



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

2013

N°

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Marie-Caroline D'HUART

Le 05 juillet 2013

**PRÉVALENCE DU PAPILLOME OESOPHAGIEN
ET CANCER ASSOCIÉ DANS LE NORD EST DE LA FRANCE**

Examineurs de la thèse :

Monsieur Laurent Peyrin-Biroulet

Professeur

Président

Monsieur Marc-André Bigard

Professeur

Juge

Madame Aude Marchal Bressenot

Maitre de Conférences

Juge

Monsieur Eric Kull

Docteur en Médecine

Juge

Monsieur Jean-Baptiste Chevaux

Docteur en Médecine

Juge

Vice-Doyen « Pédagogie » : **Mme la Professeure Karine ANGIOI**
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : **Mme la Professeure Annick BARBAUD**
Vice-Doyen Mission « Finances » : **Professeur Marc BRAUN**

Assesseurs

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUEL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	
• « DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET - Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX - Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL- Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE- Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER - Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON - Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON – Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeure Eliane ALBUSSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT

Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (*Réanimation ; médecine d'urgence*)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie*)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLÉ

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIÈRE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (*Oto-rhino-laryngologie*)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (*Ophtalmologie*)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (*Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie*)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (*Cytologie et histologie*)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (*Radiologie et imagerie médecine*)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire*)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière*)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (*Parasitologie et mycologie*)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Epidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (*Médecine et Santé au Travail*)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (*Médecine légale et droit de la santé*)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ère} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique)

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE

Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline

HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston
(U.S.A)

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical
Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-
PAPADOPOULOS (1996)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

A notre Maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Laurent Peyrin-Biroulet,
Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie,

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse et de juger mon travail.

Je vous remercie de votre soutien pour ce travail et tout au long de mon cursus et pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant ce sujet.

Je suis admirative de votre intérêt pour la recherche clinique et pour les maladies inflammatoires chroniques intestinales.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre Maître et juge,

Monsieur le Professeur Marc-André Bigard,

Professeur de Gastroentérologie et d'Hépatologie,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Votre expérience, vos incroyables connaissances cliniques et théoriques sont un exemple pour moi. Je vous remercie de m'en avoir fait bénéficier.

Je n'oublierai pas votre sens de l'humour, vos anecdotes de proctologie, toujours croustillantes et votre passion pour l'orthographe et la grammaire.

Veillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Madame le Docteur Aude Marchal Bressenot,

MCU-PH en Anatomie et cytologie pathologiques,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

En espérant que ce travail vous intéressera, veuillez recevoir, Madame, l'expression de mon profond respect et de ma reconnaissance.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Eric Kull,

Chef de service du service d'Hépatogastroentérologie du CHR de Metz,

Vous me faites l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Grâce à vous, j'ai pu parfaire mon apprentissage de l'endoscopie même si le chemin est encore long pour remplir l'objectif que vous m'avez fixé : faire de l'endoscopie « comme un Japonais » !

Je vous remercie pour votre soutien, pour votre gentillesse et pour la confiance que vous m'avez accordée en me proposant de poursuivre ma formation à vos côtés.

Veillez recevoir, Monsieur, l'expression de ma reconnaissance et de mon profond respect.

A notre juge,

Monsieur le Docteur Jean-Baptiste Chevaux,

Praticien hospitalier du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy,

Tu me fais l'honneur de faire partie de ce jury de thèse et de juger mon travail.

Un grand merci pour ton aide très précieuse, ta disponibilité et pour le temps que tu as consacré à ce travail.

J'admire tes compétences et ta force de travail. Merci pour tout ce que tu m'as transmis toujours dans la bonne humeur.

J'espère que nous serons amenés à retravailler ensemble.

Puisse ce travail témoigner de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Bronowicki, chef de service du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy,

Merci pour votre confiance et votre soutien au cours de mon internat. Vos impressionnantes connaissances en hépatologie forcent mon admiration.

Veuillez recevoir, Monsieur et cher Maître, l'expression de mon profond respect.

A Monsieur le Dr Alain Courrier,

Un grand merci pour tout ce que vous m'avez transmis avec patience et pédagogie. J'admire votre maîtrise de l'endoscopie et vos incroyables connaissances. Travailler à vos côtés a été un réel plaisir.

A Madame le Dr Hélène Barraud, Madame le Dr Laurence Choné, Monsieur le Dr Hervé Hudziak et Monsieur le Dr Jérôme Watelet, praticiens hospitaliers dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy,

Merci pour votre encadrement et votre accompagnement lors de mon internat.

A Monsieur le Dr Abdelbasset Nani, Monsieur le Dr Abdenour Babouri, médecins dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Nancy,

Merci pour votre aide au cours de mon cursus et pour votre bonne humeur.

A Monsieur le Dr Mouhcine Benghanem, praticien hospitalier dans le service d'Hépatogastroentérologie du CHR de Metz

Merci pour votre sympathie et pour la formation que vous m'avez apportée.

A Monsieur le Dr Christian Platini, Madame le Dr Clémence Matta, praticiens hospitaliers du service d'oncologie du CHR de Metz

Merci pour votre gentillesse et pour m'avoir enseigné l'oncologie.

A Monsieur le Dr Nicolas Froment, chef de service du service d'anatomopathologie du CHR de Metz

Merci pour ton aide pour ce travail que ce soit pour la collecte des données d'anatomopathologie ou pour la relecture et les corrections.

A Monsieur le Dr Stéphane Koch, Madame le Dr Lucine Vuitton, praticiens hospitaliers du service d'Hépatogastroentérologie du CHU de Besançon

Merci pour votre aide pour la réalisation de cette thèse.

A Madame le Dr Deliquet,

Laurence, merci pour ta gentillesse, ton écoute et ton soutien tout au long de mon internat. Tu as été une super assistante, tu es une super PH. Vivement le mois de novembre, qu'on reforme notre « GPE team » !

A Madame le Dr Claire Pillot-Geist,

Claire, merci pour ta bonne humeur, ta gentillesse et tout ce que tu m'as appris. Que de bons souvenirs de mon semestre avec « le Génie », « Ninie », Michèle Torr et l'Orangina ! Je suis très contente que nous continuions à travailler ensemble.

A Madame le Dr Camille Zallot, Madame le Dr Marie Pauline Massoure, Monsieur le Dr Vincent Billioud, Monsieur le Dr Nicolas Williet

Merci pour votre aide et pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble.

A Arthur, Nafissa, Anthony, Anne Laure, Benjamin, Charlène, Emmanuel, Virginie, Oliviane, Sébastien, Guillaume, Claire, Bastien, Linda, Chloé,

Merci pour ces moments passés ensemble en stage ou ailleurs, toujours dans la bonne humeur.

Ces années d'internat ont été un bonheur grâce à vous.

Je vous souhaite le meilleur tant sur le plan professionnel que personnel.

A Florence et à Clémence (les cocottes), à Antoine et à Jean Philippe,

Nous nous connaissons depuis tellement d'années (le lycée est déjà si loin...) et avons tellement de bons souvenirs ensemble ! Merci pour votre amitié et votre soutien. J'espère qu'ils dureront encore de nombreuses années.

A Marie et Adrien,

Merci d'être des amis présents sur qui je peux toujours compter. Merci pour tous les bons moments que nous avons passés ensemble. Surtout ne changez pas !!

A Guillaume,

Merci d'avoir toujours été là dans les bons et les mauvais moments. Je n'oublierai jamais notre petite virée en catamaran et nos petites soirées CFC ! De bonnes rigolades nous attendent encore.

A Claire, Etienne, Maxime et Sébastien,

Merci pour votre gentillesse et votre amitié. Un grand merci à Etienne pour m'avoir aidé pour cette thèse et pour sa maîtrise de l'anglais.

A Maman et Papa,

Merci pour votre soutien inconditionnel, votre amour et votre confiance. Sans vous, je n'aurais jamais pu arriver jusque là. Merci de m'avoir supportée et portée toutes ces années et toutes les prochaines...

A Angélique, Claire et Elise,

Merci d'être là, de me soutenir et de me supporter (pas toujours facile...). Vous êtes des sœurs au top !!

A toutes les équipes qui m'ont accueillie si gentiment en stage pendant mon internat et qui ont contribué à m'apprendre tout ce que je sais, un grand merci. Une pensée particulière pour les équipes d'endoscopie et de gastro-entérologie du CHR de Metz.

SERMENT

« **A**u moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

I. MISE AU POINT.....	20
1. Epidémiologie.....	20
2. Physiopathologie et étiologies.....	23
A. Irritation locale.....	23
B. Infection à HPV.....	23
3. Aspect anatomopathologique du papillome œsophagien.....	28
4. Prise en charge endoscopique.....	30
A. Aspect endoscopique.....	30
B. Traitement endoscopique.....	33
5. Association au cancer épidermoïde de l'œsophage ?.....	33
6. Conclusion.....	37
II. ETUDE.....	38
1. Introduction.....	38
2. Matériel et méthodes.....	39
A. Critères d'inclusion.....	39
B. Population.....	39
C. Analyse statistique.....	40
3. Résultats.....	40
A. Prévalence.....	40
B. Caractéristiques cliniques des 78 patients.....	41
C. Caractéristiques endoscopiques des 78 patients.....	41
D. Suivi des patients.....	42
E. Diagnostic d'infection à HPV.....	43

F. Dysplasie et survenue de carcinome épidermoïde de l'œsophage.....	43
4. Discussion.....	45
III. BIBLIOGRAPHIE.....	49
IV. ANNEXE : Prevalence of esophageal squamous papilloma and associated cancer in the North East of France.....	55

I. MISE AU POINT

Le papillome œsophagien est une tumeur bénigne rare de l'œsophage [1]. Il a été décrit initialement par Adler *et al.* en 1959 [2]. Sa physiopathologie reste inconnue [1]. Deux étiologies principales ont été proposées et semblent synergiques [3] : une irritation locale par reflux gastro-œsophagien [4,5] et une infection à Human Papillomavirus (HPV) [6, 7, 8].

La découverte est le plus souvent fortuite lors d'une gastroscopie réalisée pour d'autres symptômes [4]. Son histoire naturelle reste mal connue notamment son potentiel évolutif et le risque de malignité. Quelques cas de carcinomes épidermoïdes de l'œsophage dans un contexte de papillomatose œsophagienne ont été rapportés [9-14], raison pour laquelle, aucun consensus de prise en charge endoscopique n'est validé ce jour.

1. EPIDEMIOLOGIE

Le papillome œsophagien est une lésion rare de l'œsophage. Sa prévalence varie entre 0,01 % et 0,45 % selon les séries de la littérature [1, 7, 15] dont les trois quarts ont été réalisées en Europe [1]. Les prévalences les plus importantes ont été observées dans le nord est de l'Italie [1].

Sablich *et al.* ont rapporté en 1988, 35 cas de papillomes œsophagiens lors de la réalisation de 8095 endoscopies hautes soit une prévalence de 0,45 % [15]. Talami *et al.* ont quant à eux, rapporté la survenue de 42 papillomes œsophagiens lors de 18 534 endoscopies réalisées chez 12 011 patients de mars 1989 à décembre 1996 soit une prévalence de 0.35 % [16]. La prévalence la plus faible (0,01 %) a été observée par Mosca *et al.* en 2001, avec 9 cas de papillomes œsophagiens retrouvés lors de 7618 endoscopies [1]. (Tableau 1)

Cette prévalence semble augmenter avec l'âge [7]. En effet, dans l'étude de Takeshita *et al.* [7], l'âge moyen était de 59,2 ans chez 35 patients et de 45,1 ans [16] et 50 ans [3] dans deux autres études. Certaines séries ont retrouvé une prédominance masculine pour le papillome œsophagien [7]. En 2006, Takeshita *et al.* [7] ont rapporté 38 cas de papillomes œsophagiens chez 35 patients dont 60 % étaient des hommes. Au contraire, certaines séries ont retrouvé un sex ratio égal à 1 [16].

Tableau 1. Prévalence du papillome œsophagien dans les principales séries de la littérature.

Auteurs	Année de publication de l'étude	Pays	Nombre d'endoscopies	Nombre de papillomes	Prévalence du papillome
Takeshita <i>et al.</i> [7]	2006	Japon	17387	38	0,20 %
Szanto <i>et al.</i> [17]	2006	Hongrie	59056	172	0,29 %
Mosca <i>et al.</i> [1]	2001	Italie	7618	9	0,01 %
Talami <i>et al.</i> [16]	2000	Italie	18534	42	0,35 %
Chang <i>et al.</i> [18]	1991	Finlande	18000	12	0,07 %
Orlowska <i>et al.</i> [19]	1994	Pologne	36500	24	0,05 %
Spinelli <i>et al.</i> [20]	1989	Italie	11932	9	0,07 %
Sablich <i>et al.</i> [15]	1988	Italie	8095	35	0,45 %
Fernandez-Rodriguez <i>et al.</i> [4]	1986	Espagne	14900	6	0,04 %
Toet <i>et al.</i> [21]	1985	Pays Bas	3100	4	0,12 %
Franzin <i>et al.</i> [5]	1983	Italie	20000	15	0,08 %
Morini <i>et al.</i> [22]	1980	Italie	1789	6	0,34 %

2. PHYSIOPATHOLOGIE ET ETIOLOGIES.

La physiopathologie du papillome œsophagien est inconnue à ce jour [3] : deux principales hypothèses ont été évoquées.

A. IRRITATION LOCALE.

La première hypothèse est une hyper-régénération de la muqueuse œsophagienne en réponse à une irritation mécanique ou chimique chronique [3, 7, 8]. Les principales étiologies retrouvées à cette cicatrisation avec hyper-régénération muqueuse sont : le reflux gastro-œsophagien [4, 5], l'endobrachyœsophage [3], l'œsophagite peptique [3], les traumatismes œsophagiens mécaniques [1] (sclérose de varices œsophagiennes [23], prothèses œsophagiennes métalliques auto expansives [24]...). Cette théorie est supportée par une localisation plus fréquente du papillome œsophagien dans l'œsophage distal [7]. Cette portion est la plus sévèrement atteinte en cas de reflux gastro-œsophagien [3]. Paradoxalement en 2006, dans une série japonaise incluant 38 papillomes, la localisation était préférentiellement au niveau de l'œsophage moyen (52,6 %) [7]. Le faible pourcentage de lésions dans le bas œsophage était expliqué par une moindre fréquence de reflux gastro-œsophagien sévère dans la population japonaise par rapport aux populations occidentales [7].

B. INFECTION A HPV

La deuxième hypothèse est un mécanisme viral lié à l'infection par HPV [6]. Cette infection est considérée comme un facteur étiologique du papillome œsophagien mais son importance physiopathologique exacte n'est pas encore définie [1, 8]. HPV est un virus à ADN avec un tropisme pour les épithéliums malpighiens [8]. Il regroupe une centaine de sous-types [1, 25] répartis en deux classes selon leur tropisme : HPV à tropisme cutané et HPV à tropisme muqueux [26]. Au sein des HPV à tropisme muqueux, on distingue, en fonction de leur

pouvoir oncogénique, les génotypes à « haut risque » c'est à dire possédant des propriétés de carcinogénèse (principalement HPV-16 et HPV-18) et des génotypes à « faible risque » (principalement HPV-6 et HPV-11) [26].

Les méthodes de détection d'HPV sont multiples. La méthode de détection la plus sensible est la Polymerase Chain Reaction (PCR) [7]. C'est une méthode de biologie moléculaire d'amplification génique qui permet de dupliquer un grand nombre de fois une séquence d'ADN ou d'ARN connue à partir d'une faible quantité de tissu [27]. L'hybridation in situ (ISH) permet de localiser une séquence de nucléotide mono brin connue sur une coupe histologique de tissu grâce à une sonde marquée complémentaire de la séquence cible [27]. L'immunohistochimie consiste à mettre en évidence divers antigènes cellulaires ou extracellulaires grâce à des anticorps spécifiquement dirigés contre eux sur des préparations cytologiques ou des coupes de tissus [27]. Bohn *et al.* en 2008, ont suggéré que l'hybridation in situ était un outil diagnostique utile et alternatif à la PCR pour la détection d'HPV [8].

Les HPV sont connus pour être responsables de lésions généralement bénignes mais peuvent conduire au développement de cancers [28]. Ils sont notamment responsables de plus de 95 % des cancers du col de l'utérus [29]. Récemment, différentes études ont montré que la présence d'HPV au niveau de la cavité orale est associée à une augmentation du risque de cancer de l'oropharynx [30, 31]. En réalisant un parallèle entre cancers du col utérin et cancers de la tête et du cou, certains auteurs ont montré une association entre l'infection par HPV, les comportements sexuels et des localisations spécifiques au sein de ces cancers comme l'oropharynx [30, 32]. Ainsi, l'infection par HPV au niveau oral est probablement transmise sexuellement [33]. Cependant, il n'est pas recommandé de rechercher systématiquement les HPV dans les carcinomes épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures tant que leur détection n'a pas d'implication thérapeutique [34]. Dans certains cas particuliers de carcinomes oropharyngés et/ou chez les patients sans facteur de risque alcool-tabagique, une étude immunohistochimique est optionnelle dans un but épidémiologique [34]. L'infection

par HPV a été évoquée comme facteur de risque du carcinome épidermoïde de l'œsophage [35]. Cette hypothèse est débattue [35, 36] et n'est pas retrouvée dans toutes les séries [37]. Certains auteurs suggèrent un rôle d'HPV dans la carcinogenèse œsophagienne dans les zones de fortes incidences de carcinome épidermoïde de l'œsophage [35], rôle non retrouvé dans les zones de faibles incidences. Les HPV en cause semblent être des HPV à haut risque comme HPV-16 et 18 [35].

Concernant les papillomes œsophagiens, Syrjanen *et al.* en 1982 ont, les premiers, démontré la présence d'antigènes HPV au sein des papillomes [6]. Les études réalisées par la suite ne sont pas toutes unanimes quant à l'association HPV/papillome œsophagien. Son rôle étiopathogénique reste aujourd'hui encore très discuté [1]. La prévalence de la détection d'HPV dans le papillome œsophagien varie entre 0 % et 87,5 % dans les différentes séries publiées [7,8]. Dans la série de Takeshita *et al.*, la présence d'HPV par PCR était retrouvée dans 4 papillomes sur 38 soit une prévalence de 10,5 % [7]. Le sous-type 6 était prédominant [7]. Dans l'étude d'Odze *et al.* en 1993, la détection d'HPV par PCR était réalisée pour 26 papillomes et était positive dans 50 % des cas [3]. Le sous-type le plus souvent retrouvé était le 16 [3]. Bohn *et al.* ont retrouvé un taux de détection important (87,5 %) avec des sous-types 6 et 11 prédominants [8]. (Tableau 2) Concernant ces différences de prévalence, plusieurs hypothèses ont été suggérées : existence de sous-types inconnus d'HPV [1], utilisation de méthodes de détection d'HPV différentes avec une sensibilité plus ou moins élevée [7], faux positifs dus à une contamination [8]. Certains auteurs n'ont en revanche pas retrouvé la présence d'HPV dans leur série [1, 15, 18, 21, 38]. Dans certaines études, des anomalies histologiques caractéristiques de la présence d'HPV, les koilocytes [7], ont été retrouvés alors que la détection d'HPV est restée négative [5]. Cela pourrait conforter l'hypothèse de sous-types inconnus d'HPV impliqués dans la physiopathologie du papillome oesophagien [1, 16, 39].

Les sous-types les plus souvent retrouvés dans la littérature sont les sous-types 6 et 11 qui sont associés à un faible risque de transformation maligne [7, 8, 39, 40, 41]. Cependant au début des années 1990, Odze *et al.* ont recherché la présence de plusieurs sous-types communs d'HPV par PCR dans 26 papillomes œsophagiens ; 50 % des papillomes étudiés étaient positifs pour HPV [3]. Le sous-type le plus fréquemment retrouvé était le sous-type 16 dans 9 cas sur 13, puis les sous-types 16 et 18 conjointement dans 3 cas et les sous-types 6 et 11 conjointement dans le dernier cas [3]. D'autres cas d'HPV à haut risque oncogène ont également été décrits dans la littérature [23].

Ainsi certains auteurs [3, 8] ont proposé une synergie entre irritation muqueuse et infection à HPV, nécessaire au développement du papillome œsophagien.

Tableau 2. Prévalence d'HPV dans les séries de la littérature comportant plus de 8 patients et sous-type HPV prédominant.

Auteurs	Année de publication de l'étude	Pays	Nombre de papillomes	Prévalence d'HPV (technique de détection)	Sous-types d'HPV prédominants
Bohn <i>et al.</i> [8]	2008	Mexique	19	85,7 % (PCR), 87,5 % (ISH)	6 et 11
Takeshita <i>et al.</i> [7]	2006	Japon	38	10,5 % (PCR)	NR
Szanto <i>et al.</i> [17]	2006	Hongrie	26	46,2 % (PCR)	NR
Mosca <i>et al.</i> [1]	2001	Italie	9	0 % (ISH)	
Talamini <i>et al.</i> [16]	2000	Italie	42	4,8 % (PCR)	NR
Lavergne <i>et al.</i> [39]	1999	Allemagne et Norvège	11	63,6 % (PCR)	6
Woo <i>et al.</i> [42]	1996	Corée	10	10 % (ISH)	NR
Poljak <i>et al.</i> [40]	1995	Pologne	29	3,6 %	6
Al-Sohaibani <i>et al.</i> [43]	1995	Arabie Saoudite	10	0% (IHC)	
Carr <i>et al.</i> [41]	1994	USA	17	4,3 %	6 et 11
Odze <i>et al.</i> [3]	1993	Canada	33	50 % (PCR)	16
Chang <i>et al.</i> [18]	1991	Finlande	12	0 %	
Fontolliet <i>et al.</i> [44]	1991	Suisse	33	18,1 % (ISH)	31, 33 et 35

HPV : Human Papilloma Virus, NR : Non Renseigné, ISH : Hybridation In Situ, PCR : Polymerase Chain Reaction, IHC : Immunohistochimie

3. ASPECT ANATOMOPATHOLOGIQUE DU PAPILLOME OESOPHAGIEN

Le papillome œsophagien est une tumeur végétante, exophytique le plus souvent, en saillie sur le plan de l'épithélium œsophagien [3]. La lésion est développée à partir de l'épithélium malpighien de la muqueuse œsophagienne [27]. C'est une tumeur bénigne, l'architecture générale de l'épithélium malpighien est conservée ainsi que l'intégrité de la membrane basale [7, 27]. Il n'existe pas d'atypies cytonucléaires franches mais des mitoses plus fréquentes que la normale, toujours situées au niveau de l'assise basale [27]. On ne retrouve pas d'invasion du tissu conjonctif sous jacent [27]. Les caractéristiques histologiques retrouvées sont [27] (Figures 1a et 1b) :

- la PAPILLOMATOSE : les crêtes épithéliales s'allongent et la couche basale de l'épithélium devient sinueuse. Aspect de papilles fines centrées par un axe conjonctivo-vasculaire grêle.
- l'HYPERACANTHOSE : épaissement de l'épithélium malpighien au niveau des corps muqueux de Malpighi (couche des cellules épineuses).
- l'HYPERKERATOSE : variable dans les papillomes des muqueuses. Représente l'épaississement de la couche de kératine superficielle, faite de squames anucléées, de type orthokératose, ou ayant conservé des noyaux pycnotiques, de type parakératose.

Un diagnostic différentiel doit être évoqué, le carcinome verruqueux [1]. Il s'agit d'une variété rare de carcinome épidermoïde de l'œsophage. Les différences anatomopathologiques avec le papillome œsophagien sont la présence de travées infiltrantes et de rares mitoses atypiques ce qui peut rendre son diagnostic difficile notamment sur des biopsies superficielles [27].

Figure 1a : Coupe histologique caractéristique d'un papillome œsophagien (objectif x 5, coloration Hématoxyline-Eosine)

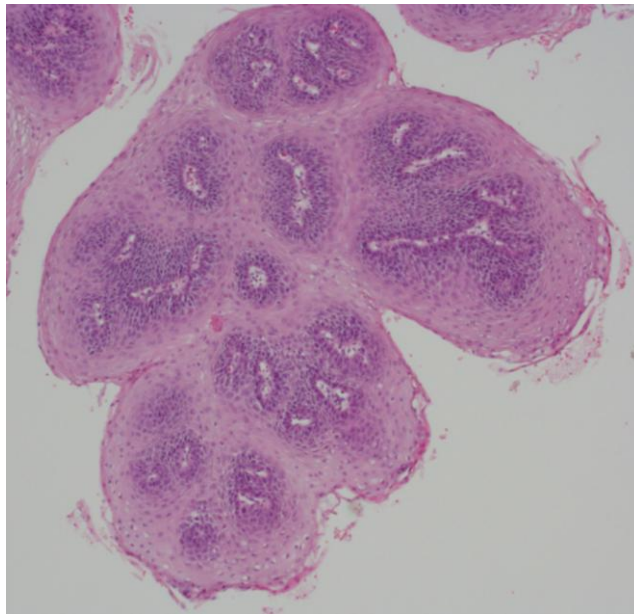
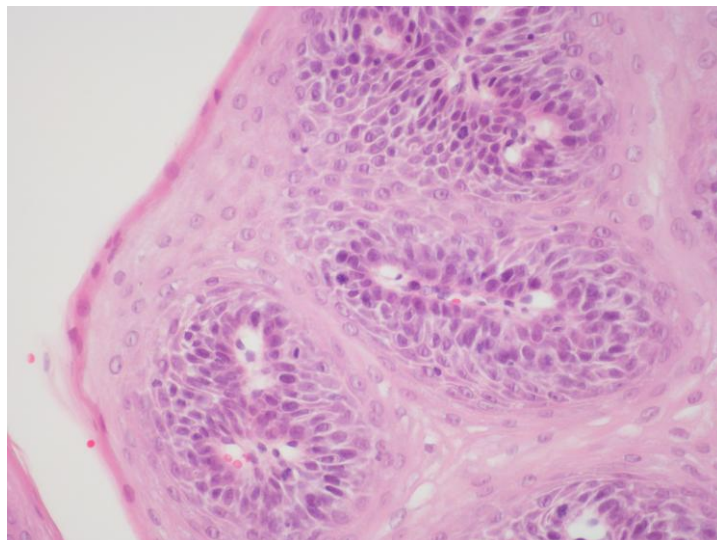


Figure 1b : Coupe histologique caractéristique d'un papillome œsophagien (objectif x 20, coloration Hématoxyline-Eosine)



4. PRISE EN CHARGE ENDOSCOPIQUE

A. ASPECT ENDOSCOPIQUE

Le papillome œsophagien est généralement asymptomatique [1] et découvert fortuitement lors d'une œsogastroduodénoscopie [11, 12]. Son aspect endoscopique est caractéristique mais non pathognomonique [1]. Il peut être confondu avec l'acanthosis glycogénique ou un carcinome verruqueux, type particulier de carcinome épidermoïde [1].

Il est décrit comme une formation polypoïde sessile, le plus souvent, ou pédiculée, bien délimitée par rapport au tissu adjacent [1, 7]. Il est habituellement de petite taille (5 mm) [3, 8] mais des formes géantes (jusqu'à 5 cm) ont été rapportées dans la littérature [1, 45]. De couleur généralement blanchâtre ou rosâtre [7], il est de consistance molle, à surface lisse ou légèrement rugueuse [1] (Figures 2a et 2b). Il est le plus souvent unique et retrouvé dans l'œsophage distal [3]. Des formes multiples, véritable papillomatose œsophagienne ont été décrites dans la littérature [46, 47]. (Figure 3) Dans ce cas, une dysphagie [10, 46] peut être retrouvée au diagnostic, due à une sténose œsophagienne [46] causée par la papillomatose.

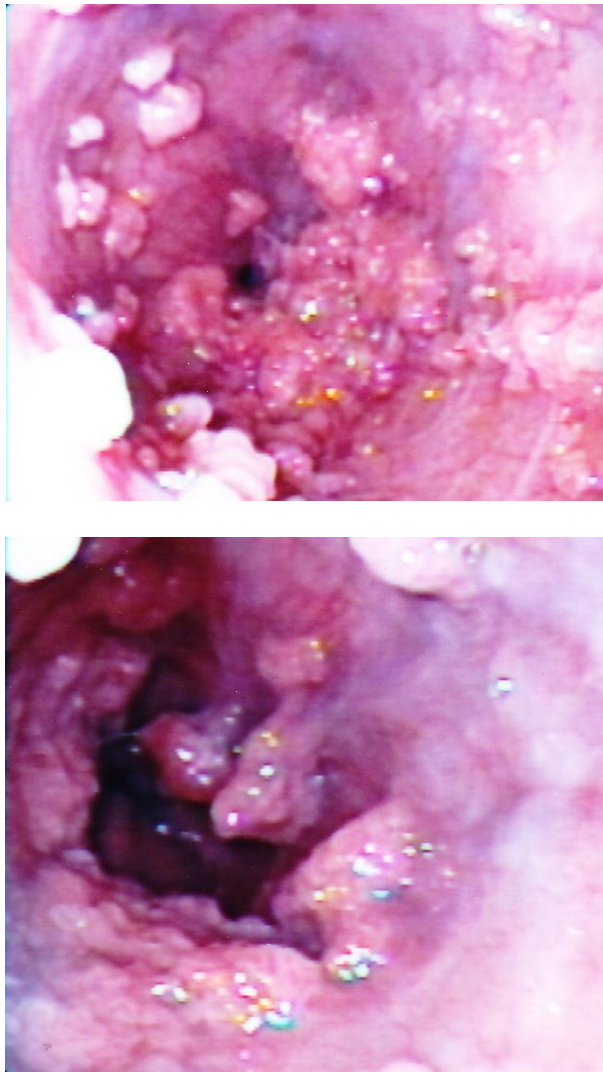
Figure 2 a : Papillome œsophagien : lésion unique, plane, sessile, de petite taille.



Figure 2 b : Papillome œsophagien unique avec technique de chromoendoscopie virtuelle type NBI (Narrow Band Imaging, Olympus®)



Figure 3 : Papillomatose œsophagienne : lésions multiples, pédiculées et sessiles, s'étendant sur plusieurs centimètres.



B. TRAITEMENT ET SURVEILLANCE

Le traitement du papillome œsophagien est le plus souvent endoscopique : résection à la pince à biopsie [1, 15], à l'anse diathermique [1, 15] ou par mucosectomie [1]. L'histoire naturelle du papillome œsophagien est mal connue. Plusieurs séries de la littérature ont retrouvé une stabilité des lésions après traitement minimal [11, 15]. Actuellement, aucun consensus n'est disponible pour la prise en charge et la surveillance endoscopique des papillomes œsophagiens.

5. ASSOCIATION AU CANCER EPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE ?

Le papillome œsophagien est une tumeur considérée comme bénigne, développée aux dépens de l'épithélium œsophagien. Son potentiel malin a été décrit mais reste aujourd'hui encore, très discuté [8]. Seulement six cas de papillome œsophagien compliqués de carcinome épidermoïde de l'œsophage ont été décrits [9-14] de manière isolée dans la littérature (Tableau 3). Le risque de survenue des carcinomes épidermoïdes de l'œsophage sur papillome est inconnu.

Le premier cas a été décrit dans la littérature, en 1992 par Van Cutsem *et al.* [9]. Il s'agissait d'un patient présentant une papillomatose œsophagienne avec recherche d'HPV positive.

Waluga *et al.* en 2000 [10], ont également rapporté un cas de carcinome épidermoïde sur papillomatose œsophagienne chez un homme de 28 ans découvert lors d'un bilan de dysphagie. La gastroscopie retrouvait de multiples papillomes dans la partie haute et moyenne de l'œsophage dont le plus volumineux mesurait 1,5 cm. Les biopsies confirmaient le diagnostic de papillome œsophagien et le scanner cervical retrouvait une infiltration de la trachée. Un traitement chirurgical a donc été réalisé. L'anatomopathologie sur la pièce

opératoire retrouvait des zones de carcinome épidermoïde. La recherche d'HPV n'a pas été réalisée dans ce cas.

Reynoso *et al.* en 2004 [11] ont décrit un cas de cancer épidermoïde de l'œsophage sur une papillomatose chez une patiente de 74 ans. La gastroscopie retrouvait des lésions surélevées nacrées multiples, circonférentielles entre 20 et 30 cm des arcades dentaires. Les biopsies retrouvaient des papillomes œsophagiens. En raison de la dysphagie présentée par la patiente et du risque de cancer œsophagien occulte, une œsophagectomie avec anastomose gastro-œsophagienne cervicale a été réalisée. L'anatomopathologie sur la pièce de résection chirurgicale retrouvait des lésions de carcinome épidermoïde in situ. La recherche d'HPV de bas et haut risque par hybridation in situ était négative.

En 2009, Attila *et al.* [12] ont rapporté la survenue d'un carcinome épidermoïde chez un homme de 70 ans. Une gastroscopie a été réalisée pour dysphagie intermittente et épigastralgies. Celle-ci retrouvait une papillomatose étendue entre 22 et 39 cm des arcades dentaires. Les biopsies réalisées à plusieurs reprises ne retrouvaient pas de lésions en faveur d'un carcinome épidermoïde. Une échoendoscopie œsophagienne retrouvait des lésions limitées à la muqueuse œsophagienne et ne franchissant pas la muscularis mucosae. Le patient a été surveillé puis opéré (œsophagectomie) suite à une impaction alimentaire œsophagienne. L'anatomopathologie retrouvait des lésions de cancer épidermoïde différencié invasif. La recherche d'HPV par hybridation in situ était négative. Ce patient a également développé un cancer épidermoïde de la cavité buccale et du pylore. Pour cette dernière lésion, les auteurs ont suggéré comme étiologie, une lésion métastatique du carcinome œsophagien [12].

Borgulya *et al.* [13] en 2011, ont publié le cas d'une patiente de 72 ans présentant une dysphagie progressive avec symptômes de reflux. Une gastroscopie a été réalisée et a retrouvé une altération de la muqueuse œsophagienne de type villeuse avec une zone suspecte. Des biopsies ont été réalisées. L'anatomopathologie retrouvait des lésions de papillomes associées à des lésions de carcinome épidermoïde in situ au niveau de la zone œsophagienne suspecte.

La patiente a bénéficié d'une œsophagectomie avec anastomose œsogastrique. Les lésions restantes sur l'œsophage proximal, ont été traitées par coagulation au plasma argon [13]. Deux ans plus tard, la patiente a présenté une récurrence de carcinome épidermoïde sur l'œsophage proximal restant, traitée par mucosectomie endoscopique avec succès [13].

Le dernier cas, décrit par Donnellan *et al.* [14] en 2012, correspondait à une femme de 64 ans présentant des polypes œsophagiens multiples sur 5 cm dans l'œsophage moyen et un nodule distal plus volumineux de 2 cm. En anatomopathologie, les polypes œsophagiens correspondaient à une papillomatose et le nodule plus volumineux à un carcinome épidermoïde. La recherche d'HPV n'a pas été réalisée dans cette étude.

Aucun facteur de risque prédictif de dégénérescence du papillome œsophagien n'est retrouvé dans la littérature. Ceci s'explique en partie par le très faible nombre de cas de carcinome épidermoïde sur papillome œsophagien décrits dans la littérature. Cependant, certains auteurs suggèrent un risque de transformation maligne très faible pour les papillomes solitaires mais qui se majore en cas de papillomatose œsophagienne [10] ou de papillome géant [11]. Donnellan *et al.* [14] ont proposé une surveillance endoscopique en l'absence de traitement spécifique des papillomes œsophagiens. Toutefois aucun consensus n'est disponible à ce jour quant aux traitements et à la surveillance des papillomes œsophagiens.

Tableau 3 : Carcinomes épidermoïdes sur papillomatose œsophagienne décrits dans la littérature.

Auteurs	Année de publication	Lieu de l'étude	Sexe	Age	Signes cliniques	Taille maximale	Anapath biospies	Recherche HPV
Van Cutsem <i>et al.</i> [9]	1992	NR	homme	NR	NR	NR	NR	positive
Waluga <i>et al.</i> [10]	2000	Pologne	homme	28 ans	dysphagie et perte de poids	1,5 cm	Papillome œsophagien	non réalisée
Reynoso <i>et al.</i> [11]	2004	USA	femme	74 ans	dysphagie intermittente	NR	papillome œsophagien et carcinome épidermoïde in situ	négative
Attila <i>et al.</i> [12]	2009	Canada	homme	70 ans	dysphagie et épigastralgies	NR	papillome	négative
Borgulya <i>et al.</i> [13]	2011	Allemagne	femme	72 ans	dysphagie progressive et reflux	NR	papillome et carcinome épidermoïde (zone suspecte)	non réalisée
Donnellan <i>et al.</i> [14]	2012	Canada	femme	64 ans	absents	2 cm	papillome et carcinome épidermoïde (gros papillome)	non réalisée

NR : non renseigné

6. CONCLUSION

Le papillome œsophagien est donc une tumeur œsophagienne rare [1] dont la physiopathologie reste mal connue actuellement [3]. Toutefois, un mécanisme synergique entre l'infection à HPV [6] et une irritation œsophagienne muqueuse [4, 5] paraît le plus probable. Quelques cas de carcinomes épidermoïdes [9-14] compliquant des papillomatoses œsophagiennes ont été décrits dans la littérature mais aucune recommandation n'existe actuellement concernant leur surveillance.

II. ÉTUDE

1. INTRODUCTION

Le papillome œsophagien est une tumeur épithéliale rare qui a été décrite initialement par Adler *et al.* en 1959 [1, 2]. Moins de 200 cas ont été décrits dans la littérature [1]. Sa prévalence varie entre 0,01 % et 0,45 % dans les séries endoscopiques [1, 15, 16]. Il est plus fréquent chez les hommes d'âge moyen [7].

Il est le plus souvent asymptomatique et découvert lors d'endoscopies digestives hautes [1,4]. Il est habituellement localisé dans l'œsophage distal et correspond à une petite lésion unique blanchâtre et sessile [1, 3, 7]. Des formes multiples, véritables papillomatoses [46, 47] et des formes géantes jusqu'à 5 cm [45] ont été décrites dans la littérature. L'aspect endoscopique est caractéristique mais non pathognomonique [1]. Le diagnostic est histologique, reposant sur trois caractéristiques principales: l'hyperacanthose, l'hyperkératose et la papillomatose [27].

Sa physiopathologie reste peu connue [3]. Une irritation chronique de la muqueuse œsophagienne due à des facteurs chimiques ou mécaniques [3, 7, 8] et une infection à HPV [1, 8] ont été évoquées. La prévalence des papillomes HPV positifs varie entre 0 % et 87,5 % dans la littérature [8, 18].

Le papillome œsophagien est considéré comme une tumeur bénigne [8]. Cependant des données récentes mettent en lumière son potentiel malin [8, 9-14]. Dans la plupart des cas, le carcinome épidermoïde était développé sur un papillome géant ou sur une papillomatose [9-14]. Le risque de cancer chez ces patients doit encore être déterminé.

2. MATERIEL ET METHODES

A. CRITERES D'INCLUSION

Tous les patients vus consécutivement entre janvier 2005 et février 2013 en hospitalisation ou en consultation externe dans les services d'endoscopie digestive du CHU de Nancy, du CHU de Besançon et de l'hôpital Mercy de Metz pour une gastroscopie, ont été inclus dans l'étude. Le diagnostic histologique de papillome œsophagien a été réalisé sur des fragments réséqués lors des endoscopies et fixés dans le formol dans les services d'anatomopathologie de chaque centre. Les critères du diagnostic histologique de papillome œsophagien étaient des projections en doigt de gant centrées par un axe conjonctivo-vasculaire grêle non inflammatoire et associées à une augmentation du nombre de cellules. Ces cellules conservaient une orientation et une différenciation normales sans atypie cytologique.

B. POPULATION

Les variables suivantes ont été recueillies dans les dossiers médicaux pour chaque patient présentant un papillome œsophagien et pour chaque gastroscopie: 1) données cliniques: sexe, âge, tabagisme actif, alcoolisme chronique, traitement par inhibiteur de la pompe à protons, traitement immunosuppresseur, antécédents de cancer (notamment ORL, œsophagien, anal et gynécologique). 2) Données endoscopiques: date de la gastroscopie, indications de l'examen (dyspepsie, dysphagie, anémie, cirrhose hépatique, autres), nombre de papillomes, taille du papillome, distance aux arcades dentaires, aspect (sessile ou pédiculé), consistance (mou ou induré), couleur (blanchâtre ou autre), traitement (biopsie, biopsie exérèse, polypectomie, mucosectomie, coagulation au plasma argon), réalisation d'une échoendoscopie, coloration au Lugol, lésions associées (hernie hiatale, œsophagite,

endobrachyœsophage, ulcère gastrique, cancer). 3) Données anatomopathologiques: dysplasie, carcinome épidermoïde, infection par HPV associée.

Si la recherche d'HPV a été réalisée sur les échantillons de tissus, la méthode de détection et le sous-type d'HPV retrouvé ont été recueillis.

Les dernières nouvelles correspondaient à la dernière visite du patient dans le service pour une gastroscopie ou une consultation. Si le patient n'avait pas eu de gastroscopie ou de suivi clinique dans le service après résection du papillome œsophagien, son médecin traitant était contacté directement afin de préciser la survenue ou non d'un carcinome épidermoïde œsophagien.

C. ANALYSE STATISTIQUE

Les analyses statistiques ont consisté en un calcul de la prévalence du papillome œsophagien par rapport au total de gastroscopies réalisées et en une analyse descriptive en utilisant des fréquences et des médianes avec interquartiles. Les analyses ont été réalisées au moyen du logiciel SAS® (SAS, version 9.3, Cary, NC). Seules des analyses descriptives ont été réalisées.

3. RESULTATS

A. PREVALENCE

Parmi les 55305 gastroscopies réalisées consécutivement entre janvier 2005 et février 2013 dans les trois centres, un papillome œsophagien a été diagnostiqué chez 78 patients. La prévalence du papillome œsophagien dans notre étude était de 0,01 %.

B. CARACTERISTIQUES CLINIQUES DES 78 PATIENTS (TABLEAU 4)

Au moment du diagnostic, l'âge médian des patients avec papillomes œsophagiens était de 50 ans (IQR, 19-86). 44 patients (56,4 %) étaient des hommes. Parmi ces 78 patients, 30 étaient des fumeurs actifs et 13 présentaient une consommation chronique d'alcool. Un traitement par inhibiteur de la pompe à protons était retrouvé chez 22 patients et un traitement immunosuppresseur chez 4 d'entre eux. Cinq patients avaient des antécédents de cancers ORL ou œsophagiens (1 carcinome épidermoïde de l'œsophage, 1 adénocarcinome du cardia, 1 carcinome épidermoïde des cordes vocales et 1 carcinome épidermoïde du plancher buccal).

C. CARACTERISTIQUES ENDOSCOPIQUES DES 78 PATIENTS (TABLEAU 4)

Les indications de la gastroscopie initiale étaient la dyspepsie dans 19 cas (24,4 %), le suivi de cirrhose hépatique (15,4 %), la dysphagie (7,7 %) et l'anémie avec suspicion d'origine digestive (5,1 %). La distance médiane aux arcades dentaires était de 27 cm (IQR, 16-40). La plupart des papillomes étaient isolés (93,6 %). La taille médiane du papillome était de 3 mm (IQR, 1-20). Il était le plus souvent pédiculé (70,8 %), mou (80 %) et blanchâtre (91,7 %). Une chromoendoscopie avec coloration au Lugol a été réalisée dans 3 cas. Le papillome œsophagien était associé à une hernie hiatale chez 12 patients, une œsophagite chez 11 patients, un endobrachyœsophage chez 4 patients et un ulcère gastrique chez 3 patients. Une échoendoscopie a été réalisée chez 1 patient. En première intention, la prise en charge endoscopique comprenait des biopsies seules dans 27 cas (34,6 %), une biopsie exérèse dans 47 cas (60,3 %), une exérèse à l'anse diathermique dans 2 cas (2,6 %) et une mucosectomie dans 2 cas (2,6 %). La résection a été complétée par une coagulation au plasma argon dans 3 cas (3,8 %).

Tableau 4: Caractéristiques des patients avec données manquantes (N=78)

		Données manquantes	Données disponibles	
			Présence	Absence
Caractéristiques des patients	Tabagisme actif	12	30 (45,5 %)	36 (54,5 %)
	Alcoolisme chronique	13	13 (20 %)	52 (80 %)
	IPP	8	22 (31,4 %)	48 (68,6 %)
	Traitement immunosuppresseur	5	4 (5,5 %)	69 (94,5 %)
	Cancer ORL ou de l'œsophage	3	4 (5,3 %)	71 (94,7 %)
	Cancer anal ou gynécologique	3	1 (1,3 %)	74 (98,7 %)
	Autre cancer	3	10 (13,3 %)	65 (86,7 %)
Caractéristiques endoscopiques	Lésion pédiculée	54	17 (70,8 %)	7 (29,2 %)
	Lésion sessile	55	6 (26,1 %)	17 (73,9 %)
	Lésion molle	73	4 (80 %)	1 (20 %)
	Lésion indurée	73	0	5 (100 %)
	Lésion blanchâtre	66	11 (91,7 %)	1 (8,3 %)

D. SUIVI DES PATIENTS

La médiane de suivi était de 21 mois (IQR, 0-91). Le temps médian entre la première et la deuxième gastroscopie était de 7 mois (IQR, 0,5-74). Trente-cinq patients (44,9 %) ont bénéficié d'une deuxième endoscopie durant laquelle 15 papillomes œsophagiens ont été retrouvés. Huit étaient connus et non réséqués lors de la gastroscopie précédente, 3 correspondaient à des cicatrices d'anciens papillomes et 4 étaient nouvellement diagnostiqués. Le traitement endoscopique était la biopsie exérèse dans 6 cas, la biopsie simple dans 4 cas, la mucosectomie dans 1 cas et la destruction au plasma argon dans 5 cas. Une troisième endoscopie a été réalisée chez treize patients. Durant cet examen, 3 papillomes ont été retrouvés, 2 étaient connus et non réséqués lors de la gastroscopie précédente, 1 était nouveau. Le traitement endoscopique était la biopsie simple dans 1 cas et la biopsie exérèse dans 1 cas. Six patients ont bénéficié d'une quatrième endoscopie ou plus et aucun papillome n'a été retrouvé.

Quarante et un patients (52,6 %) n'ont pas eu de gastroscopie de contrôle ou de suivi clinique dans les différents services après résection endoscopique de leur papillome œsophagien. Le médecin traitant de chacun de ces patients a été contacté directement pour savoir s'ils avaient développé des symptômes évoquant un cancer de l'œsophage. Un patient avait eu une seconde gastroscopie qui ne retrouvait pas de récurrence de papillome œsophagien. Vingt patients n'ont pas eu de gastroscopie de contrôle mais ne présentaient pas de symptômes digestifs. Pour les 20 derniers patients, ces informations n'ont pas pu être recueillies.

E. DIAGNOSTIC D'INFECTION A HPV

La présence d'HPV n'a pu être recherchée que dans 6 cas. Les techniques de détection étaient l'hybridation in situ dans 5 cas et l'immunohistochimie dans 1 cas. Aucune séquence d'HPV n'a été détectée dans les échantillons testés.

F. DYSPLASIE ET SURVENUE DE CARCINOME EPIDERMOÏDE DE L'ŒSOPHAGE

La présence de dysplasie de bas grade a été retrouvée dans 2 biopsies. Parmi ces 2 patients, un avait une gastroscopie de contrôle normale 6 mois après et l'autre a développé un carcinome épidermoïde de l'œsophage. Durant le suivi, 2 carcinomes épidermoïdes de l'œsophage ont été diagnostiqués. La prévalence de carcinome épidermoïde était de 2,6 % dans la population des patients porteurs de papillomes œsophagiens.

Le premier cas concerne un homme de 75 ans alcoololo-tabagique avec une cirrhose éthylique. La première gastroscopie a été réalisée en 2002 et a retrouvé une petite lésion œsophagienne entre 32 et 34 cm de arcades dentaires. Des biopsies ont été réalisées et ont retrouvé un papillome œsophagien avec de la dysplasie de bas grade. Un mois plus tard, une gastroscopie de contrôle a été réalisée avec coloration au Lugol et ne retrouvait pas de récurrence de papillome. Deux ans plus tard, une gastroscopie de contrôle a retrouvé une lésion sessile de 1

cm à 30 cm des arcades dentaires correspondant à un carcinome épidermoïde, traité par mucosectomie 1 mois plus tard. L'anatomopathologie retrouvait un carcinome épidermoïde micro invasif avec de la dysplasie de haut grade. La gastroscopie de contrôle à 1 mois avec coloration au Lugol ne retrouvait pas de récurrence de papillome œsophagien ou du carcinome épidermoïde. Trois mois plus tard, la gastroscopie avec coloration au Lugol permet de mettre en évidence 2 zones iodo-négatives à 29 et 31 cm des arcades dentaires. L'analyse histologique retrouve du papillome œsophagien sans infection par HPV par technique d'hybridation in situ. Après traitement endoscopique, plusieurs gastroscopies de surveillance ont été réalisées à 1 an et 3 ans et n'ont pas retrouvé de récurrence des lésions.

Le second cas concerne également un homme de 75 ans ayant présenté une dysphagie brutale en mars 2012. Il présente une intoxication tabagique active et sa consommation alcoolique est estimée à 20 grammes par jour. L'examen ORL était normal. Un scanner cervical et thoracique a montré un épaississement de l'œsophage thoracique associé à deux lésions pulmonaires. Une gastroscopie a été réalisée et a retrouvé une tumeur non sténosante occupant le tiers de la circonférence entre 19 et 24 cm des arcades dentaires associée à un probable papillome œsophagien à 36 cm. Les biopsies de la lésion proximale ont confirmé le diagnostic de carcinome épidermoïde et celles de la lésion distale le papillome œsophagien. Les lésions pulmonaires semblaient être primitives. Une lobectomie pulmonaire supérieure droite a été réalisée et l'anatomopathologie confirmait la présence de deux adénocarcinomes bronchiques. Un traitement par chimiothérapie suivi de radiothérapie aurait dû être réalisé mais la priorité a été donnée à la lésion œsophagienne. Concernant le carcinome épidermoïde œsophagien, une radiochimiothérapie concomitante a été réalisée de juillet 2012 à septembre 2012. Une gastrostomie a été réalisée afin d'assurer un état nutritionnel correct pendant et après le traitement. Un scanner thoracique réalisé en décembre et en mars 2013 retrouvait une stabilité des lésions œsophagiennes. Une gastroscopie réalisée en janvier 2013 retrouvait un aspect cicatriciel du tiers supérieur de l'œsophage. Les biopsies réalisées étaient négatives.

Dans ce cas, le carcinome épidermoïde et le papillome œsophagien n'étaient pas situés au même endroit.

4. DISCUSSION

Pour la première fois, la prévalence du papillome œsophagien a été évaluée en France. La prévalence du papillome œsophagien a été rapportée dans seulement quelques séries et varie entre 0,01 % et 0,043 % [1, 7, 15]. La plupart de ces études sont européennes et principalement réalisées en Italie [1, 5]. Dans notre étude, la prévalence du papillome œsophagien était de 0,01 %, comparable à celle trouvée par Mosca *et al.* en Italie en 2001 [1]. Nous pouvons suggérer que le papillome œsophagien est une lésion sous-estimée. La plupart de nos patients étaient des hommes d'âge moyen. Ces données sont cohérentes avec celles publiées précédemment [1, 3, 7]. Les caractéristiques endoscopiques du papillome œsophagien, dans notre étude, sont globalement similaires à celles retrouvées dans la littérature: une lésion unique, de petite taille (3 mm), molle, blanchâtre et localisée dans l'œsophage distal [1, 3, 7, 8, 14]. L'aspect du papillome dans notre étude était différent de celui décrit dans les séries avec plus de lésions pédiculées que sessiles [1, 7]. La plupart du temps, le papillome œsophagien est réséqué endoscopiquement par biopsie exérèse ou par anse diathermique [1]. Cela était également retrouvé dans notre étude.

La physiopathologie est inconnue. Deux étiologies ont été proposées [1, 3, 6]. La première est une irritation chronique de la muqueuse œsophagienne [3, 7, 8] due à des facteurs chimiques ou mécaniques tels que le reflux gastro-œsophagien [4, 5], des traumatismes mineurs [1] (sclérose de varices œsophagiennes [23], prothèses œsophagiennes métalliques [24]), consommation alcoolique et tabagique [16]. Dans notre étude, l'indication principale de la gastroscopie était la dyspepsie (24,4 %) et 22 patients étaient traités par IPP. Une œsophagite

peptique et un endobrachyœsophage étaient retrouvés chez 15 patients et étaient les principales lésions associées au papillome œsophagien. Le papillome œsophagien était principalement localisé dans l'œsophage distal (27 cm, IQR 16-40) comme dans la plupart des études [3]. Ces constatations supportent l'hypothèse étiologique d'une irritation muqueuse chronique par reflux gastro-œsophagien.

La seconde étiologie proposée dans la littérature est une infection par HPV [1, 8]. Son exacte implication physiopathologique reste floue [3]. HPV est un virus à tropisme épithélial transmis par voie sexuelle [8, 32, 33]. Il fait partie d'un groupe hétérogène de virus à ADN avec de nombreux sous-types [1, 25, 26]. Deux catégories d'HPV ont été définies: HPV à bas risque qui ne sont pas responsables de cancers (HPV-6 et 11 par exemple) et HPV à haut risque pouvant être responsables de lésions cancéreuses (par exemple HPV-18 et 16) [26]. Il est établi que HPV, en particulier HPV-16 et 18, est responsable de la majorité des cancers du col de l'utérus [29]. Plus récemment, HPV a été mis en cause dans le cancer de l'oropharynx [30, 31]. Syrjanen *et al.* ont démontrés les premiers, en 1982, l'association entre HPV et le papillome œsophagien [6]. La prévalence d'HPV dans le papillome œsophagien varie entre 0 % et 87,5 % dans les séries publiées [1, 8, 18]. Certains auteurs n'ont pas retrouvé la présence d'HPV dans leurs papillomes œsophagiens que ce soit par PCR ou par hybridation in situ [1, 15, 18, 21, 38]. Dans l'étude de Takeshita *et al.*, HPV était retrouvé dans 10,5 % des cas [7]. Le sous-type prédominant était le 6. Odze *et al.* ont retrouvé HPV dans 50 % des cas et le sous-type le plus fréquent était le 16 [3]. Les sous-types les plus souvent retrouvés dans la littérature sont les sous-types 6 et 11 [8, 39-41]. Dans notre étude, nous n'avons pas retrouvé d'infection par HPV quelque soit la technique de détection utilisée (hybridation in situ ou immunohistochimie). Ces méthodes ne sont pas les plus sensibles pour détecter HPV [7]. Ces résultats doivent être analysés avec prudence en raison de la petite taille de l'échantillon testé. Plusieurs explications peuvent être suggérées pour expliquer cette disparité de présence

d'HPV: implication d'autres facteurs étiologiques [3-5], sous-types inconnus d'HPV [1], sous-types d'HPV indétectables en raison d'une trop faible concentration [1, 11]. Le rôle d'HPV dans la transformation de lésions papillomateuses en carcinome est bien reconnu dans le cancer du col utérin, de la région anogénitale ou du larynx [11]. Son rôle dans la carcinogenèse œsophagienne est toujours débattu [35, 36].

Le papillome œsophagien est habituellement considéré comme une lésion bénigne [1, 4, 10]. Son potentiel malin reste débattu [1, 8, 10]. Une meilleure connaissance de son histoire naturelle est nécessaire pour évaluer le risque de carcinome épidermoïde. Son potentiel malin a été rapporté dans 6 cas isolés [9-14]. Le premier cas a été décrit par Van Cutsen *et al.* en 1992 [9]. Ces cas concernaient 3 femmes [11, 13, 14] et 3 hommes [9, 10, 12]. Tous les carcinomes épidermoïdes étaient développés sur une papillomatose œsophagienne [9-14]. La présence d'HPV a été recherchée dans 3 cas seulement et était négative dans 2 cas [9, 11, 12]. Un traitement chirurgical a été réalisé dans la majorité des cas [10-12]. Certains auteurs recommandent une surveillance endoscopique en cas de papillome géant ou de papillomatose [14]. Actuellement, il n'existe aucune preuve scientifique concernant le risque de carcinome épidermoïde et aucun consensus concernant le suivi endoscopique. Dans notre étude, deux cas de dysplasie de bas grade et deux cas de carcinome épidermoïde ont été retrouvés. Dans le premier cas, le carcinome épidermoïde était développé au même endroit que le papillome œsophagien avec dysplasie de bas grade. Le traitement endoscopique a été un succès et la recherche d'HPV était négative. Dans l'autre cas, le carcinome épidermoïde est survenu sur un autre site que le papillome. Il faut aussi souligner que ces carcinomes se sont développés chez des patients alcoololo-tabagiques, facteurs de risque bien connus de ce type de cancer [16]. Si nous ne pouvons pas conclure à un lien entre le papillome œsophagien et le carcinome survenu de façon synchrone, nous devons considérer le cas où le carcinome s'est développé sur le site de résection d'un papillome œsophagien. La prévalence du carcinome épidermoïde serait donc de 1,3 % dans notre étude. Ces données pourraient supporter l'hypothèse d'une

association entre papillome et carcinome épidermoïde dans l'œsophage et devraient conduire à une surveillance endoscopique spécifique [14].

Aucun facteur de risque d'apparition de carcinome épidermoïde sur papillome n'a été décrit dans la littérature, toutefois, certains auteurs ont suggéré que les papillomatoses et les papillomes géants avaient un potentiel malin [11, 12]. Dans notre étude, de la dysplasie de bas grade a été retrouvée lors de 2 biopsies. Dans le premier cas, le papillome était unique, de petite taille (10 mm) et dans le second cas, il y avait 2 papillomes dont les dimensions n'étaient pas précisées. Le papillome œsophagien sur lequel s'est développé le carcinome épidermoïde était unique de taille non précisée. Aucun facteur de risque de carcinome épidermoïde n'a pu être étudié dans notre population du fait de la faible survenue de l'évènement.

La limite principale de notre étude est le recueil rétrospectif des données sans endoscopies de surveillance systématiques. Cela met en lumière le manque de consensus sur la surveillance endoscopique avec des pratiques propres à chaque centre. Seuls les papillomes œsophagiens avec un diagnostic histologique ont été collectés et inclus, cela pourrait sous-estimer la prévalence.

En conclusion, la prévalence du papillome œsophagien dans le nord est de la France est comparable aux données antérieures. Aucun lien avec HPV n'a été retrouvé dans notre étude mais ces conclusions doivent être interprétées avec prudence de fait de la petite taille de l'échantillon testé. Les endoscopistes devraient être sensibilisés au potentiel malin possible du papillome œsophagien, entraînant une résection complète et une surveillance endoscopique. Des cohortes prospectives de grande taille sont nécessaires pour déterminer l'exacte histoire naturelle du papillome œsophagien.

III. BIBLIOGRAPHIE

1. Mosca S, Manes G, Monaco R, Bellomo PF, Bottino V, Balzano A. Squamous papilloma of the esophagus: long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 857 – 861.
2. Adler RH, Carberry DM, Ross CA. Papilloma of the esophagus. Association with hiatus hernia. *J Thorac Surg* 1959; 37: 625-35.
3. Odze R, Antonioli D, Shocket D, Noble-Topham S, Goldman H, Upton M. Esophageal squamous papillomas. A clinicopathologic study of 38 lesions and analysis for human papillomavirus by the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 803 – 812.
4. Fernández-Rodríguez CM, Badia-Figuerola N, Ruiz del Arbol L, Fernández-Seara J, Dominguez F, Avilés-Ruiz JF. Squamous papilloma of the esophagus: report of six cases with long-term follow-up in four patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81(11): 1059-62.
5. Franzin G, Musola R, Zamboni G, Nicolis A, Manfrini C, Fratton A. Squamous papillomas of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1983; 29(2): 104-6.
6. Syrjanen K, Pyrhonen S, Aukee S, Koskela E. Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol* 1982; 5: 291-296.
7. Takeshita K, Murata S, Mitsufuji S, Wakabayashi N, Kataoka K, Tsuchihashi Y, Okanou T. Clinicopathological characteristics of esophageal squamous papillomas in Japanese patients with comparison of findings from Western countries. *Acta Histochem Cytochem* 2006; 39(1): 23-30.
8. Bohn OL, Navarro L, Saldivar J, Sanchez-Sosa S. Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. *World J Gastroenterol* 2008; 14(46): 7107-11.

9. Van Cutsem E, Geboes K, Visser L. Squamous papillomatosis of the oesophagus with malignant degeneration and demonstration of the human papilloma virus. *Eur J Gastro- enterol Hepatol* 1992; 3: 561 – 6.
10. Waluga M, Hartleb M, Sliwinski ZK, Romanczyk T, Wodolazski A. Esophageal squamous-cell papillomatosis complicated by carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1592 – 3.
11. Reynoso J, Davis RE, Daniels WW, Awad ZT, Gatalica Z, Filipi CJ. Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma in situ. *Dis Esophagus* 2004; 17: 345-7.
12. Attila T, Fu A, Gopinath N, Streutker CJ, Marcon NE. Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 415 – 419.
13. Borgulya M, Lorenz D, Vieth M, Ell C, Pohl J. Extensive squamous papillomatosis of the oesophagus with malignant transformation of squamous epithelium. *Z Gastroenterol* 2011; 49(11): 1475-8. [Article in German]
14. Donnellan F, Walker B, Enns R. Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN:E110-1.
15. Sablich R, Benedetti G, Bignucolo S, Serraino D. Squamous cell papilloma of the esophagus: report of 35 endoscopic cases. *Endoscopy* 1988; 20: 5–7.
16. Talamini G, Capelli P, Zamboni G, Mastromauro M, Pasetto M, Castagnini A, Angelini G, Bassi C, Scarpa A. Alcohol, smoking and papillomavirus infection as risk factors for esophageal squamous-cell papilloma and esophageal squamous-cell carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 2000; 86(6): 874-8.
17. Szántó I, Szentirmay Z, Banai J, Nagy P, Gonda G, Vörös A, Kiss J, Bajtai A. Squamous papilloma of the esophagus. Clinical and pathological observations based on 172 papillomas in 155 patients. *Orv Hetil* 2005; 146(12): 547-52. [Article in Hungarian]

18. Chang F, Janatuinen E, Pikkarainen P, Syrjanen S, Syrjanen K. Esophageal squamous cell papillomas: failure to detect human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 535–43.
19. Orłowska J, Jarosz D, Gugulski A, Pachlewski J, Butruk E. Squamous cell papillomas of the esophagus: report of 20 cases and literature review. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 434-7.
20. Spinelli P. Papilloma esofagei: esperienza personale e revisione casistica. *Gior Ital End Dig* 1989; 12: 209-12. (In Italian with English abstract)
21. Toet AE, Dekker W, Den OJ, Blok P. Squamous cell papilloma of the esophagus: report of four cases. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 77–9.
22. Morini S, Bassi O, Priami M, Colavolpe V. Squamous cell papilloma of the oesophagus : an overlooked lésion ? Report of six endoscopic cases. *Ital J Gastroenterol* 1980; 12: 208-9.
23. Yamada Y, Ninomiya M, Kato T, Nagaki M, Kato M, Hatakeyama H, Moriwaki H, Muto Y. Human papillomavirus type-16-positive esophageal papilloma an endoscopic injection sclerotherapy site. *Gastroenterology* 1995; 108: 550–3.
24. Karras PJ, Barawi M, Webb B, Michalos A. Squamous cell papillomatosis of esophagus following placement of a self-expanding metal stent. *Dig Dis Sci* 1999; 44(3): 457-61.
25. de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR, Bernard HU, zur Hausen H. Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004; 324(1): 17-27.
26. Bouvard V, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Benbrahim-Tallaa L, Guha N, Freeman C, Galichet L, Coglianò V. WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens-- Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 321-2.
27. Collège Français des Pathologistes CoPath.

28. Note de cadrage. HAS. Conditions de réalisation de la détection des Papillomavirus Humains (HPV). Juin 2012.
29. Schiffman M, Castle PE, Jeronimo J, Rodriguez AC, Wacholder S. Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
30. Gillison ML, Koch WM, Capone RB, Spafford M, Westra WH, Wu L, Zahurak ML, Daniel RW, Viglione M, Symer DE, Shah KV, Sidransky D. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-20.
31. Coutlee F, Trottier AM, Ghattas G, Leduc R, Toma E, Sanche G, Rodrigues I, Turmel B, Allaire G, Ghadirian P. Risk factors for oral human papillomavirus in adults infected and not infected with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 23-31.
32. Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G, Wei Q, Sturgis EM. Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck* 2010; 33: 847-55.
33. Gillison ML, D'Souza G, Westra W, Sugar E, Xiao W, Begum S, Viscidi R. Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407-20.
34. Recommandations pour la pratique clinique. Bilan pré thérapeutique des carcinomes épidermoïdes des VADS. Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie et de Chirurgie de la Face et du Cou. 2012.
35. Syrjänen KJ. HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(10): 721-8.

36. Tornesello ML, Monaco R, Nappi O, Buonaguro L, Buonaguro FM. Detection of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in oesophagitis, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus *J Clin Virol* 2009; 45(1): 28-33.
37. Antonsson A, Nancarrow DJ, Brown IS, Green AC, Drew PA, Watson DI, Hayward NK, Whiteman DC; Australian Cancer Study. High-risk human papillomavirus in esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010; 19(8): 2080-7.
38. Colina F, Solis JA, Munoz MT. Squamous papilloma of the esophagus. A report of three cases and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 410–14
39. Lavergne D, de Villiers EM. Papillomavirus in esophageal papillomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 80(5): 681-4.
40. Poljak M, Orlowska J, Cerar A. Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell papillomas: a study of 29 lesions. *Anticancer Res* 1995; 15(3): 965-9.
41. Carr NJ, Brathauer GL, Lichy JH, Taubenberger JK, Monihan JM, Sobin LH. Squamous cell papillomas of the esophagus: a study of 23 lesions for human papillomavirus by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1994; 25(5): 536-40.
42. Woo YJ, Yoon HK. In situ hybridization study on human papillomavirus DNA expression in benign and malignant squamous lesions of the esophagus. *J Korean Med Sci* 1996; 11(6): 467-73.
43. Al-Sohaibani MO, Al-Rashed RS. Squamous papilloma of the esophagus- a clinicopathologic study of 10 cases and review of the literature. *Ann Saudi Med* 1995; 15(2): 140-2.
44. Fontollet C, Hurlimann J, Monnier P, Ollyo JB, Lévi F, Savary M. Is papilloma of the esophagus a preneoplastic lesion? Study of 33 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1991 May 18; 121(20): 754-7. [Article in French]

45. Inomata S, Aoyagi K, Eguchi K, Sakisaka S. Giant esophageal papilloma. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(3): 430.
46. Narayani RI, Young GS. Recurrent proximal esophageal stricture associated with dysplasia in squamous cell papillomatosis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4): 591-4.
47. Park SH, Bang BW, Kim HG, Shin YW, Kim L. A case of esophageal squamous papillomatosis. *Korean J Intern Med* 2012; 27(2): 243.

IV. ANNEXES

PREVALENCE OF ESOPHAGEAL SQUAMOUS PAPILLOMA AND ASSOCIATED CANCER IN THE NORTH EAST OF FRANCE

Marie-Caroline d'Huart¹; Jean Baptiste Chevaux¹; Aude Marchal Bressenot²; Nicolas Froment³; Séverine Valmary Degano⁴; Clotilde Latache⁵; Marc André Bigard¹; Lucine Vuitton⁶; Alain Courier⁷; Hervé Hudziak¹; Stéphane Koch⁶; Eric Kull⁷; Laurent Peyrin-Biroulet¹

¹ Inserm 954 and Department of Hepatogastroenterology, Nancy University Hospital, France

² Department of Pathology, Nancy University Hospital, France

³ Department of Pathology, Metz Mercy Hospital, France

⁴ Department of Pathology, Besançon University Hospital, France

⁵ INSERM, CIC-EC CIE6, Nancy, France and Departemnt of Epidemilogy and clinical evaluation, Nancy University Hospital, France

⁶ Department of Hepatogastroenterology, Besançon University Hospital, France

⁷ Department of Hepatogastroenterology, Metz Mercy Hospital, France

Reprints:

Prof. Laurent Peyrin-Biroulet MD, PhD

Inserm U954, and Department of Hepato-Gastroentérologie

Nancy University Hospital

Allée du Morvan, 54511 Vandoeuvre-lès-Nancy, France

Email: peyrinbiroulet@gmail.com

ABSTRACT

Background: The aims of this study were to assess the prevalence of esophageal squamous papilloma (ESP) in the North-East of France and to investigate the risk of associated squamous cell carcinoma (SCC).

Methods: 78 patients with ESP were consecutively reviewed in 3 hospitals of the North East of France between January 2005 and February 2013.

Results: 55 305 endoscopies were realized and 78 ESP were diagnosed (0.01%). Median age of the patients with ESP was 50 years (IQR, 19-86) and 44 patients were male (56.4%). Main indication of endoscopy was dyspepsia (24.4%). Most ESP were isolated (93.6%) and located in distal esophagus (27 cm, IQR 16-40). Median size was 3 mm (IQR, 1-20). ESP associated endoscopic lesions were hiatal hernia in 12 patients, esophagitis in 11 patients. Endoscopic treatment was mainly excisional biopsies (60.3%). Human Papilloma Virus (HPV) was looked for in 6 patients and was not detected. Median follow up was 21 months (IQR, 0-91) and median time between first and second endoscopy was 7 months (IQR, 0.5-74). 35 patients (44.9%) had a second endoscopy. Low dysplasia was found in 2 ESP. During endoscopy follow-up, 2 SCC of the esophagus have appeared included one in a different location than ESP. Prevalence of associated cancer was 2.6%.

Conclusion: Prevalence of ESP in the North East of France is similar to literature. Endoscopic findings were nearly the same that previous available data. Occurrence of dysplasia and SCC should lead endoscopists to remove totally ESP and to begin an endoscopic survey given potential malignant development.

Key Words: Squamous papilloma of the esophagus, squamous cell carcinoma of the esophagus, gastroscopy

INTRODUCTION

Esophageal squamous papilloma (ESP) is a rare epithelial tumour that has been described by Adler *et al.* in 1959 for the first time [1,2]. Less than 200 cases have been reported so far [2]. ESP prevalence is ranging from 0.01% to 0.45% according to endoscopic series [2-4]. It is more frequent in middle-aged males [5].

ESP is usually asymptomatic and mostly discovered as incidental findings during upper endoscopy [2, 6]. It is usually located in distal esophagus and looks like a single, small, whitish and elevated sessile lesion [2, 5, 7]. Multiple forms like papillomatosis [8, 9] and giant esophageal papilloma until 5 centimetres (cm) have been described in the literature [10]. Endoscopic aspect is characteristic but not pathognomonic [2], thus the diagnostic lays on histological findings with acanthosis, hypergranulosis and hyperkeratosis [11].

Its pathogenesis is poorly known [7]. Chronic mucosal irritation due to chemical and mechanical factors [5, 7, 12] and Human Papillomavirus (HPV) infection [2, 12] may contribute to its development. Prevalence of HPV-positive ESP varies between 0% and 87.5% in published series [12, 13].

ESP is considered as a benign neoplasia [12]. However recent reports underscored the potential malignant evolution of these lesions [12, 14-19]. In most of the cases, squamous cell carcinoma (SCC) was developed on giant ESP or on squamous papillomatosis [14-19]. Overall the risk of cancer in patients with ESP has yet to be determined.

The aims of this study were therefore to assess the prevalence of ESP in the North-East of France and to investigate the risk of associated SCC.

MATERIAL AND METHODS

Inclusion criteria

All inpatients or outpatients who were consecutively seen at the Endoscopy unit for an upper endoscopy in Nancy University Hospital, Besançon University Hospital and Metz-Mercy Hospital between January 2005 and February 2013, were included in the study. The histological diagnosis of ESP was made on endoscopic samples fixed in formalin at the Pathology Unit of each centre according to following characteristics: finger-like projections of tissue lined by an increased number of squamous cells and by uninflamed fibrovascular core containing small blood vessels with conserved normal cellular orientation and normal differentiation without signs of cytological atypia.

Patients

The following variables were recorded retrospectively by reviewing the medical charts for each patient with an ESP and for each endoscopy: 1) patient characteristics: sex, age, active smoking, chronic alcoholic consumption, proton-pump inhibitors treatment, immunosuppressive therapies, past history of cancer (especially Ear Nose Throat (ENT), oesophageal, anal, gynaecological). 2) Endoscopic findings: date of gastroscopy, indications (dyspepsia, dysphagia, anaemia, liver cirrhosis, others), number of ESP, size of ESP, distance from the incisors, appearance (sessile or pedicle), consistency (soft or hardened), colour (whitish or other), treatment (biopsy, excisional biopsy, polypectomy, mucosectomy, plasma argon coagulation), endoscopic ultrasound, Lugol's iodine chromoendoscopy, associated lesions (hiatal hernia, esophagitis, Barrett's esophagus, gastric ulcer, cancer). 3) Histological findings: dysplasia, SCC, and associated HPV infection.

If HPV detection was performed in tissue samples, histological method and sub-type of HPV were collected.

Latest data corresponded to the last follow up available in each unit. If the patient has performed only one gastroscopy with no further clinical follow up in the unit, patient's general practitioner was contacted directly and asked for SCC occurrence.

Statistical analysis

Statistical analysis consisted of prevalence rate of ESP among endoscopies performed and of description using frequencies and median with interquartile range. Analyses were conducted using SAS® (SAS, version 9.3, Cary, NC). Only descriptive analyses were performed.

RESULTS

Prevalence

Among the 55305 upper gastrointestinal endoscopies consecutively performed between January 2005 and February 2013, 78 patients were diagnosed with ESP (figure 2). The prevalence rate of ESP in this study was 0.01%.

Baseline characteristics of the 78 patients (Table 1)

At time of diagnosis, the median age of the patients with ESP was 50 years (IQR, 19-86) and 44 of them were men (56.4%). Of the 78 patients, 30 were active smokers and 13 had chronic alcohol consumption. Treatment by proton pump inhibitors was found in 22 cases and an immunosuppressive therapy in 4 cases (Table 1). Four patients have past history of ENT or esophagus cancers (1 SCC of the esophagus, 1 gastric cardia adenocarcinoma, 1 SCC of the vocal cords and 1 SCC of the floor of the mouth).

Endoscopic findings at diagnosis among the 78 patients (Table 1)

Indications for endoscopy were dyspepsia in 19 cases (24.4%), followed by cirrhosis survey (15.4%), dysphagia (7.7%), anemia (5.1%). Median distance between dental arch and ESP was 27 cm (IQR, 16-40). Most of ESP was isolated (93.6%). Median size of ESP was 3 millimetres (mm) (IQR, 1-20). ESP were pedicle (70.8%), most often soft (80%) and whitish (91.7%) when described in endoscopy (Figure 1). Chromoendoscopy using Lugol's iodine was realized in 3 cases. ESP associated lesions were hiatal hernia in 12 patients, esophagitis in 11 patients, Barrett's esophagus in 4 patients, gastric ulcer in 3 patients. An echoendoscopy was performed in only 1 case. Only biopsies were performed in 27 cases in first intention. In all cases, ESP were removed using excisional biopsies in 47 cases (60.3%), diathermic snare in 2 cases (2.6%) and mucosectomy technique in 2 patients (2.6%) (Figure 2). Resection was completed by endoscopic plasma argon coagulation in 3 patients (3.8%).

Follow-up data

Median follow-up was 21 months (IQR, 0-91). Median time between first and second endoscopy was 7 months (IQR, 0.5-74). Thirty-five patients (44.9%) had a second endoscopy and 15 of them had ESP. Eight were known and not removed during the previous gastroscopy, 3 were scars of ESP and 4 were newly diagnosed cases. Endoscopic treatments at second gastroscopy were: excisional biopsy (n=6 cases), biopsy (n=4), mucosectomy (n=1) and plasma argon destruction (n=5). Thirty patients had a third endoscopy and 3 of them had ESP. Two were known and not removed during the previous gastroscopy and 1 was a newly diagnosed case. Endoscopic treatments were biopsy (n=1) and excisional biopsy (n=1). Six patients had four endoscopies or more and no new cases of ESP were reported.

Forty-one patients (52.6%) had no gastroscopy or clinical follow up in the unit after ESP endoscopic ablation. For each patient, general practitioner was contacted directly and asked for SCC occurrence. One patient had a second gastroscopy without ESP diagnosed and

twenty had no other gastroscopy and did not develop cancer of the esophagus. For the twenty other, general practitioner could not be contacted.

HPV diagnosis

On tissues samples, presence of HPV could be searched in only 6 patients. In situ hybridization and immunohistochemical techniques were used in 5 and 1 cases, respectively. No HPV sequences were detected in these patients.

Dysplasia and SCC occurrence

Low-grade dysplasia was found in 2 biopsies. Among these 2 patients, one had a normal gastroscopy six months later and the other one developed a SCC. During endoscopic follow-up, two squamous cell carcinoma of the esophagus were diagnosed. Prevalence of SCC associated with ESP was 2.6%.

The first case concerned a 75-years-old man with alcoholic liver cirrhosis weaned and past history of smoking. The first gastroscopy was performed in 2002 and found a small lesion between 32 and 34 cm of the dental arch. Biopsies were performed and found an ESP with low-grade dysplasia. One month later, control gastroscopy performed with Lugol's iodine chromoendoscopy found no ESP recurrence. Two years later, control endoscopy found a 1 cm sessile lesion at the same place (30 cm from dental arch) which corresponding to a SCC, treated by mucosectomy one month later. Histological analysis found a micro invasive SCC with high dysplasia. Surveillance by endoscopy with Lugol's iodine chromoendoscopy and biopsies showed no ESP and no cancer recurrence one month later. A new gastroscopy was performed three months later with Lugol's iodine chromoendoscopy and showed two areas of nonstaining at 29 and 31 cm from dental arch. Pathological examination revealed ESP with no HPV at in situ hybridization. After endoscopic treatment, several surveillance gastroscopies were performed at one and three years and did not find ESP or SCC recurrence.

The second case concerned a 75-years-old man presenting with a sudden dysphagia in March 2012. He was a heavy smoker and had an alcoholic consumption evaluated at 20 gram per day. An ENT examination was normal. A cervical and chest computed tomography (CT) scan showed a thickening of the thoracic esophagus and two lung lesions. An endoscopic evaluation was performed and revealed a non-stenosis tumour involving a third of the circumference between 19 and 24 cm from dental arch and a likely ESP at 36 cm from dental arch. Biopsies of the proximal lesion confirmed the diagnosis of SCC and those of the distal lesion corresponded to an ESP. The lung lesions seemed to be primitive. A right superior lobectomy was decided. The histological analysis found two bronchial adenocarcinomas. Then chemotherapy followed by radiotherapy should have been undertaken but the priority was given to the esophagus. Concerning SCC, the patient was referred for chemo radiotherapy from July 2012 until September 2012. A gastrostomy was performed to ensure proper and constant nutrition. Surveillance chest CT scan were realized in December 2012 and March 2013 and found stable esophageal lesions. An upper endoscopy performed in January 2013, found a scar aspect of the third superior esophagus, all biopsies were negative. In this case, ESP was distant from SCC with no ESP linked to the lesion.

DISCUSSION

To our knowledge, this is the first time that ESP prevalence has been assessed in France. ESP prevalence has been reported in only a few series and varied from 0.01% to 0.043% [2, 3, 5]. Most of these studies are European and mainly realized in Italy [2, 20] (Table 2). In our study, ESP prevalence was 0.01% and is similar to that found by Mosca *et al.* in Italy in 2001 [2]. We can suggest that ESP is an overlooked lesion. Majority of our patients was middle-aged and male. These data are consistent with those of previous

published studies [2, 5, 7]. Endoscopic characteristics of ESP were almost similar to those published in the literature: single, small (3 mm), soft and whitish, located in the distal esophagus [2, 5, 7, 12, 18]. ESP shape in our study was different with more pedicle lesion than sessile [2,5]. ESP is usually removed endoscopically by using excisional biopsy or diathermic snare [2]. This was similar in our study.

Pathogenesis is unknown. Two etiological factors have been proposed [2, 7, 21]. The first one is chronic mucosal irritation [5, 7, 12] due to chemical and mechanical factors such as gastroesophageal reflux diseases [6, 20], minor trauma [2] (endoscopic injection sclerotherapy [22], self-expanding metal stent [23]), alcohol consumption or cigarette smoking [4]. In our study, dyspepsia was the main indication (24.4%) of the gastroscopy and 22 patients were treated by proton-pump inhibitors. Peptic esophagitis and Barrett's esophagus were found in 15 patients and were the main associated lesions visualised during upper endoscopy. ESP location was mostly in distal esophagus (27 cm, IQR, 16-40) as in most of others studies [7]. These findings raise the possibility that gastro intestinal reflux is likely to be one of the main etiological factor of ESP.

The second etiological factor proposed in literature series is HPV infection [2, 12]. Its exact physiopathological importance is not yet clear [7]. HPV is an epitheliotropic virus that is sexually transmitted [12, 24, 25]. It belongs to a heterogeneous group of DNA viruses with many identified subtypes [2, 26, 27]. Two categories are defined: low-risk HPV, which do not cause cancer (for example HPV types 6 and 11) and high-risk or oncogenic HPV, which can cause cancer (for example HPV types 16 and 18) [27]. It is established that HPV, in particular oncogenic subtypes 16 and 18, is responsible for the majority of cervical cancer [28]. Most recently, HPV infections have been found to cause cancer of the oropharynx [29, 30]. Syrjanen *et al.* first demonstrated HPV in association with ESP in 1982 [21]. The prevalence of HPV-positive ESP has been varied between 0% and 87.5% in available published studies [2, 12, 13] (Table 3). Some investigators have failed to identify the HPV in ESP by either

PCR or in situ hybridization [2, 3, 13, 31, 32]. In the study of Takeshita *et al.*, ratio of HPV positive ESP was 10.5% [5]. The identified HPV type was type 6. Odze *et al.* found HPV in 50% of their ESP tested and subtype 16 was the most frequent [7]. HPV types 6 and 11 were the main subtypes associated with ESP in literature [12, 33-35]. In our study, no HPV sequences were detected by using ISH or immunohistochemical methods. These methods are not the most sensitive to detect HPV [5]. This result must be analysed with caution because of the small size of the tested sample. Several explanations were suggested to explain this disparity of HPV presence: implication of other etiological factors [6, 7, 20], unknown HPV subtypes [2], undetectable HPV subtypes due to low concentration [2, 16]. HPV-mediated progression from papilloma to carcinoma is well accepted in the cervix, anogenital région and larynx [16]. The role of HPV in the esophageal carcinogenesis is still debated [36, 37].

ESP is usually considered as a benign lesion [2, 6, 15]. There is much debate as to whether it is a premalignant lesion [2, 12, 15]. A better knowledge of natural history is needed to assess the risk of SCC. Malignant potential of ESP has been described in 6 case-reports [14-19] (Table 4). The first case was reported by Van Cutsem *et al.* in 1992 [14]. Cases concern 3 females [16,18,19] and 3 males [14, 15, 17]. All SCC were developed on an esophageal papillomatosis [14-19]. Presence of HPV was looked for in 3 cases only and was negative in 2 cases [14, 16, 17]. Surgical treatment was decided in most of cases [15, 16, 17]. Some authors recommend an endoscopic surveillance for giant ESP and papillomatosis [18]. Actually, there is no scientific evidence of the risk of SCC and no consensus for the follow up. In our study two cases of low-grade dysplasia and two cases of SCC were found. In one case, SCC was located at the same place that ESP with low-grade dysplasia described previously. Endoscopic treatment was successful and no HPV was detected. In the other case, SCC has arisen in a different site than ESP. It has to be noted that these SCC occurred in patients with current or past history of alcoholic or smoking consumption, which are known to be risk factors for SCC [4]. If we cannot find a link between SCC and ESP appeared in a synchronous way, we only

have to consider the case where the SCC was developed in the same place as ESP, SCC prevalence is then 1.3%. These data support the fact that ESP may be associated with SCC and should require specific endoscopic survey [18].

No risk factor for cancer occurrence has been described in the literature but some authors have proposed that large or multiple ESP has malignant potential [16, 17]. In our study, low dysplasia was found in two biopsies. In the first case, ESP was single and small (10 mm) and in the second case, there was two ESP but their size was not known. Only one SCC was developed on ESP. This ESP was unique and its size was not known. No risk factors for SCC associated ESP could be studied because of the low prevalence of this event in our population.

Main limit of our study was is retrospective design with no systematic endoscopic follow up. This underscores the lack of consensus on endoscopic surveillance with different practices among endoscopists. Only ESP with histologic diagnosis have been collected, this could underestimate its prevalence as some endoscopists overlook small lesions of esophagus without performing any biopsy.

In conclusion, ESP prevalence in the North-East of France is similar to that of the previous data available. No linked with HPV has been found, although this finding should be interpreted with caution due to small size of tested sample. Endoscopists should be aware of potential malignant development in ESP, involving total removal and endoscopy surveillance. Large prospective cohorts are needed to determine the natural history of ESP.

APPENDICES

Figure 1: Esophageal squamous papilloma endoscopic view: a small, single, whitish, sessile lesion.



Figure 2: Histological findings of the esophageal squamous papilloma: acanthosis, hypergranulosis and hyperkeratosis. (x 5 Objective, Haematoxylin Eosin coloration)

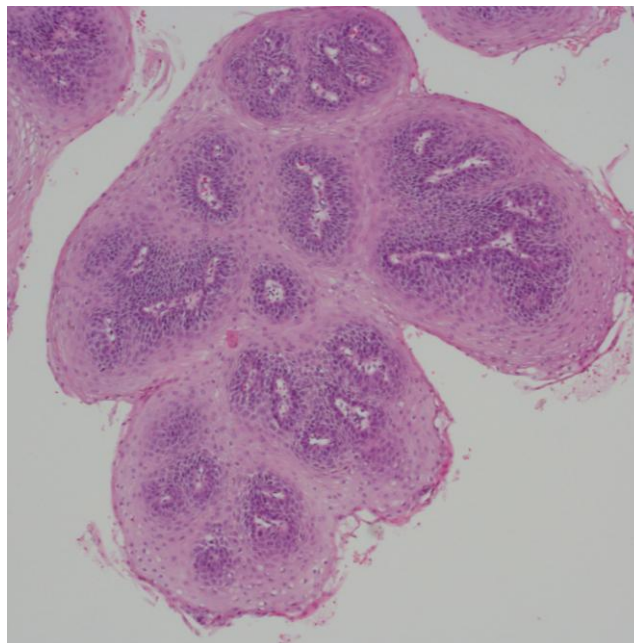


Table 1: Baseline characteristics with missing data (N=78)

		Missing data	Available data	
			Presence	Absence
Baseline characteristics	Active smocking	12	30 (45.5%)	36 (54.5%)
	Chronic alcoholism	13	13 (20%)	52 (80%)
	Proton pump inhibitors	8	22 (31.4%)	48 (68.6%)
	Immunosuppressive therapy	5	4 (5.5%)	69 (94.5%)
	ENT or esophageal cancer	3	4 (5.3%)	71(94.7%)
	Anal or gynaecological cancer	3	1 (1.3%)	74 (98.7%)
	Other cancer	3	10 (13.3%)	65 (86.7%)
Baseline endoscopy characteristics	Pedicle lesion	54	17 (70.8%)	7 (29.2%)
	Sessile lesion	55	6 (26.1%)	17 (73.9%)
	Soft lesion	73	4 (80%)	1 (20%)
	Hardened lesion	73	0	5 (100%)
	Whitish lesion	66	11 (91.7%)	1 (8.3%)

Table 2: Prevalence of ESP in the literature

Authors	Date of publication	State	Upper endoscopy number	ESP number	ESP prevalence
Takeshita <i>et al.</i> [5]	2006	Japan	17387	38	0.20 %
Szanto <i>et al.</i> [38]	2006	Hungary	59056	172	0.29 %
Mosca <i>et al.</i> [2]	2001	Italy	7618	9	0.01 %
Talami <i>et al.</i> [4]	2000	Italy	18534	42	0.35 %
Chang <i>et al.</i> [13]	1991	Finland	18000	12	0.07 %
Orlowska <i>et al.</i> [39]	1994	Poland	36500	24	0.05 %
Spinelli <i>et al.</i> [40]	1989	Italy	11932	9	0.07 %
Sablich <i>et al.</i> [3]	1988	Italy	8095	35	0.45 %
Fernandez-Rodriguez <i>et al.</i> [6]	1986	Spain	14900	6	0.04 %
Toet <i>et al.</i> [31]	1985	The Netherlands	3100	4	0,12 %
Franzin <i>et al.</i> [20]	1983	Italy	20000	15	0.08 %
Morini <i>et al.</i> [41]	1980	Italy	1789	6	0.34 %

Table 3: Prevalence and types of HPV

Authors	Date of publication	State	Number of ESP	Prevalence of HPV (Technique)	SubTypes of HPV
Bohn <i>et al.</i> [12]	2008	Mexico	19	85.7 % (PCR), 87.5 % (ISH)	6 and 11
Takeshita <i>et al.</i> [5]	2006	Japan	38	10.5 %	NR
Szanto <i>et al.</i> [38]	2006	Hungary	26	46.2 % (PCR)	High risk
Mosca <i>et al.</i> [2]	2001	Italy	9	0 %	
Talamini <i>et al.</i> [4]	2000	Italy	42	4.8 %	NR
Lavergne <i>et al.</i> [33]	1999	Germany and Norway	11	63.6 %	6
Woo <i>et al.</i> [43]	1996	Korean	10	10% (ISH)	NR
Poljak <i>et al.</i> [34]	1995	Poland	29	3.6 %	6
Al-Sohaibani <i>et al.</i> [44]	1995	Saudi Arabian	10	0% (IHC)	
Carr <i>et al.</i> [35]	1994	USA	17	4.3 %	6 and 11
Odze <i>et al.</i> [7]	1993	Canada	33	50 %	16
Chang <i>et al.</i> [13]	1991	Finland	12	0 %	
Fontolliet <i>et al.</i> [42]	1991	Switzerland	33	18.1% (ISH)	31, 33 and 35

NR: Not Reported, HPV: Human Papilloma Virus, PCR: Polymerase Chain Reaction, ISH: In SituHybridization, IHC: ImmunoHistoChemistry

Table 4: Squamous cell carcinoma associated with ESP

Authors	Date of publication	State	Sex	Age	Clinical signs	Maximal size	Histological diagnosis	HPV
Van Cutsem <i>et al.</i> [14]	1992	NR	male	NR	NR	NR	NR	positive
Waluga <i>et al.</i> [15]	2000	Poland	male	28 years	dysphagia and loss of weight	1.5 cm	Squamous papilloma	NR
Reynoso <i>et al.</i> [16]	2004	USA	female	74 years	occasional dysphagia	NR	Squamous papilloma and SCC in situ	negative
Attila <i>et al.</i> [17]	2009	Canada	male	70 years	dysphagia and épigastralgy	NR	papilloma	negative
Borgulya <i>et al.</i> [19]	2011	Germany	female	72 years	Progressive dysphagia and reflux	NR	papilloma and SCC	NR
Donnellan <i>et al.</i> [18]	2012	Canada	female	64 years	NR	2 cm	Papilloma and SCC on the biggest lesion	NR

NR: not reported

BIBLIOGRAPHY

1. *Adler RH, Carberry DM, Ross CA.* Papilloma of the esophagus. Association with hiatus hernia. *J Thorac Surg* 1959; 37: 625-35.
2. *Mosca S, Manes G, Monaco R et al.* Squamous papilloma of the esophagus: long-term follow up. *J Gastroenterol Hepatol* 2001; 16: 857 – 861.
3. *Sablich R, Benedetti G, Bignucolo S et al.* Squamous cell papilloma of the esophagus: report of 35 endoscopic cases. *Endoscopy* 1988; 20: 5–7.
4. *Talamini G, Capelli P, Zamboni G et al.* Alcohol, smoking and papillomavirus infection as risk factors for esophageal squamous-cell papilloma and esophageal squamous-cell carcinoma in Italy. *Int J Cancer* 2000; 86(6): 874-8.
5. *Takeshita K, Murata S, Mitsufuji S et al.* Clinicopathological characteristics of esophageal squamous papillomas in Japanese patients with comparison of findings from Western countries. *Acta Histochem Cytochem* 2006; 39(1): 23-30.
6. *Fernández-Rodríguez CM, Badia-Figuerola N, Ruiz del Arbol L et al.* Squamous papilloma of the esophagus: report of six cases with long-term follow-up in four patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81(11): 1059-62.
7. *Odze R, Antonioli D, Shocket D et al.* Esophageal squamous papillomas. A clinicopathologic study of 38 lesions and analysis for human papillomavirus by the polymerase chain reaction. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 803 – 812.
8. *Narayani RI, Young GS.* Recurrent proximal esophageal stricture associated with dysplasia in squamous cell papillomatosis. *Gastrointest Endosc* 2002; 56(4): 591-4.
9. *Park SH, Bang BW, Kim HG et al.* A case of esophageal squamous papillomatosis. *Korean J Intern Med* 2012; 27(2): 243.
10. *Inomata S, Aoyagi K, Eguchi K et al.* Giant esophageal papilloma. *Gastrointest Endosc* 2004; 60(3): 430.

11. Collège Français des Pathologistes CoPath.
12. *Bohn OL, Navarro L, Saldivar J et al.* Identification of human papillomavirus in esophageal squamous papillomas. *World J Gastroenterol* 2008; 14(46): 7107-11.
13. *Chang F, Janatuinen E, Pikkarainen P et al.* Esophageal squamous cell papillomas: failure to detect human papillomavirus DNA by in situ hybridization and polymerase chain reaction. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 535–43.
14. *Van Cutsem E, Geboes K, Visser L.* Squamous papillomatosis of the oesophagus with malignant degeneration and demonstration of the human papilloma virus. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1992; 3: 561 – 6.
15. *Waluga M, Hartleb M, Sliwinski ZK et al.* Esophageal squamous-cell papillomatosis complicated by carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1592 – 3.
16. *Reynoso J, Davis RE, Daniels WW et al.* Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma in situ. *Dis Esophagus* 2004; 17: 345-7.
17. *Attila T, Fu A, Gopinath N et al.* Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Can J Gastroenterol* 2009; 23: 415 – 419
18. *Donnellan F, Walker B, Enns R.* Esophageal papillomatosis complicated by squamous cell carcinoma. *Endoscopy* 2012; 44 Suppl 2 UCTN: E110-1.
19. *Borgulya M, Lorenz D, Vieth M et al.* Extensive squamous papillomatosis of the oesophagus with malignant transformation of squamous epithelium. *Z Gastroenterol* 2011; 49(11): 1475-8. [Article in German]
20. *Franzin G, Musola R, Zamboni G et al.* Squamous papillomas of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 1983; 29(2): 104-6.
21. *Syrjanen K, Pyrhonen S, Aukee S et al.* Squamous cell papilloma of the esophagus: a tumour probably caused by human papilloma virus (HPV). *Diagn Histopathol* 1982; 5: 291-296.

22. *Yamada Y, Ninomiya M, Kato T et al.* Human papillomavirus type-16-positive esophageal papilloma an endoscopic injection sclerotherapy site. *Gastroenterology* 1995; 108: 550–3.
23. *Karras PJ, Barawi M, Webb B et al.* Squamous cell papillomatosis of esophagus following placement of a self-expanding metal stent. *Dig Dis Sci* 1999; 44(3): 457-61.
24. *Dahlstrom KR, Li G, Tortolero-Luna G et al. M.* Differences in history of sexual behavior between patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma and patients with squamous cell carcinoma at other head and neck sites. *Head Neck* 2010; 33: 847-55.
25. *Gillison ML, D'Souza G, Westra W et al.* Distinct risk factor profiles for human papillomavirus type 16-positive and human papillomavirus type 16-negative head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100: 407-20.
26. *de Villiers EM, Fauquet C, Broker TR et al.* Classification of papillomaviruses. *Virology* 2004 ; 324(1): 17-27.
27. *Bouvard V, Baan R, Straif K et al.* WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. A review of human carcinogens--Part B: biological agents. *Lancet Oncol* 2009; 10(4): 321-2.
28. *Schiffman M, Castle PE, Jeronimo et al.* Human papillomavirus and cervical cancer. *Lancet* 2007; 370: 890-907.
29. *Gillison ML, Koch WM, Capone RB et al.* Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 709-20.
30. *Coutlee F, Trottier AM, Ghattas G et al.* Risk factors for oral human papillomavirus in adults infected and not infected with human immunodeficiency virus. *Sex Transm Dis* 1997; 24: 23-31.

31. *Toet AE, Dekker W, Den OJ et al.* Squamous cell papilloma of the esophagus: report of four cases. *Gastrointest Endosc* 1985; 31: 77–9.
32. *Colina F, Solis JA, Munoz MT.* Squamous papilloma of the esophagus. A report of three cases and review of literature. *Am J Gastroenterol* 1980; 74: 410–14.
33. *Lavergne D, de Villiers EM.* Papillomavirus in esophageal papillomas and carcinomas. *Int J Cancer* 1999; 80(5): 681-4
34. *Poljak M, Orlowska J, Cerar A.* Human papillomavirus infection in esophageal squamous cell papillomas: a study of 29 lesions. *Anticancer Res* 1995; 15(3): 965-9.
35. *Carr NJ, Bratthauer GL, Lichy JH et al.* Squamous cell papillomas of the esophagus: a study of 23 lesions for human papillomavirus by in situ hybridization and the polymerase chain reaction. *Hum Pathol* 1994; 25(5): 536-40.
36. *Syrjänen KJ.* HPV infections and oesophageal cancer. *J Clin Pathol* 2002; 55(10): 721-8.
37. *Tornesello ML, Monaco R, Nappi O et al.* Detection of mucosal and cutaneous human papillomaviruses in oesophagitis, squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the oesophagus *J Clin Virol* 2009; 45(1): 28-33.
38. *Szántó I, Szentirmay Z, Banai J et al.* Squamous papilloma of the esophagus. Clinical and pathological observations based on 172 papillomas in 155 patients. *Orv Hetil* 2005; 146(12): 547-52. [Article in Hungarian]
39. *Orlowska J, Jarosz D, Gugulski A et al.* Squamous cell papillomas of the esophagus: report of 20 cases and literature review. *Am J Gastroenterol* 1994; 89(3): 434-7.
40. *Spinelli P.* Papilloma esofagei: esperienza personale e revisione casistica. *Gior Ital. End. Dig* 1989; 12: 209-12. (In Italian with English abstract)
41. *Morini S, Bassi O, Priami M et al.* Squamous cell papilloma of the oesophagus: an overlooked lesion? Report of six endoscopic cases. *Ital J Gastroenterol* 1980; 12: 208-9.

42. *Fontoliet C, Hurlimann J, Monnier P et al.* Is papilloma of the esophagus a preneoplastic lesion? Study of 33 cases. *Schweiz Med Wochenschr* 1991 May 18; 121(20): 754-7. [Article in French]
43. *Woo YJ, Yoon HK.* In situ hybridization study on human papillomavirus DNA expression in benign and malignant squamous lesions of the esophagus. *J Korean Med Sci* 1996 ; 11(6) : 467-73.
44. *Al-Sohaibani MO, Al-Rashed RS.* Squamous papilloma of the esophagus- a clinicopathologic study of 10 cases and review of the literature. *Ann Saudi Med* 1995 ; 15(2) :140-2.

VU

NANCY, le **29 mai 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **31 mai 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur L. PEYRIN-BIROULET

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/6461

NANCY, le **10 juin 2013**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE,

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Introduction: Les buts de cette étude étaient d'évaluer la prévalence du papillome œsophagien dans le nord est de la France et de déterminer le risque de carcinome épidermoïde de l'œsophage associé.

Méthodes: 78 patients diagnostiqués avec un papillome œsophagien ont été inclus consécutivement dans 3 hôpitaux du nord est de la France entre janvier 2005 et février 2013.

Résultats: 55 305 endoscopies ont été réalisées et 78 papillomes ont été diagnostiqués (0.01%). L'âge médian des patients était de 50 ans (IQR, 19-86) et 44 patients étaient des hommes (56.4%). L'indication principale de la gastroscopie était la dyspepsie (24.4%). La plupart des papillomes œsophagiens étaient isolés (93.6%) et localisés dans l'œsophage distal (27cm, IQR 16-40). La taille médiane était de 3 mm (IQR, 1-20). Le papillome œsophagien était associé à une hernie hiatale chez 12 patients et à une œsophagite chez 11 patients. Le traitement endoscopique était le plus souvent une biopsie-exérèse (60.3%). HPV a été recherché chez 6 patients et n'a pas été retrouvé. La médiane de suivi était de 21 mois (IQR, 0-91) et la durée médiane entre la première et le deuxième gastroscopie était de 7 mois (IQR, 0.5-74). 35 patients (44.9%) ont eu une seconde endoscopie. De la dysplasie de bas grade a été retrouvée dans 2 papillomes œsophagiens. Durant le suivi endoscopique, 2 cas de carcinome épidermoïde ont été diagnostiqués dont un n'était pas situé au même endroit que le papillome. La prévalence de carcinome épidermoïde associé au papillome œsophagien était de 2,6 %.

Conclusion: La prévalence du papillome œsophagien dans le nord est de la France est similaire à celle de la littérature. Les caractéristiques endoscopiques étaient identiques aux données antérieures. L'apparition de dysplasie et de carcinome épidermoïde devrait conduire les endoscopistes à réséquer totalement les papillomes œsophagiens et à débiter une surveillance endoscopique en raison de son possible potentiel malin.

TITRE EN ANGLAIS

Prevalence of esophageal squamous papilloma and associated cancer in the North East of France

THÈSE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS

Papillome œsophagien, carcinome épidermoïde de l'œsophage, gastroscopie

INTITULÉ ET ADRESSE

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE LES NANCY Cedex
