

MISE AU POINT

Éradication de l'infection *Helicobacter pylori* et prévention du cancer gastrique

Helicobacter pylori eradication for the prevention of gastric cancer

Jean-Charles Delchier

Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital Henri Mondor, F-94000 Créteil
jean-charles.delchier@hmn.aphp.fr

■ Résumé

Le cancer gastrique reste la seconde cause de décès par cancer dans le monde. Il existe une relation étroite entre infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique.

Le but de cette revue est de faire le point sur l'intérêt de l'éradication de *Helicobacter pylori* dans la prévention du cancer gastrique.

La prévention primaire (avant la survenue de lésions pré-néoplasiques : atrophie et métaplasie intestinale), la prévention

secondaire (en présence de lésions pré-néoplasiques), la prévention tertiaire (après exérèse endoscopique d'un cancer superficiel) sont envisagées.

Même si l'effet bénéfique d'une éradication au stade précoce de la cancérogenèse en zone de forte incidence du cancer est bien démontré, les résultats d'études randomisées en cours devraient déterminer l'impact réel d'un tel traitement.

Mots-clés

Cancer gastrique, *Helicobacter pylori*, Éradication préventive

■ Abstract

Gastric cancer is the second leading cause of cancer-related death worldwide. A clear association between *Helicobacter pylori* and gastric cancer was established years ago. Our aim is to discuss current evidence of *Helicobacter pylori* eradication for prevention of gastric cancer. Primary preventive of eradication (before occurrence of pre-malignant gastric lesions: atrophy and intestinal metaplasia), secondary preventive effect (with pre-malignant

gastric lesions), tertiary preventive effect (after curative endoscopic resection of early gastric cancer) are discussed.

Currently, *Helicobacter pylori* eradication seems to be indicated at the earliest stage of gastric carcinogenesis; nevertheless the results of ongoing controlled trials should highlight the real impact of such treatment.

Keywords

Gastric cancer, *Helicobacter pylori*, Preventive eradication

■ Introduction

Au niveau mondial, le cancer gastrique est le quatrième cancer par sa fréquence, et le deuxième par la mortalité qu'il entraîne. Son incidence est cependant décroissante en Europe occidentale. Il reste cependant un cancer relativement fréquent (entre 6 à

8 000 nouveaux cas par an en France) et a la particularité d'être observé dans la population âgée [1]. Comme il est découvert généralement tardivement, son traitement reste difficile. En conséquence, il garde un mauvais pronostic avec une survie à 5 ans inférieure à 20 %.

Il s'agit d'une maladie hétérogène avec les cancers dits « proximaux » et les cancers dits « distaux ». Les premiers intéressent le cardia et ont une physiopathologie commune avec celle du cancer du bas-œ�ophage et les autres qui concernent l'ensemble du reste de l'estomac, sont clairement liés à l'infection *Helicobacter pylori* quel que soit leur type histologique : adénocarcinome de type intestinal ou adénocarcinome diffus de l'estomac [2].

■ Association entre infection *Helicobacter pylori* et cancer gastrique

De nombreuses études prospectives ou rétrospectives ont été entreprises pendant ces 20 dernières années et ont toutes conclu à une corrélation entre une infection *Helicobacter pylori* et le cancer gastrique distal [3]. Cependant, les études cas-contrôles ont fréquemment abouti à une sous-estimation de ce risque [4]. En effet, l'infection a fréquemment disparu avant l'apparition du cancer, ce qui conduit chez certains malades à une négativation de la sérologie. Ainsi, une étude cas-contrôle ayant utilisé en parallèle la mise en évidence de deux types d'anticorps : d'une part, les anticorps classiques mesurés par technique Elisa et, d'autre part, les anticorps anti-Cag A mesurés par immunoblot, a bien démontré cette sous-estimation. En effet, la technique par immunoblot a mis en évidence des anticorps qui persistent plus longtemps dans le sang que ceux mis en évidence par la technique Elisa et, de ce fait, quasiment tous les cancers gastriques qui étaient négatifs en Elisa se sont retrouvés positifs avec l'autre technique alors que la répartition en positifs et négatifs n'était pas modifiée dans le groupe contrôle. De ce fait, le risque relatif qui était trouvé de 2 avec Elisa passait à plus de 20 avec la technique d'immunoblot qu'il s'agisse de l'adénocarcinome de type intestinal ou de type diffus [5]. Une grande étude prospective japonaise a confirmé le risque induit par l'infection *Helicobacter pylori* en suivant l'évolution de patients infectés sur une dizaine d'années comparativement à une faible cohorte de patients non infectés. Une surincidence marquée de cancers a été observée dans le groupe infecté [6].

■ La cascade histologique

La fameuse cascade histologique proposée par Correa va de la gastrite chronique liée à l'infection *Helicobacter pylori* au cancer via l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale et la dysplasie [7]. Cette hypothèse a été amplement confirmée par de nombreuses études prospectives [8]. Cette cascade histologique ne s'applique qu'à l'adénocarcinome de type intestinal. Dans le cancer diffus, ces différentes étapes ne sont pas observées.

Partant du risque relatif observé dans les études épidémiologiques, Kuipers et coll. ont pu déterminer qu'après 30 ans d'évolution, le risque individuel de développer un cancer chez un malade infecté par *Helicobacter pylori* était de 1 % [9].

La rapidité du passage de l'atrophie à la métaplasie intestinale de celle-ci à la dysplasie et au cancer est extrêmement variable d'un sujet à l'autre, et rend difficile l'établissement de recommandations de surveillance de la muqueuse gastrique des malades ayant des lésions pré-néoplasiques.

■ Relation entre infection *Helicobacter pylori*, caractéristiques de l'hôte et facteurs d'environnement

Puisque seulement 1 à 2 % des malades infectés par l'infection *Helicobacter pylori* développent un cancer, il est certain que d'autres facteurs interviennent dans la carcinogenèse gastrique.

Il est maintenant bien clair que le cancer gastrique est plus fréquent lorsque la bactérie exprime des marqueurs de virulence, notamment l'ilot de pathogénicité Cag-A ainsi que le gène Vac-A [10]. Ceci est surtout vrai pour les malades occidentaux. En effet, les malades asiatiques ont une bactérie qui comporte le gène Cag-A dans plus de 90 % des cas.

Le rôle des facteurs individuels qui régulent la réponse inflammatoire à l'infection *Helicobacter pylori* a été bien démontré avec, en particulier, intervention des polymorphismes génétiques qui régulent la réponse IL-1, IL-10, IL-8 et TNF α [11]. Ces polymorphismes génétiques semblent impliqués dans les formes familiales de cancer gastrique.

Enfin, des facteurs nutritionnels tels que les aliments riches en nitrates, en complexes hydrocarbonés et en sel, les régimes faibles en fruits et légumes [12], ont été montrés clairement associés à un risque de cancer, ainsi bien sûr que le tabagisme [13].

■ Éradication de l'infection *Helicobacter pylori*

L'éradication d'*Helicobacter pylori* entraîne la régression de la gastrite chronique. Son effet préventif du cancer gastrique reste débattu. La prévention pourrait être primaire, secondaire ou tertiaire.

La prévention primaire concerne les malades qui n'ont pas encore développé de lésions pré-néoplasiques (atrophie ou métaplasie intestinale). Compte tenu du délai de survenue du cancer chez de tels patients, il faut des études prospectives avec suivi à très long terme pour conclure. Pour l'instant, seule l'étude chinoise de Wong répond à ce critère [14]. Ces auteurs ont montré sur une cohorte de 988 malades infectés sans lésion pré-néoplasique que les 485 malades traités par éradication d'*Helicobacter pylori* développaient significativement moins de cancers gastriques à 7,5 ans que les malades ayant reçu un placebo. Dans le même ordre d'idées, une étude récente de Taiwan montre une réduction du risque de cancers chez les malades ayant un ulcère gastro-duodénal si l'éradication de la bactérie était précoce par rapport

à une éradication tardive [15]. Plusieurs études sont en cours au Japon et en Europe de l'Est qui devraient permettre de confirmer, ou non, les données chinoises.

La prévention secondaire concerne les malades infectés qui ont développé des lésions pré-néoplasiques. D'assez nombreuses études ont évalué l'effet de traitement antibactérien sur l'évolution des lésions pré-néoplasiques. Même si la qualité de ces études est variable, la plupart concluent à la stabilité voire à la régression des lésions d'atrophie gastrique *versus* l'augmentation de l'atrophie en l'absence de traitement. De Vries et Kuipers ont fait une analyse détaillée de ces études [16]. Les données concernant la métaplasie intestinale sont moins claires même s'il est vraisemblable que l'éradication de la bactérie ne l'influence pas. Quatre études prospectives ont testé l'effet de la prévention secondaire sur la survenue du cancer [14,17-19]. Aucune des études randomisées n'a montré d'effet significatif, ce qui suggère qu'à ce stade, des stratégies alternatives devraient être développées (administration d'antioxydants ou d'anti COX-2). Quelques cas anecdotiques de cancers, survenus chez des malades ayant bénéficié d'une éradication de *Helicobacter pylori* plusieurs années avant alors qu'ils avaient seulement des lésions pré-néoplasiques, confirment qu'il existe bien un « point de non retour » [20]. Il faut d'ailleurs rappeler que les travaux menés chez l'animal, notamment la gerbille de Mongolie ont montré que l'efficacité préventive de l'éradication d'*Helicobacter pylori* diminuait avec la longueur du délai entre l'infestation et l'éradication avec, pour les éradications tardives, une diminution mais non une disparition de la survenue des cancers [21].

Des auteurs japonais ont suggéré qu'une prévention tertiaire des cancers gastriques pouvait être obtenue puisqu'ils ont rapporté une réduction significative des cancers métachrones après éradication de la bactérie chez des malades traités par exérèse endoscopique de leur cancer gastrique [22].

Y a-t-il des inconvénients à éradiquer *Helicobacter pylori* ?

Il est certain que l'utilisation élargie des antibiotiques peut favoriser l'éclosion de résistances et que les traitements ont un coût. La plupart des études concluent un rapport coût/bénéfice favorable de l'éradication d'*Helicobacter pylori* [23].

Le problème le plus débattu concerne le rôle favorisant du RGO et, par ce biais, du cancer du bas-œsophage que pourrait avoir le traitement de la bactérie. En fait, s'il est clair que les études épidémiologiques montrent une relation inverse entre infection et RGO et infection et cancer du bas-œsophage, il est admis que l'éradication de la bactérie n'entraîne pas de RGO significatif et n'augmente pas le risque de cancer du bas-œsophage [24].

■ En pratique, que faire ?

Compte tenu de la relativement faible prévalence du cancer gastrique en France, il n'y a pas d'indication d'un dépistage et d'un traitement systématique de l'infection à *Helicobacter pylori* hormis

pour les sujets apparentés au premier degré avec un malade ayant un cancer gastrique distal.

En revanche, il apparaît raisonnable de rechercher, par les biopsies gastriques systématiques, la bactérie chez les malades pour qui une endoscopie gastrique a été indiquée. De plus, la pratique systématique de 2 biopsies fundiques et de 2 biopsies antrales et d'une biopsie de l'angle de la petite courbure permet de dépister les malades ayant une atrophie fundique ± métaplasie intestinale qui peuvent bénéficier de l'éradication de la bactérie et d'un suivi endoscopique car ils sont à risque de développer un cancer gastrique.

■ Références

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Lauren PA, Nevalainen TJ. Epidemiology of intestinal and diffuse types of gastric carcinoma. A time-trend study in Finland with comparison between studies from high- and low-risk areas. *Cancer* 1993;71:2926-33.
3. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-53.
4. Forman D. *Helicobacter pylori* infection and cancer. *Br Med Bull* 1998;54:71-8.
5. Ekstrom AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyren O. *Helicobacter pylori* in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology* 2001;121:784-91.
6. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
7. Correa P HW, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;ii:58-9.
8. Correa P. Human gastric carcinogenesis: a multistep and multifactorial process--First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.
9. Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:3-11.
10. Hocker M, Hohenberger P. *Helicobacter pylori* virulence factors--one part of a big picture. *Lancet* 2003;362:1231-3.
11. El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Schoenberg JB, et al. Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003;124:1193-201.
12. Gonzalez CA, Pera G, Agudo A, Bueno-de-Mesquita HB, Ceroti M, Boeing H, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European. Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Cancer* 2006;118:2559-66.
13. Tredaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco smoking and gastric cancer: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 1997;72:565-73.
14. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:187-94.

15. Wu CY, Kuo KN, Wu MS, Chen YJ, Wang CB, Lin JT. Early *Helicobacter pylori* eradication decreases risk of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Gastroenterology* 2009.
16. De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:25-35.
17. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004;53:1244-9.
18. Mera R, Fontham ET, Bravo LE, Bravo JC, Piazuelo MB, Camargo MC, et al. Long term follow up of patients treated for *Helicobacter pylori* infection. *Gut* 2005;54:1536-40.
19. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. The effect of eradicating *Helicobacter pylori* on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:1037-42.
20. de Vries AC, Kuipers EJ, Rauws EA. *Helicobacter pylori* eradication and gastric cancer: when is the horse out of the barn? *Am J Gastroenterol* 2009;104:1342-5.
21. Romero-Gallo J, Harris EJ, Krishna U, Washington MK, Perez-Perez GI, Peek RM, Jr. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastric carcinogenesis. *Lab Invest* 2008;88:328-36.
22. Uemura N, Okamoto S. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer in Japan. *Gastroenterol Clin North Am* 2000;29:819-27.
23. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, et al. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000;321:659-64.
24. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001;121:1120-6.