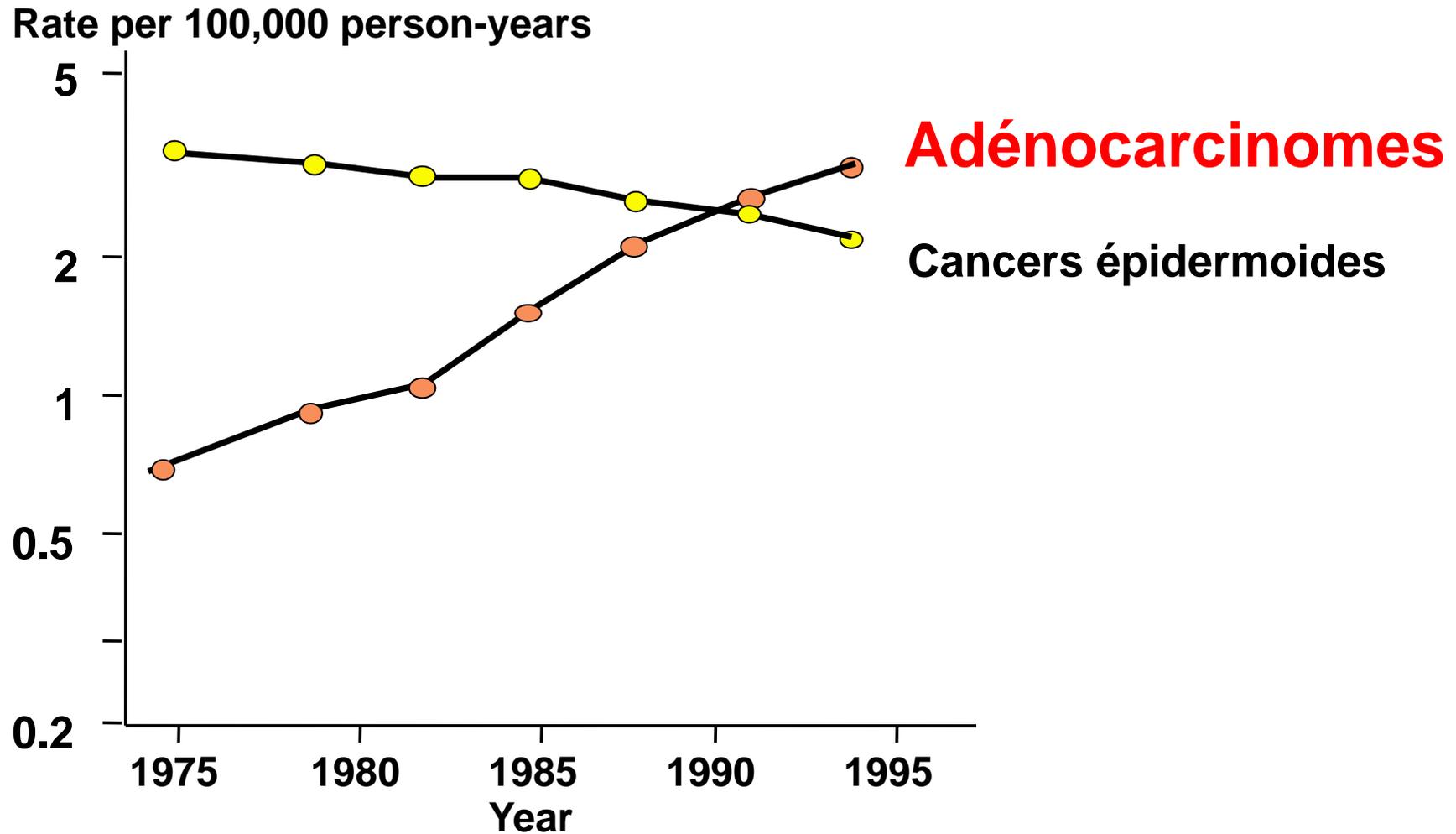
Les enjeux médicaux de l'endomicroscopie

« Ce que le Collège de France, depuis sa fondation, est chargé de donner à ses auditeurs, ce ne sont pas des vérités acquises, c'est l'idée d'une recherche libre... » **Maurice Merleau-Ponty**

Un contexte médical, économique et sociétal difficile

- Prévalence élevée et en augmentation **des cancers digestifs**
 - Cancers de l'œsophage
 - Cancers du colon
- **Gravité** de certaines pathologies digestives
 - Cancers de œsophage, du pancréas, des voies biliaires
 - Impact majeur sur la qualité vie (maladies inflammatoires chroniques intestinales, séquelles de thérapeutiques invasives)
- **Contexte économique** très contraint, rendant difficile toute introduction d'une nouvelle technologie

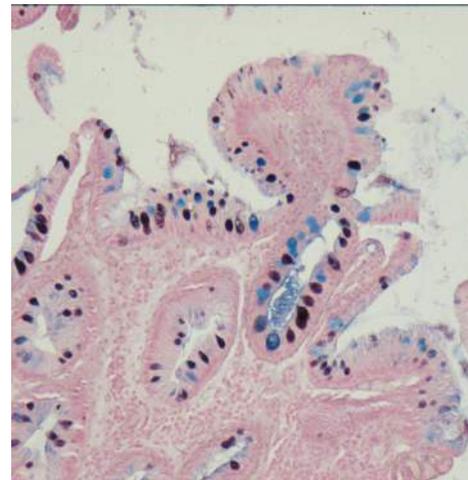
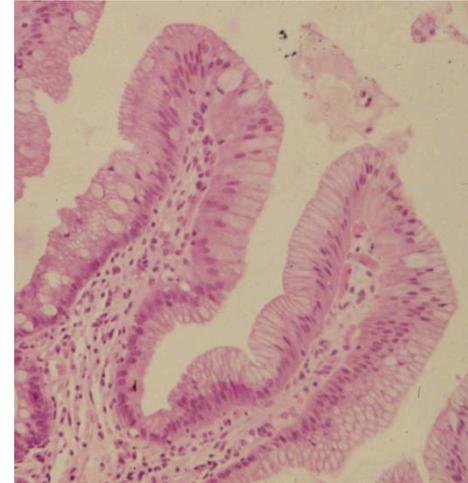
La fréquence des adénocarcinomes de l'œsophage en constante augmentation



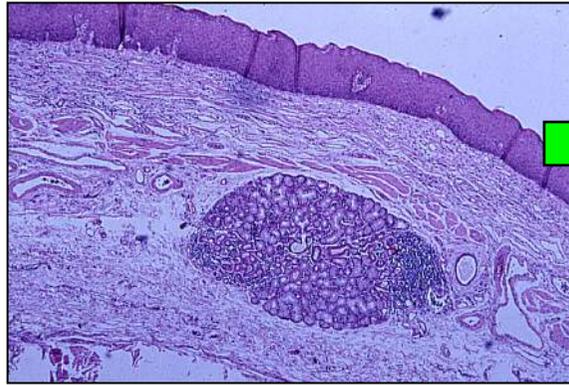
Devesa et al. Cancer, 1998

La lésion précancéreuse

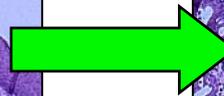
L'endobrachyoesophage (Barrett's esophagus)



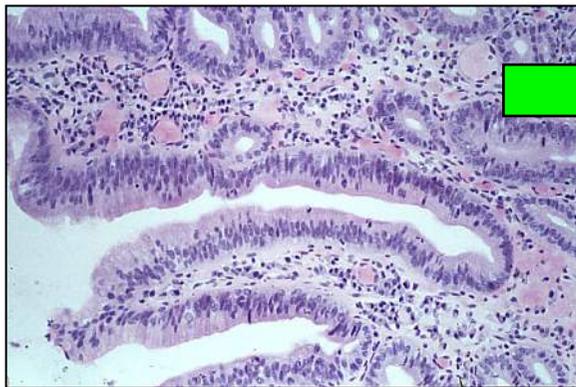
La séquence de dégénérescence maligne de l'EBO



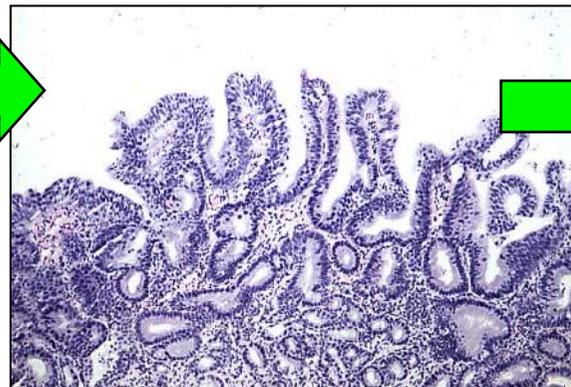
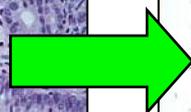
Normal



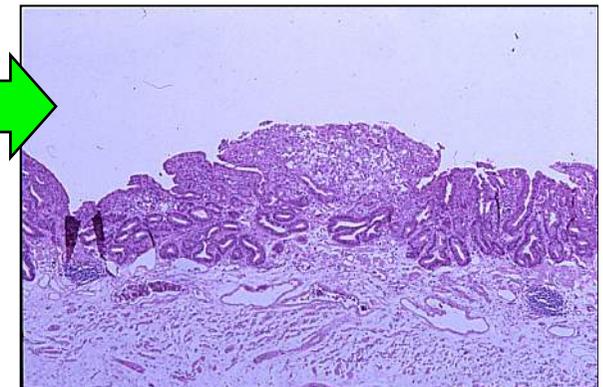
Intestinal metaplasia



Low grade dysplasia



High grade dysplasia



Adenocarcinoma

L'endoscopie thérapeutique est le traitement de choix des lésions néoplasiques épithéliales (high grade dysplasia/early carcinoma)

1. Résection Chirurgicale

Mortalité > 3%

Séquelles +++

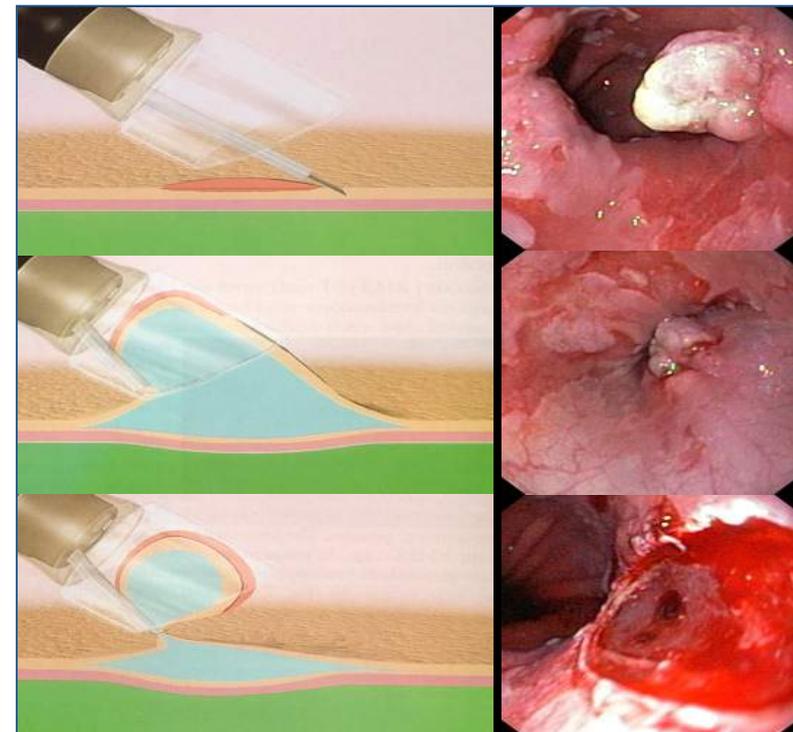
Qualité de vie altérée

2. Résection/ablation endoscopique

Mortalité proche de 0

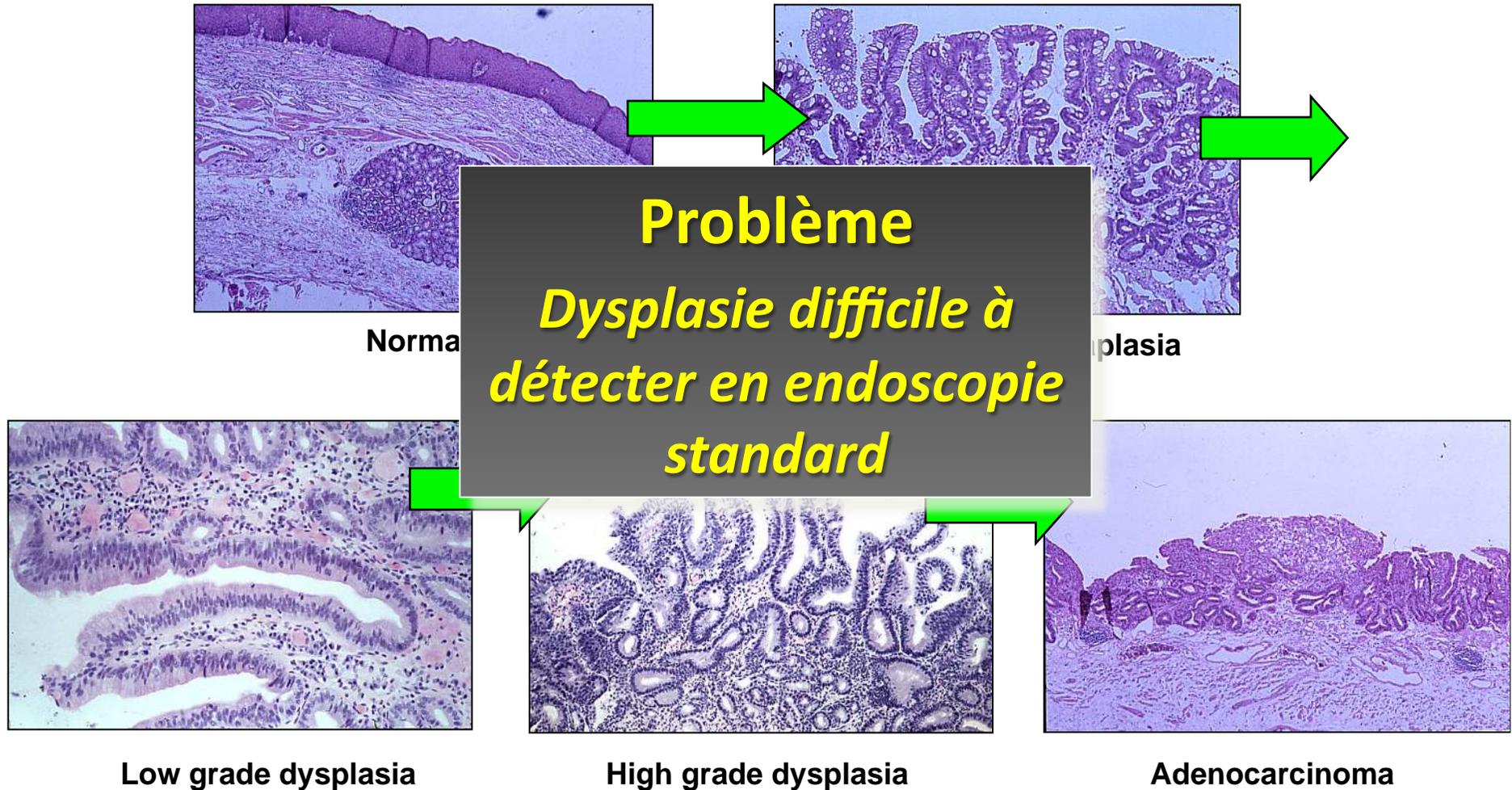
Faible morbidité

Qualité de vie préservée

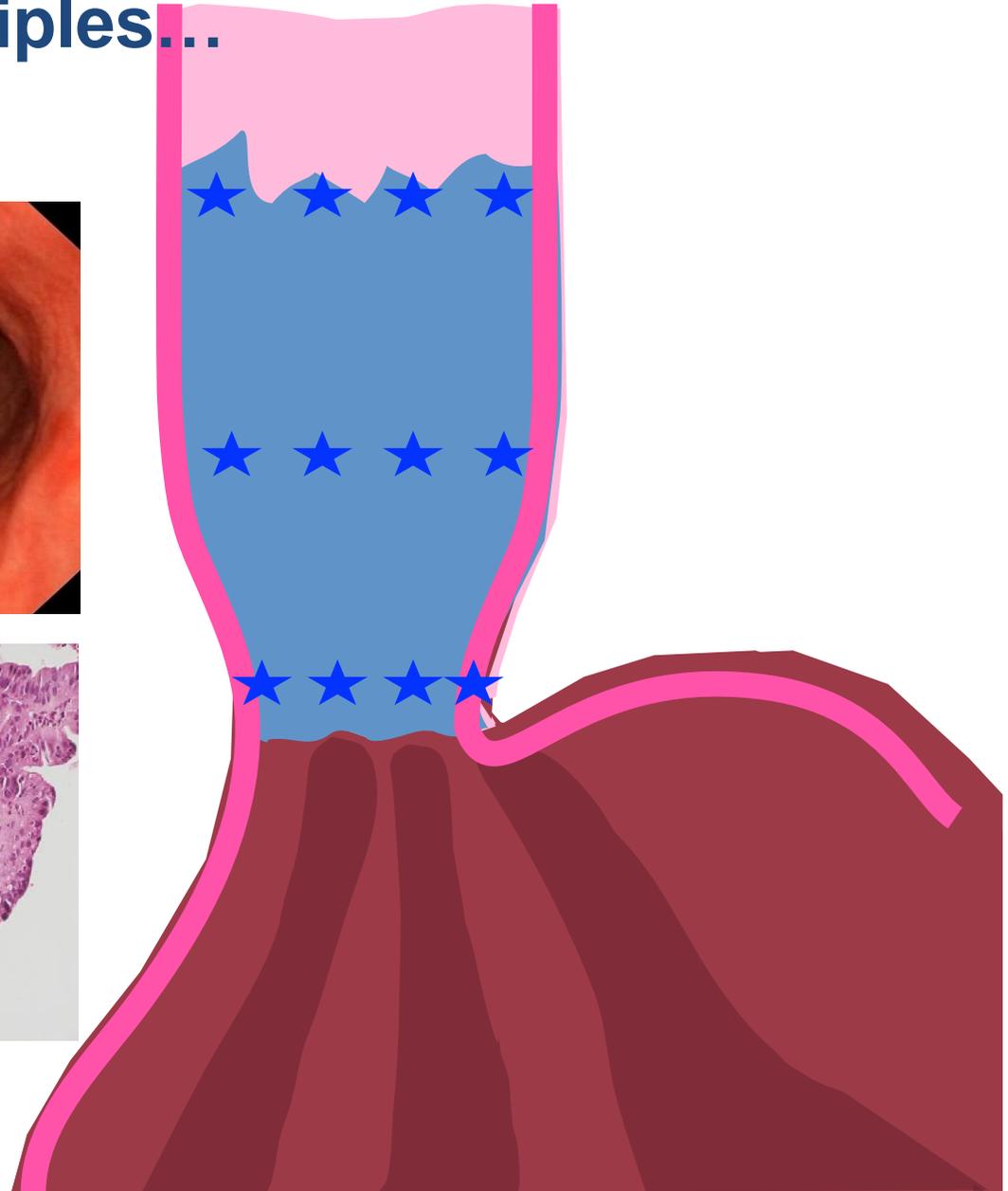
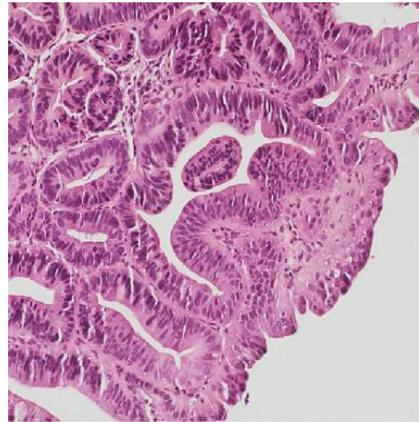


Résection muqueuse endoscopique

La durée du processus de dégénérescence de l'EBO offre une large « fenêtre de tir » pour le traitement endoscopique

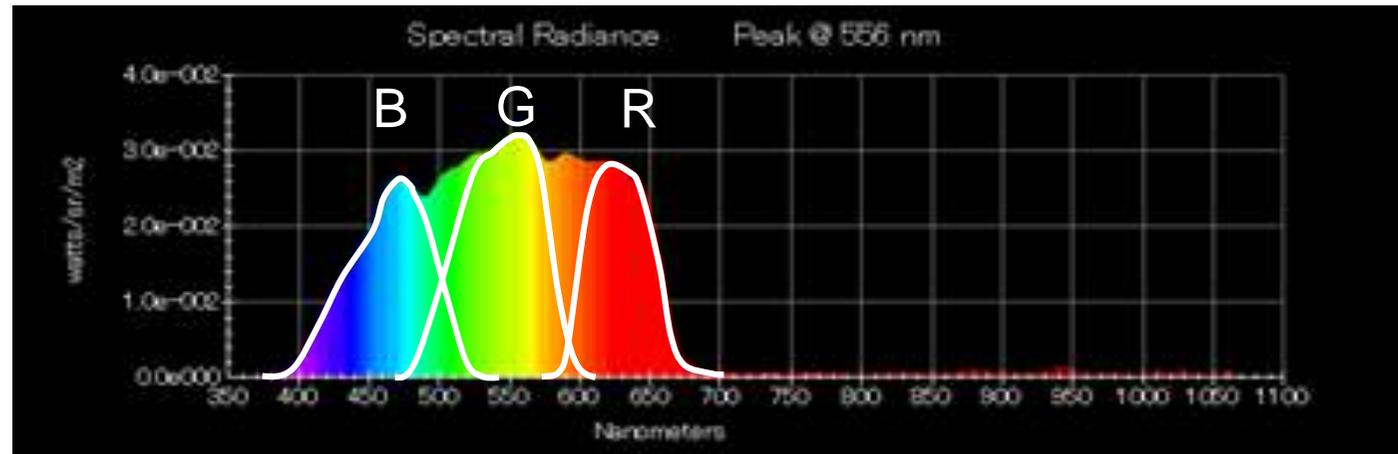


**La détection de lésions HGD/EC exige des biopsies étagées, multiples...
et au hasard !**

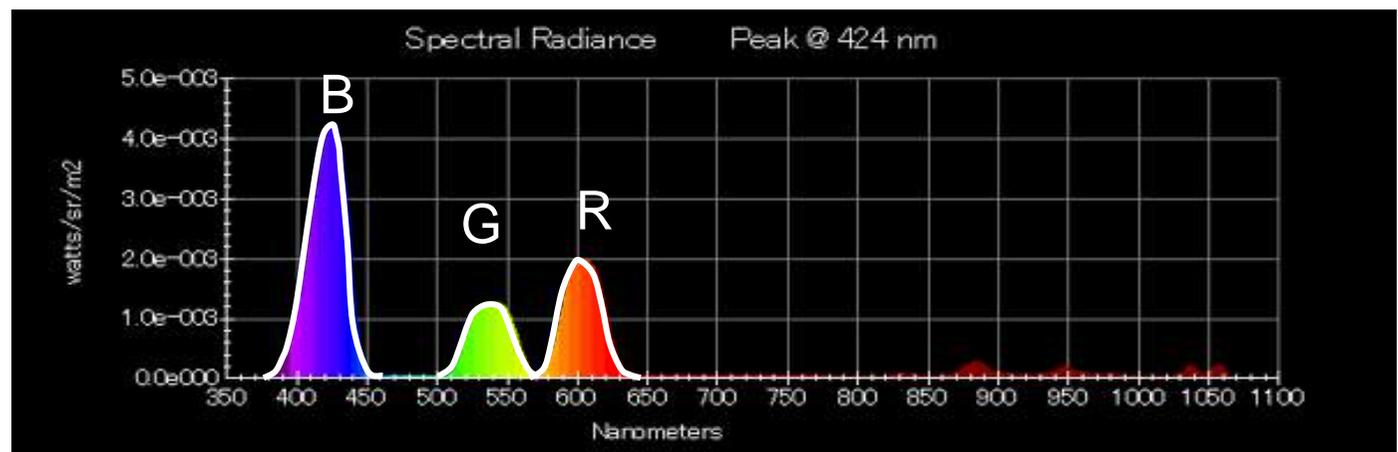


L'image endoscopique peut être "optimisée" par la chromoscopie virtuelle (narrow spectrum imaging)

Conventional
Filter



Narrow Band
Imaging
Filter



**Les techniques de « narrow spectrum imaging »
permettent de mieux cibler les biopsies (« red flag »)**

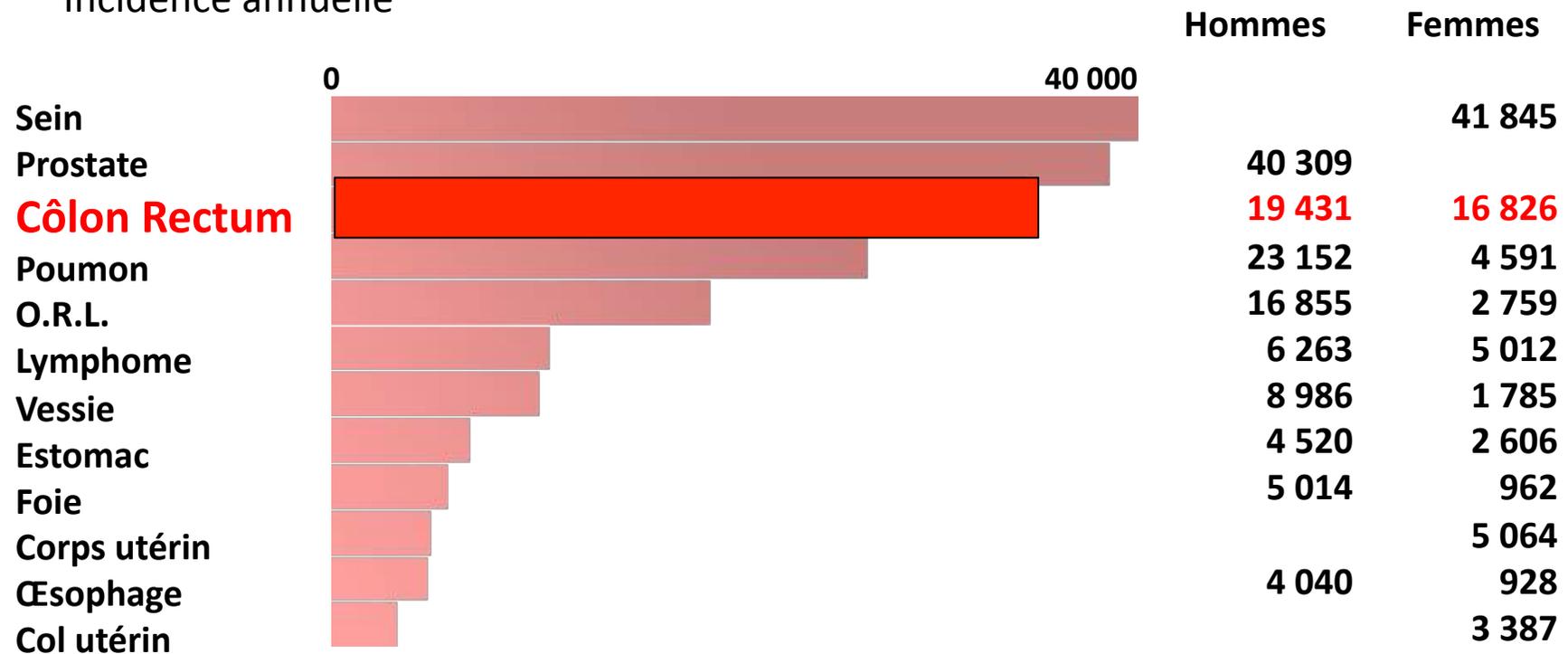


Les techniques de narrow spectrum imaging permettent de mieux cibler les biopsies (« red flag »)



Le cancer colorectal, un problème de santé publique

Incidence annuelle



La mortalité du cancer colorectal dépend du stade lors du diagnostic

- ➔ **17 000 décès par an en France**
- ➔ **Taux de survie global à 5 ans : 45 %**
- ➔ **Taux de survie au stade précoce : 90 %**

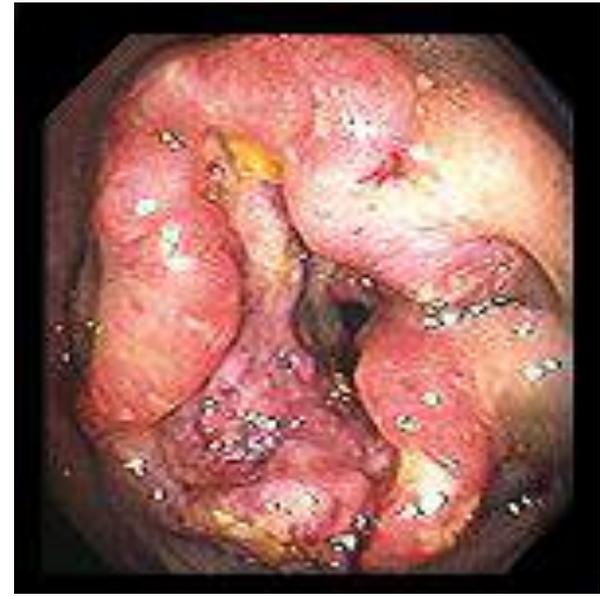
Le cancer survient le plus souvent sur une lésion pré-cancéreuse, l'adénome (polype)



1000
adénomes



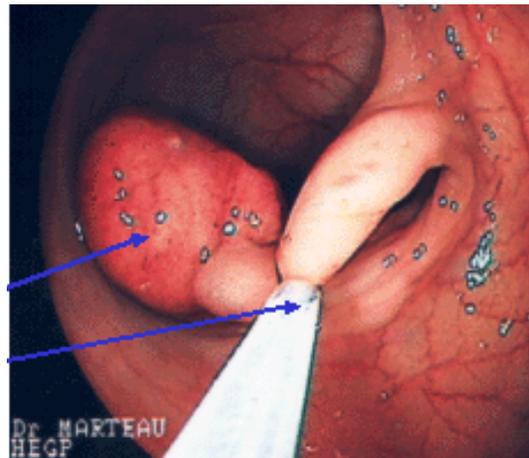
100
adénomes >1cm



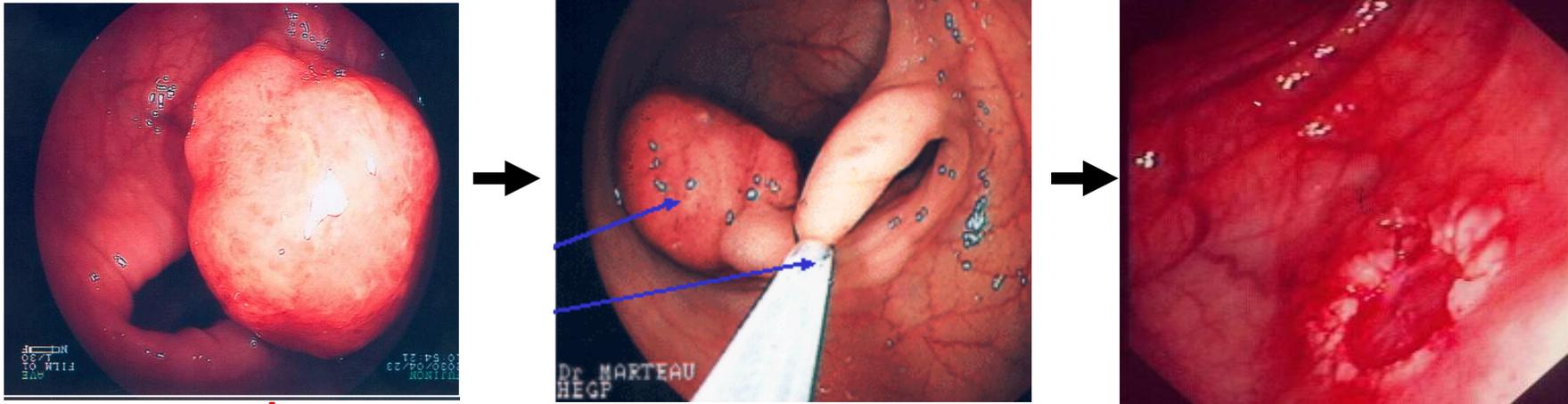
25
cancers



Un geste préventif efficace : La polypectomie endoscopique



Un geste préventif efficace : La polypectomie endoscopique



Cependant...

1. Tous les polypes ne sont pas des adénomes
2. Les petits adénomes (<5 mm) ont un risque de transformation maligne très faible

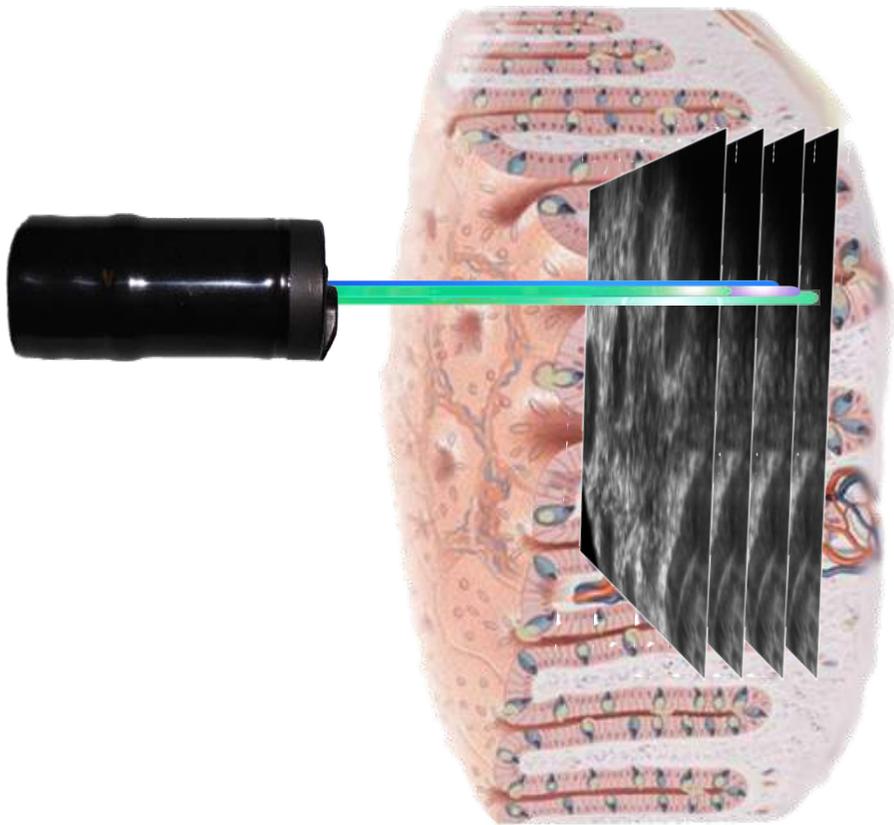
Le diagnostic et la prise en charge des maladies digestives aujourd'hui

- Malgré les progrès importants de l'endoscopie diagnostique et thérapeutique il persiste de nombreux champs d'amélioration possible
- **Contraintes** de la méthode histologique de référence
 - Biopsies *puis* analyse différée *puis* décision thérapeutique
 - Nombreuses *biopsies négatives*
 - **Coût** non négligeable...mais mal mesuré.
- **Prévention et dépistage** précoce insuffisants
 - Protocoles de surveillance mal suivis (EBO)
- Peu de place à la **médecine personnalisée**
 - On enlève tous les polypes coliques...

Quelle place pour l'endomicroscopie dans ce contexte ?

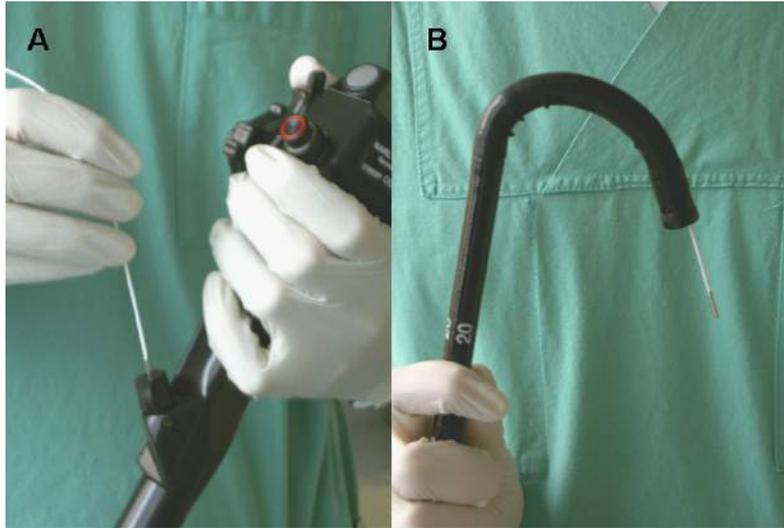
1. Enjeux à court terme (dans les 3 ans)
2. Enjeux à moyen/long termes (3 à 10 ans)

Endomicroscopie Confocale intégrée à l'endoscope (e-CLE)



- **Source de lumière: Laser**
- **Colorant: fluorescéine (iv)**
- **Grossissement : x 1000**
- **Résolution:**
 - horizontale: $1\mu\text{m}$
 - verticale: $7\mu\text{m}$
- **Champs d'observation:**
 - horizontale: $300 \times 400\mu\text{m}$
 - verticale: $250\mu\text{m}$

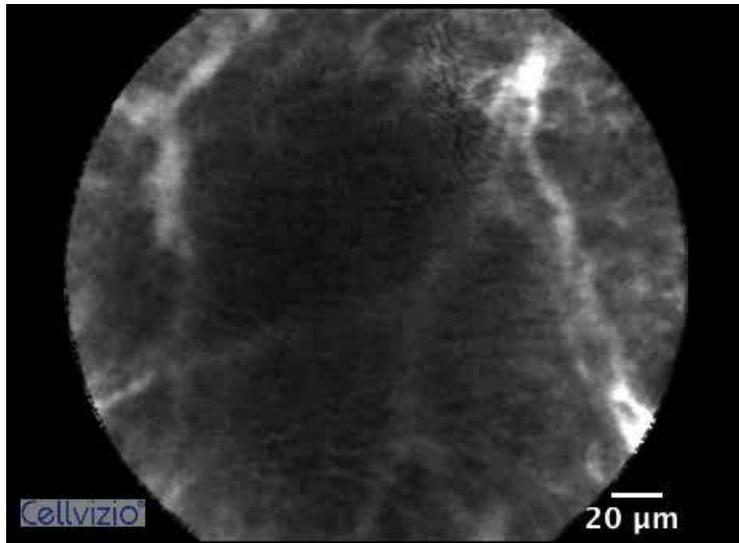
Endomicroscopie Confocale par mini-sonde (pCLE)



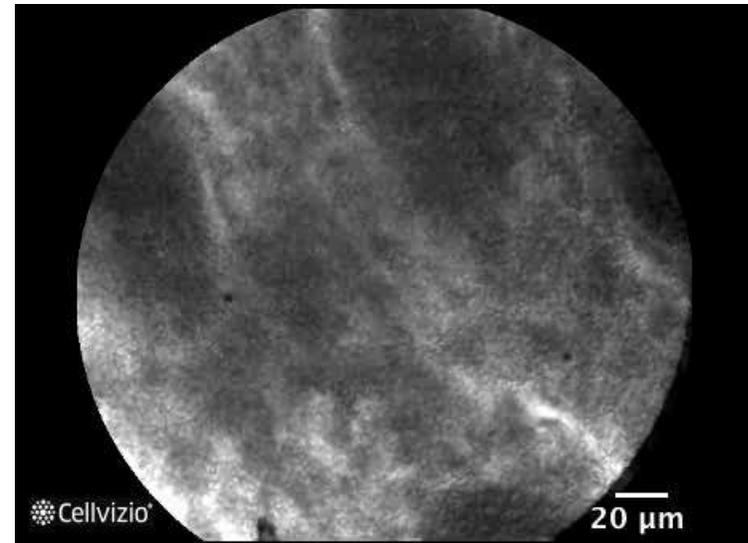
- Source de lumière: Laser
- Colorant: fluorescéine (iv)
- Minisondes de 1.5 - 2.5 mm
- Résolution, champs de vue, profondeur d'observation dépendent de la sonde
- **Facilité d'utilisation**
- **Possibilité d'acquisition dynamique (12 images par seconde)**



Une vision dynamique des vaisseaux sanguins et des cellules (pCLE)



Polype dégénéré : modification
de l'angiogénèse



Rectocolite Hémorragique
quiescente endoscopiquement

Pr E Coron, données personnelles

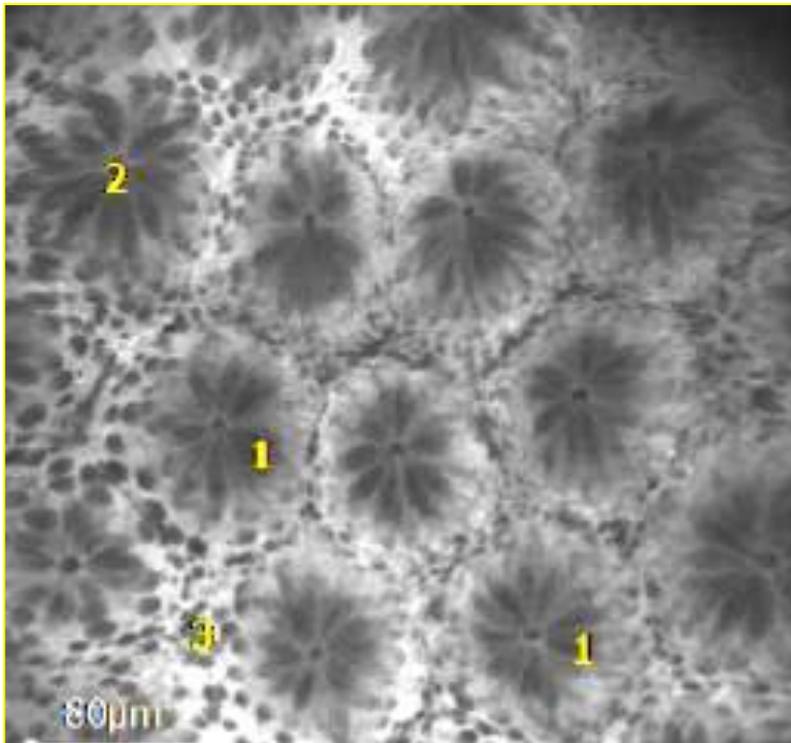
Les enjeux à court terme

1. Faire aussi bien (que la méthode de référence ou « gold standard »)
2. Faire mieux
3. Faire mieux et moins cher
4. Faire plus
5. Faire que la technique soit accessible

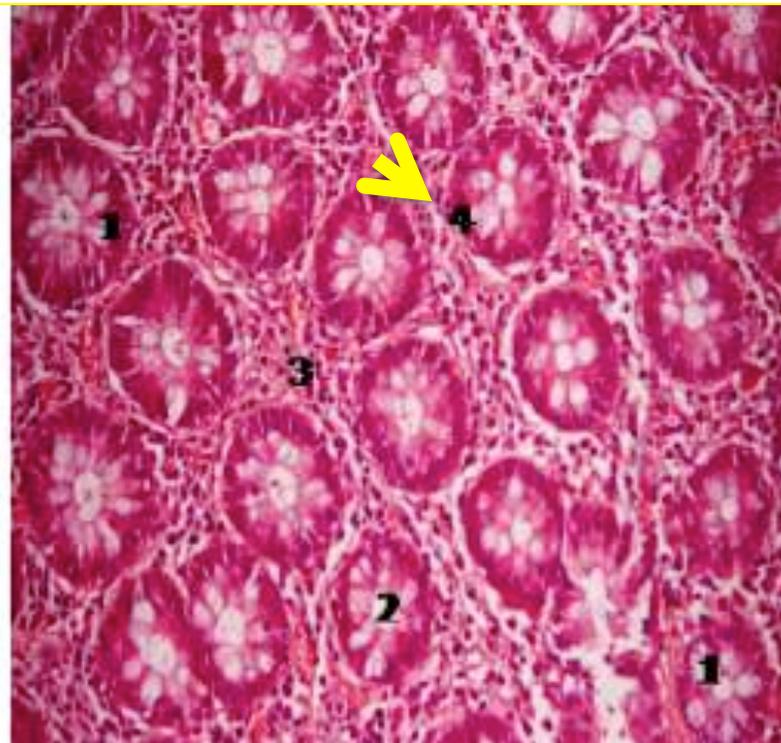
Les enjeux à court terme

1. Faire aussi bien (que la méthode de référence – l'histologie)
2. Faire mieux
3. Faire mieux et moins cher
4. Faire plus
5. Faire que la technique soit accessible

Colon normal



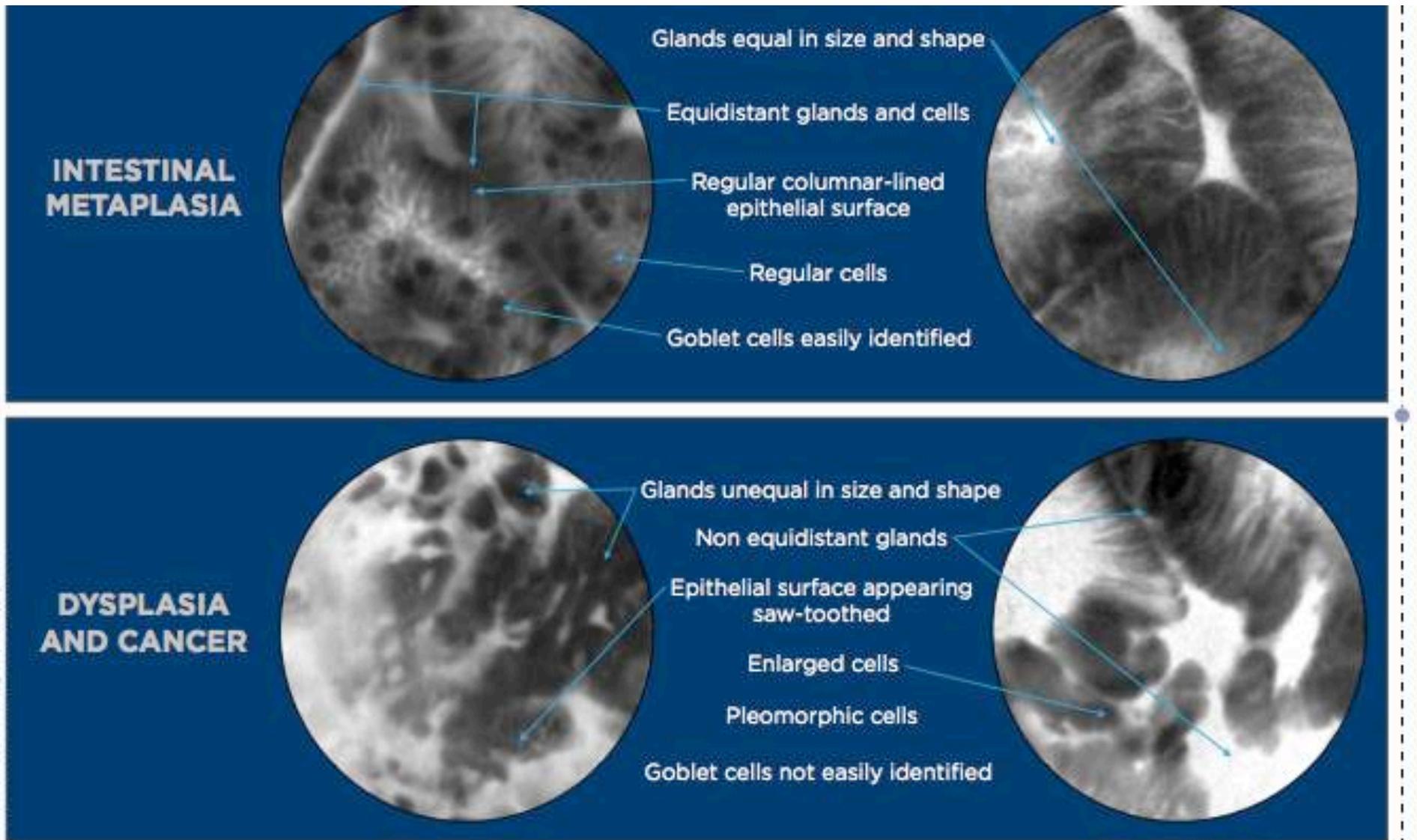
Endomicroscopie confocale



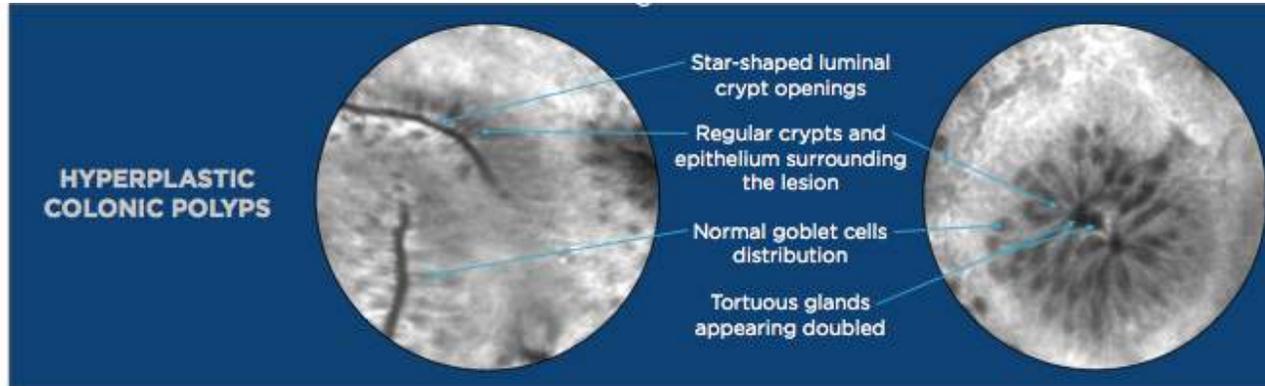
Histologie classique (H&E)

1. Cryptes régulières avec mucines (noires) dans les cellules caliciformes
2. Lumière des cryptes, 3. Stroma, 4. **Noyaux**

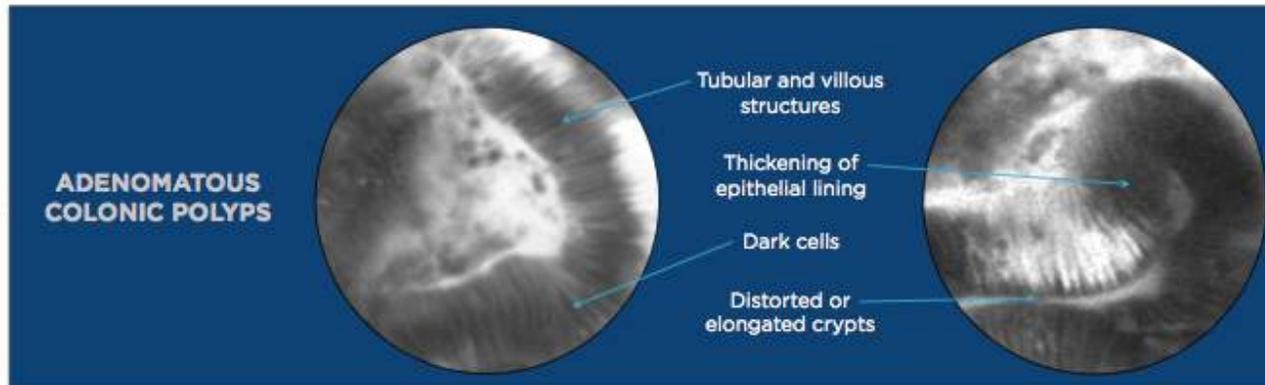
Endobrachyoesophage : analyse sémiologique fine par pCLE



Analyse sémiologique de différentes tumeurs coliques par pCLE



Polype **hyperplasique**
Bénin (peut être laissé en place)



Polype **adénomateux**
Peut se transformer (Polypectomie)



Adénocarcinome

Comment évalue-t-on les performances diagnostiques d'un test ?

	Maladie présente	Maladie absente	total
Test positif	Vrai positif (VP)	Faux Positif (FP)	VP+FP
Test négatif	Faux négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)	VN+FN
Total	VP+FN	FP+VN	VP+FP+VN+FN

Sensibilité = $VP/VP+FN$

Spécificité = $VN/VN+FP$

Valeur prédictive positive = $VP/VP+FP$ (probabilité d'avoir la maladie si test positif)

Valeur prédictive négative = $VN/VN+FN$ (probabilité de ne pas avoir la maladie si test négatif)

Précision (accuracy) = $VP+VN/VP+VN+FP+FN$ (proportion de bien classés)

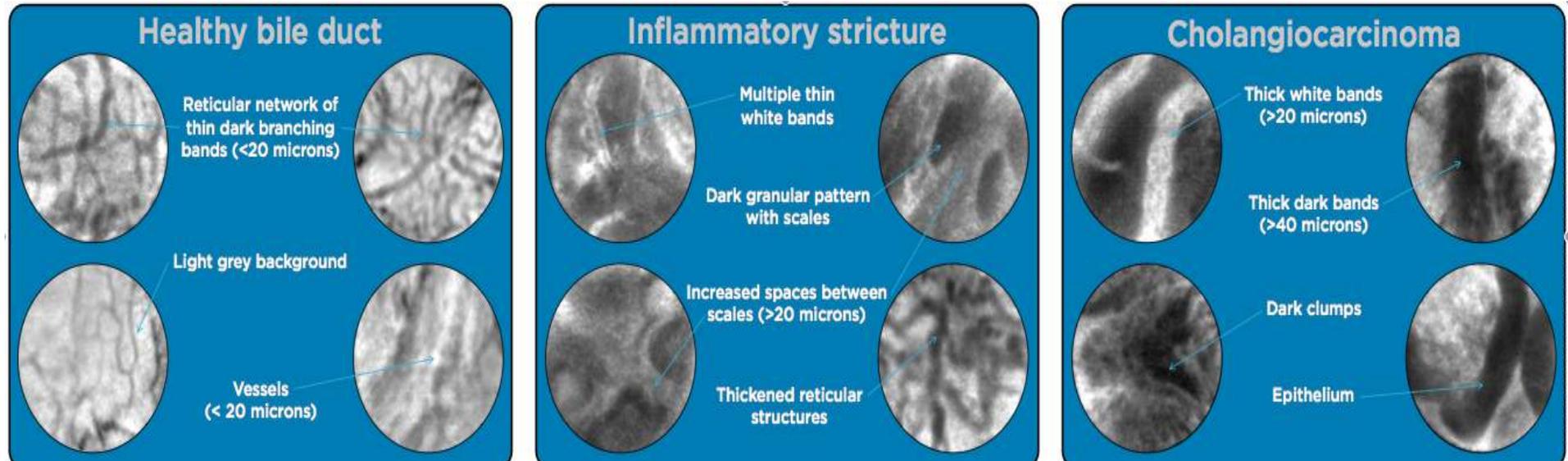
Valeur diagnostique de l'EMC pour la détection des lésions néoplasiques précoces dans l'EBO

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPP (%)	VPN (%)
<i>Sharma et al 2011</i>	100	56	50	100
<i>Bajbouj et al 2010</i>	90	59	28	97
<i>Pohl et al 2008</i>	75	58	n/a	92
<i>Bertani et al 2012</i>	100	83	67	100
<i>Jayasekera et al 2012</i>	76*	80*	19*	98*
<i>Canto et al 2013</i>	95	92	77	90

Les enjeux à court terme

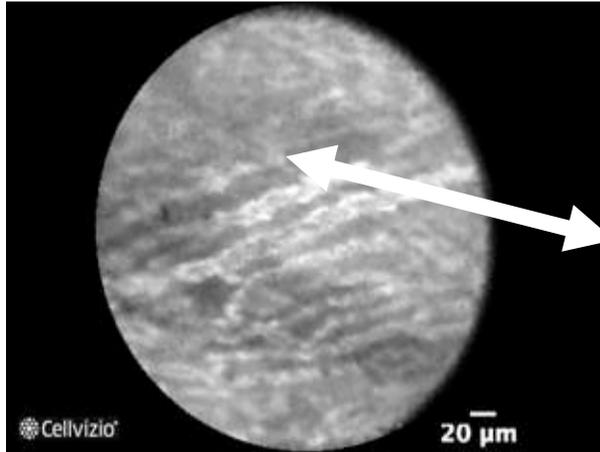
1. Faire aussi bien (que la méthode de référence – l'histologie)
2. **Faire mieux**
3. Faire mieux et moins cher
4. Faire plus
5. Faire que la technique soit accessible à tous

Faire mieux que les méthodes d'imagerie dans les sténoses biliaires de nature indéterminée

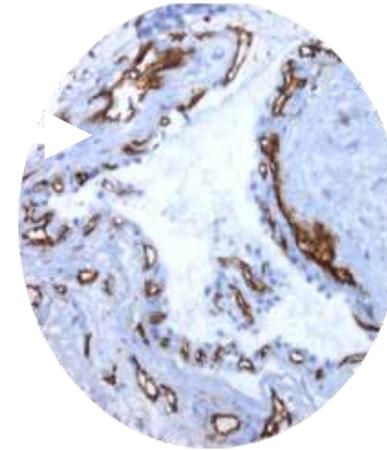


1. **Méthodes classiques** (cholangiographie rétrograde, broyage histologique ..) ne permettent un diagnostic certain que dans environ **la moitié des cas**
2. **L'EMC** permet le diagnostic exact de la nature bénigne ou maligne avec une **précision de l'ordre de 80%**, évitant ainsi la répétition d'examens invasifs

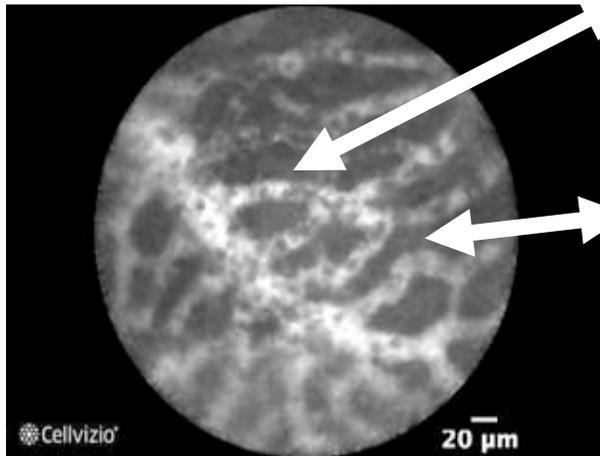
Faire mieux que l'imagerie dans les tumeurs kystiques du pancréas : Reconnaître un Cystadénome séreux



vaisseaux sanguins connectés



Vaisseaux à diamètre variable



Visualisation des cellules sanguines

Réseau vasculaire superficiel
Aspect spécifique

Les enjeux à court terme

1. Faire aussi bien (que la méthode de référence – l'histologie)
2. Faire mieux
3. Faire mieux et moins cher
4. Faire plus
5. Faire que la technique soit accessible

Modèle d'évaluation économique dans l'Endobrachyoesophage

Stratégie avec p-CLE

- Endoscopie diagnostique HD-WLE avec la sonde p-CLE
- Biopsie lésions visibles
- Endoscopie thérapeutique (EMR) **en temps réel** des lésions dysplasiques de haut grade (HGD/EC) détectées

Stratégie standard

- Endoscopie diagnostique HD-WLE
- Biopsie lésions visibles + biopsies aléatoires (4 quadrants tous les 2cm)
- **Analyse histologique des prélèvements**
- Endoscopie thérapeutique (EMR) si confirmation de dysplasie de haut grade (HGD/EC)

Endoscopie Haute définition ave EMC est une stratégie dominante *

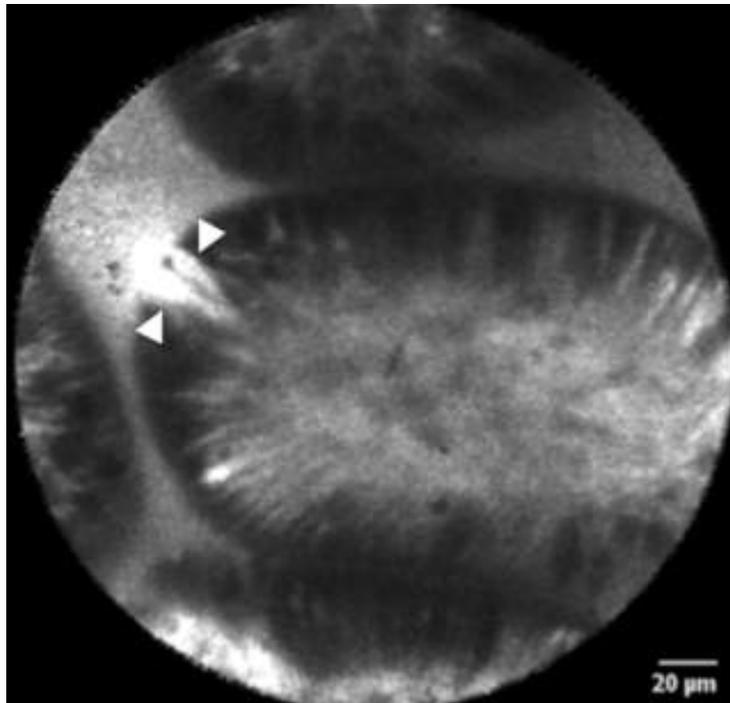
	Endoscopie HD + pCLE	Endoscopie HD
Coût par patient dépisté et traité correctement		
Secteur hospitalier publique	960	1075
Secteur hospitalier privé	795	903

* **Dominante** = Plus efficace et moins coûteuse

Les enjeux à court terme

1. Faire aussi bien (que la méthode de référence – l'histologie)
2. Faire mieux
3. Faire mieux et moins cher
4. **Faire plus**
5. Faire que la technique soit accessible

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (Maladie de Crohn et Rectocolite Hémorragique)



Atteinte iléale maladie de Crohn

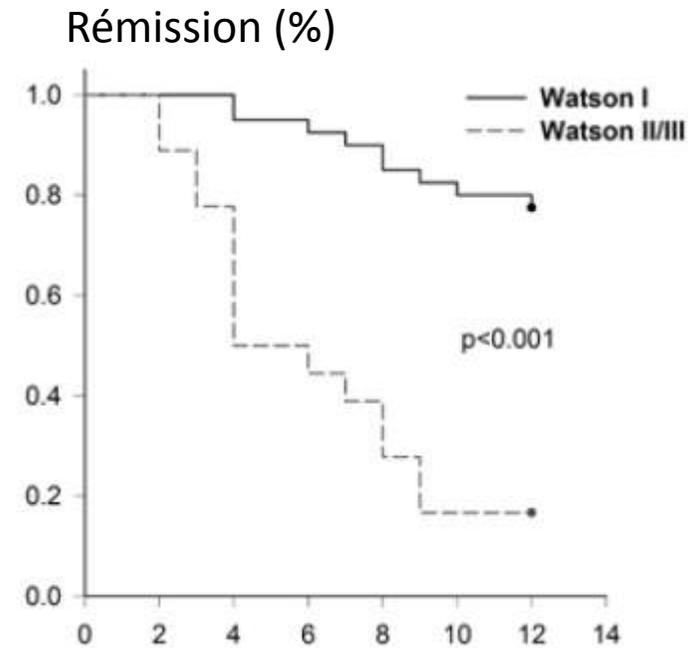
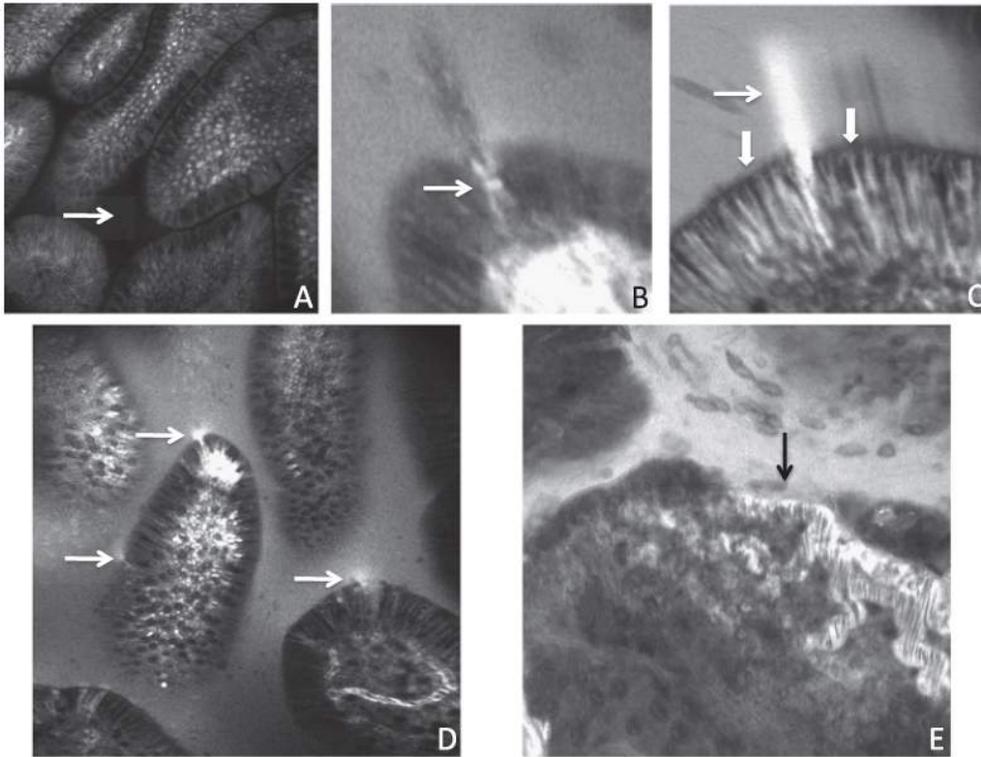
Objectifs de EMC

1. Aider à la surveillance endoscopique (recherche dégénérescence maligne)
2. Fournir des **critères prédictifs de récidence** et aider au choix thérapeutique (par thérapies biologiques comme les Anti-TNF)

L'endomicroscopie permet une meilleure rentabilité diagnostique tout en diminuant le nombre de biopsies

	Chromoscopie + EMC (n=80)	Coloscopie + Biopsies étagées (n=73)	<i>p</i>
Nb total de biopsies	1688	3081	0,008
Nb de biopsies ciblées macro	312	227	<0,0001
Nb de biopsies ciblées EMC	62	-	-
Nb total de biopsies avec dysplasie	57	7	<0,0001

Evaluation *in vivo* de la barrière épithéliale: Vers de nouveaux critères diagnostiques et prédictifs de sévérité de la maladie



Les enjeux à court terme

1. Faire aussi bien (que la méthode de référence – l'histologie)
2. Faire mieux
3. Faire mieux et moins cher
4. Faire plus
5. Faire que la technique soit accessible

Comment rendre l'EMC accessible ?

- **Enjeux médicaux**
 - Apprentissage
 - Une courbe d'apprentissage en général assez brève
 - Des outils et une stratégie d'évaluation adaptés
 - Des outils d'aides au diagnostic (« Atlas intelligent » d'images de référence)
- **Enjeux économiques et sociologiques**
 - Remboursement de la technique
 - Recours à des centres experts pour certaines pathologies : « Proximité ne signifie pas toujours sécurité »

Où en sommes nous ?

1. Faire aussi bien que la méthode de référence ?
 - En fait la « biopsie optique » est différente de histologie
 - Revoir la définition de « gold standard »
2. Faire mieux ?
 - OUI : voies biliaires, pancréas
 - Compétition avec les techniques optimisées d'endoscopie (NBI, FICE, i-scan)
3. Faire mieux et moins cher (EBO)
4. Faire plus (MICI)
5. Faire que la technique soit accessible (dépend avant tout du remboursement)

EMC *versus* techniques endoscopiques optimisées (narrow spectrum) pour la caractérisation des polypes coliques

	Sensibilité (%)	Spécificité (%)	VPN en temps réel (%)
NBI	91.0	85.6	82.5
i-scan	89.3	88.2	86.5
FICE	91.8	83.5	83.7
EMC	93.3	89.9	94.8

Wanders et al Lancet, 2013

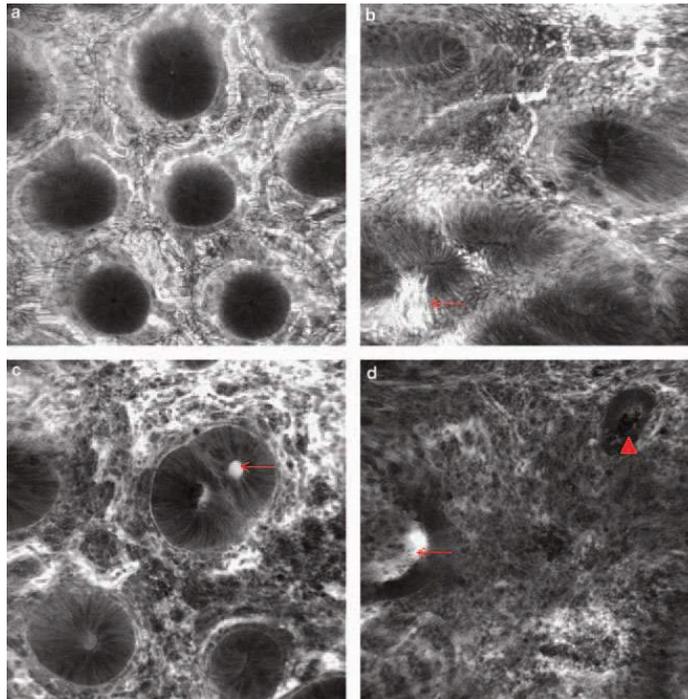
Les enjeux à moyen/long termes

- Développer les applications **fonctionnelles** et les évaluer en pratique clinique
 - Par exemple : Redéfinir la notion de cicatrisation dans les Maladies inflammatoires chroniques intestinales
- Développer des approches **non invasives**
 - Par exemple en combinant l'EMC à d'autres examens d'imagerie (maladie du rejet du greffon contre l'hôte-GVHD)
- Développer la détection *in vivo* de **marqueurs biologiques**
 - En cancérologie
 - Dans les maladies inflammatoires

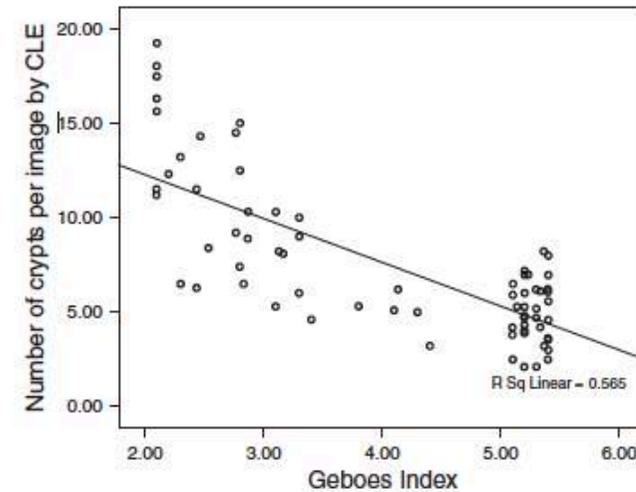
Les images endomicroscopiques peuvent être analysées par des paramètres quantifiables

Dans la RCH, *Li et al Am J Gastro 2011*

Nombre de cryptes par champ

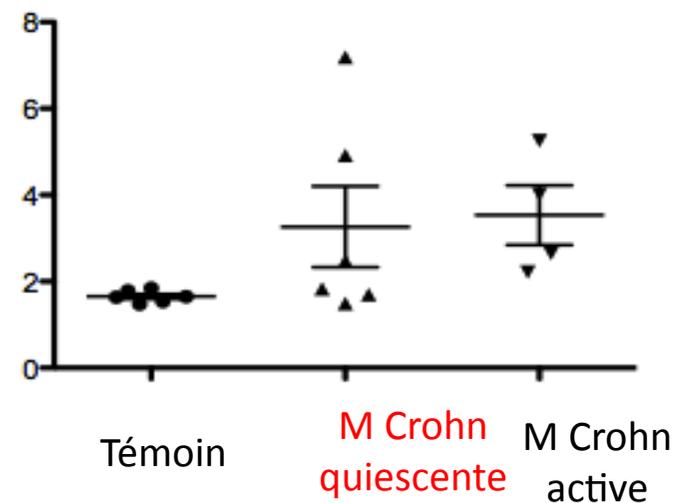


Intensité de fluorescence

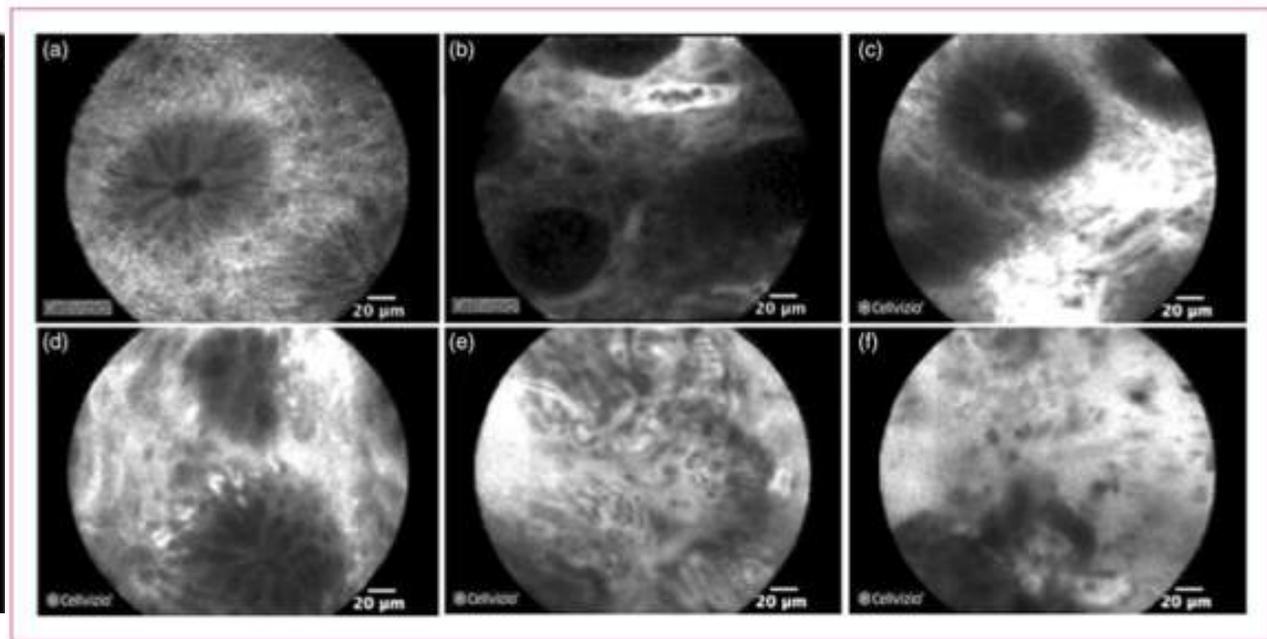
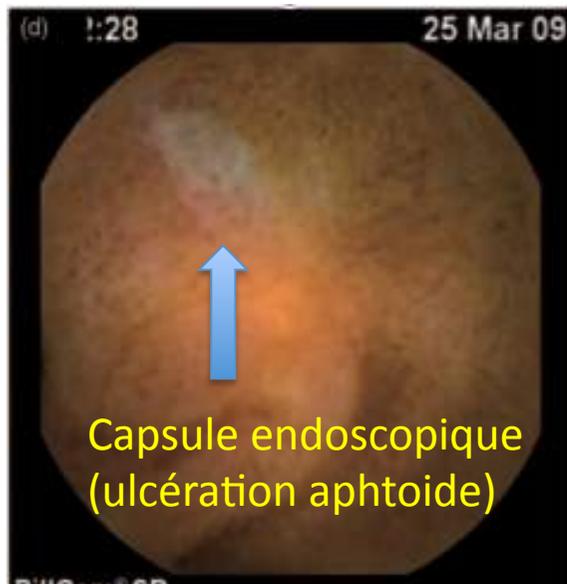


Dans la Maladie de Crohn

Musquer et al Dig Liv Dis, 2013



Détection précoce de la GVHD par l'association capsule endoscopique et endomicroscopie (pCLE)



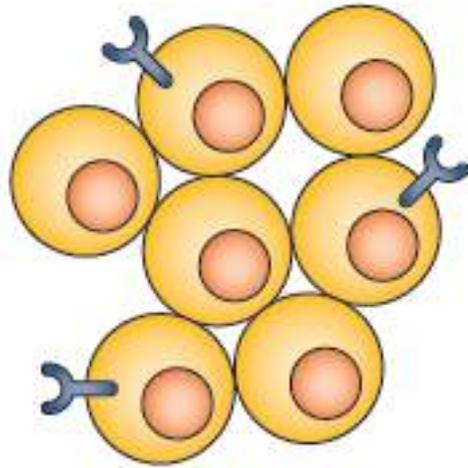
	Se (%)	Spe (%)
capsule	50	86
pCLE	87	71
Histologie	50	86

Lésions jéjunales détectées par pCLE

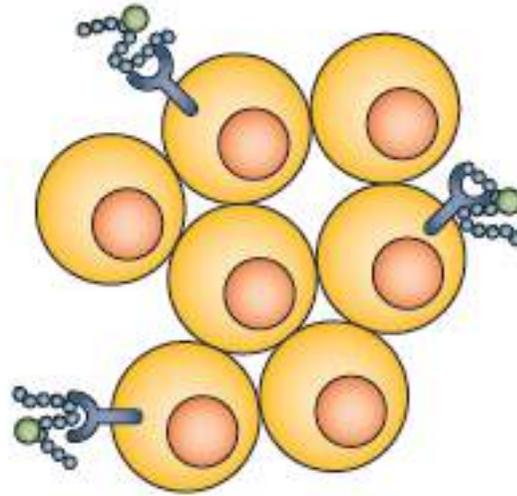
Coron et al UEG Journal, 2014

Les enjeux à moyen/long termes

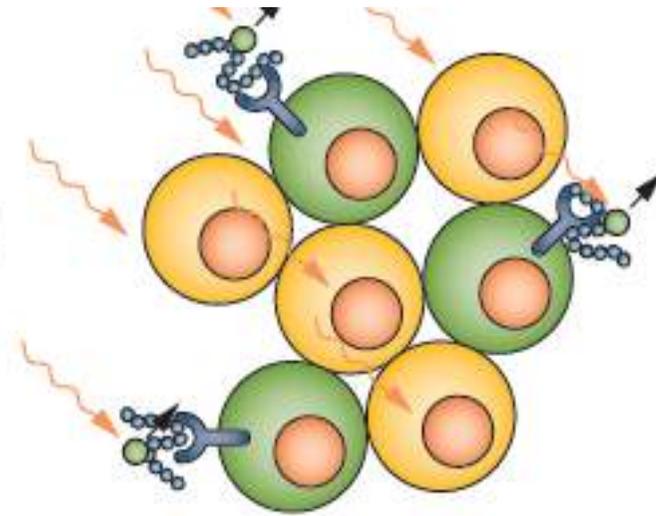
(2) L'endoscopie moléculaire



Cellules muqueuses exprimant l'Ag d'intérêt



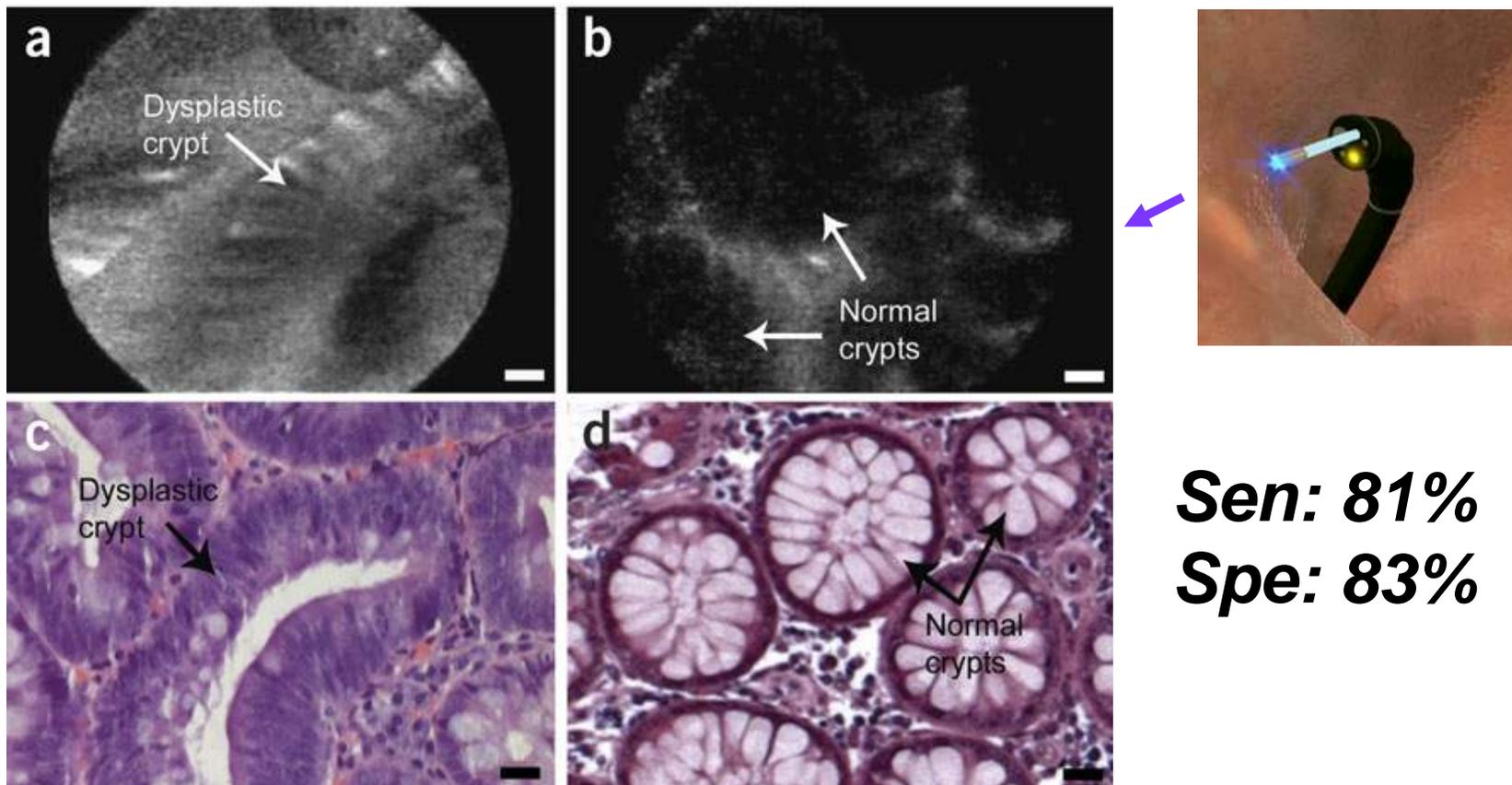
Application endoscopique ('spray') d'un Ac dirigé contre l'Ag et couplé à une molécule fluorescente



Détection du signal par illumination laser de la molécule fluorescente

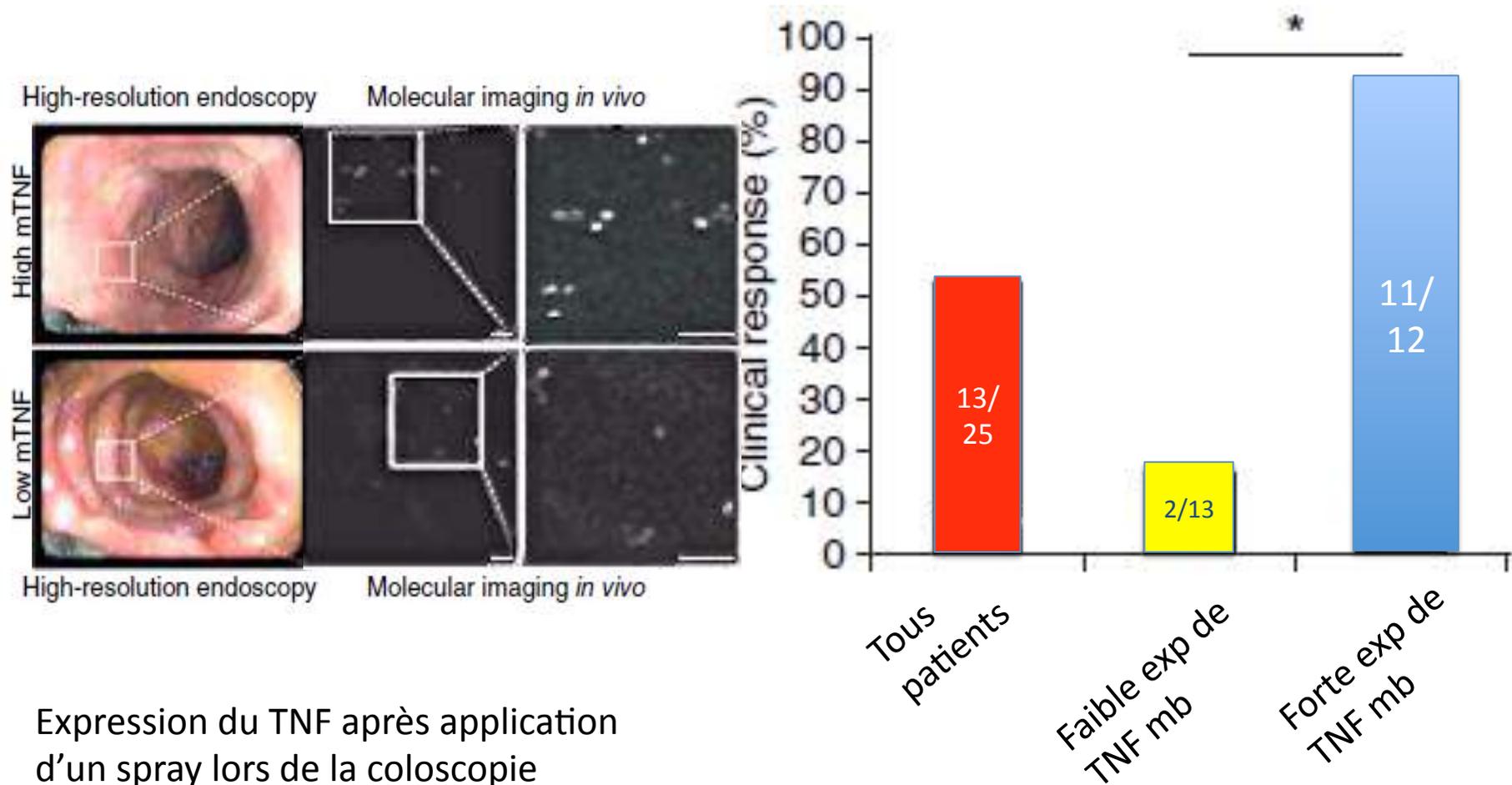
Détection de lésions néoplasiques coliques *in vivo* par endomicroscopie

Phage display peptide libraries → héptadécapeptide ciblé



Hsiung et al, Nature Med 2008;14, 454

Prédiction de la réponse thérapeutique aux anti-TNF par endomicroscopie (pCLE) dans la maladie de Crohn



Expression du TNF après application d'un spray lors de la coloscopie

Atreya R, Nature Med 2014

Conclusions et perspectives

- L'endomicroscopie confocale est une véritable **innovation** comportant déjà des applications cliniques utilisables en routine
- **Potentiel majeur de développement**
 - Nécessite l'association étroite de la **recherche translationnelle** à la poursuite d'une évaluation clinique rigoureuse (incluant l'évaluation médico-économique)
 - Opportunité de développer le concept de **BIOENDOSCOPIE** voire d'endoscopie moléculaire
 - Une approche séduisante du concept de **médecine personnalisée**
- **Défi** pour les médecins mais aussi ...pour les **autorités de Santé** (prise en charge de l'innovation)

Remerciements

- Prof. E Coron, unité d'endoscopie de l'Institut des Maladies de l'Appareil Digestif (Nantes).
- Equipes de Maunakea Technologies, et plus particulièrement à A Osdoit, C Redon, P Culty et N Gaudin.
- Prof. C Lepen (Paris) pour Evaluation Médico-économique de EMC.