

Les lésions pré-cancéreuses gastriques : quelle prévention ?

MODULE 4

Jean-Charles DELCHIER

Hépatologie et Gastro-Entérologie, Hôpital Henri Mondor, 51, avenue du Mal de Lattre de Tassigny, 94010 Créteil Cedex.

TABLE DES MATIÈRES

LES LÉSIONS PRÉ-NÉOPLASIQUES GASTRIQUES

- Les différents types histologiques de cancer gastrique
- Lésions pré-néoplasiques de l'adénocarcinome intestinal
- Lésion pré-néoplasiques de l'adénocarcinome diffus

PHYSIOPATHOLOGIE DES LÉSIONS PRÉNÉOPLASIQUES LIÉES À *HELICOBACTER PYLORI*

INTÉRÊT DE L'ÉRADICATION D'*HELICOBACTER PYLORI*

INTÉRÊT DES ANTI-OXYDANTS

QUE FAIRE EN PRATIQUE ?

CONCLUSION

CONTENTS

Gastric precancerous lesions: how to prevent?

Jean-Charles DELCHIER

(Gastroenterol Clin Biol 2004;28:D172-D177)

GASTRIC PRECANCEROUS LESIONS

- Different histological subtypes of cancer
- Preneoplastic lesions of intestinal adenocarcinoma
- Preneoplastic lesions of diffuse adenocarcinoma

PATHOGENESIS OF PRENEOPLASTIC LESIONS RELATED TO *HELICOBACTER PYLORI* INFECTION

EFFECT OF *HELICOBACTER PYLORI* ERADICATION

EFFECT OF ANTIOXYDANTS

WHAT TO DO IN CLINICAL PRACTICE?

CONCLUSION

Le cancer gastrique reste au niveau mondial le deuxième cancer par le chiffre de la mortalité [1]. Dans les pays occidentaux comme la France son incidence est en diminution progressive depuis plusieurs décennies [2]. L'incidence actuelle se situe au niveau de 10/100 000 avec une prédominance masculine de 2 pour 1. Cette diminution porte essentiellement sur les cancers gastriques dits distaux c'est-à-dire ceux qui touchent les autres régions de l'estomac que le cardia. Les cancers du cardia ont en revanche une incidence qui reste stable ou en légère augmentation [3].

Actuellement, 8 à 9 000 nouveaux cas de cancer gastrique sont déclarés par an en France. La survie à 5 ans reste d'environ 25 %, inchangée par rapport aux dernières décennies [4]. Ceci traduit la découverte généralement tardive des cancers qui explique que malgré les progrès de la chirurgie et de l'oncologie thérapeutique, le pronostic global n'ait pas varié ces dernières années.

Le cancer gastrique fait actuellement l'objet d'un regain d'intérêt compte tenu de ses relations étroites avec l'infection à *Helicobacter pylori* [5, 6]. Le but de cette revue est d'analyser les données récentes de la littérature concernant les lésions pré-néoplasiques gastriques et de tenter de définir quels types de mesures préventives pourraient être proposés dans notre pays.

Les lésions pré-néoplasiques gastriques

Les différents types de cancérogenèse gastrique

Sur le plan histologique, deux principaux types de cancers gastriques sont observés en pratique : les adénocarcinomes de type intestinal et les adénocarcinomes de type diffus qui corres-

pondent grossièrement aux classiques linites. Les premiers représentent environ 80 % des cancers gastriques.

Les cancers diffus se distinguent des cancers de types intestinaux également par un âge de survenue généralement plus jeune et une prédominance féminine [7].

Enfin, les cancers héréditaires liés à la mutation germinale du gène de la E-cadhérine sont exclusivement de type diffus [8]. En revanche, *Helicobacter pylori* peut favoriser aussi bien la survenue de cancers de types intestinaux que de types diffus [9].

Lésions pré-néoplasiques dans le cadre de la carcinogenèse de type intestinal

Cela fait maintenant presque 30 ans que Correa a proposé la cascade d'événements histologiques qui conduit à la survenue du cancer de type intestinal [10]. Cette hypothèse était basée sur l'observation de cohortes de malades dans des régions à forte prévalence de cancers gastriques. Dès cette époque, il était assez clair que les cancers gastriques ne survenaient que chez les patients ayant une gastrite chronique, au terme d'une évolution pouvant excéder 30 ans. Le cancer gastrique était l'évolution terminale d'un processus allant de la gastrite chronique à l'atrophie gastrique et à la métaplasie intestinale. Il était déjà établi qu'environ 50 % des malades ayant une gastrite chronique évoluaient vers l'atrophie gastrique, que 8 % évoluaient vers la présence de métaplasie intestinale compliquant l'atrophie et qu'enfin 1/100 évoluait vers la dysplasie sévère et le cancer [10].

Il est actuellement certain que l'infection *Helicobacter pylori* est l'agent principal des gastrites chroniques observées en pratique courante. L'autre cause, de fréquence bien moindre, est l'atrophie fundique observée dans le cadre de la maladie de Biermer dont le mécanisme est auto-immun [11].

L'ATROPHIE GASTRIQUE

L'atrophie gastrique se définit par une raréfaction des glandes gastriques. Elle peut aller de l'atrophie légère avec réduction de moins d'un tiers du volume des glandes à l'atrophie sévère avec réduction des deux tiers du volume des glandes [12]. Sa reconnaissance s'avère en fait difficile avec dans la plupart des études comparatives qui ont été réalisées une mauvaise reproductibilité inter observateurs [13]. En effet, le volume des glandes vu sur une tranche de section de biopsies dépend en grande partie du volume du chorion qui peut être hypertrophié, notamment en cas d'inflammation concomitante par une infiltration d'éléments lymphoplasmocytaires [14]. C'est pourquoi, en cas de gastrite chronique active, l'évaluation du volume des glandes est difficile et il existe une tendance à une surestimation de l'atrophie. Plusieurs auteurs recommandent de n'apprécier l'existence d'une atrophie qu'après éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* qui permet la régression des signes d'activité et d'inflammation. La signification de l'atrophie gastrique dépend de sa topographie. La localisation de l'atrophie gastrique est fonction de la localisation de la gastrite chronique, soit auto-immune soit liée à l'infection *Helicobacter pylori*. En cas de gastrite auto-immune, l'atrophie gastrique touche le corps gastrique uniquement entraînant une hypo voire une achlorhydrie ainsi qu'une hypergastrinémie et une carence en facteur intrinsèque. L'atrophie gastrique est dans ce cas une lésion très clairement pré-néoplasique. En cas d'infection à *Helicobacter pylori*, la gastrite chronique a des topographies variables [15]. Elle peut prédominer sur l'antra gastrique et dans ce cadre n'avoir pas de signification pré-néoplasique [14]. C'est l'atrophie gastrique que l'on rencontre chez les malades ayant un ulcère duodénal. Chez les autres malades, la gastrite chronique touche à la fois l'antra gastrique et le corps gastrique sur une hauteur plus ou moins grande. Dans ce cas, l'atrophie va entraîner une hypochlorhydrie et une hypergastrinémie et constitue une lésion pré-néoplasique. L'atrophie gastrique peut alors être continue ou multi-focale. Ces données qui étaient déjà bien acceptées ont été confirmées par les résultats d'une vaste étude de cohorte de 1 436 malades japonais suivis pendant une période de 7 ans, chez lesquels il a été bien démontré que l'existence d'une atrophie gastrique, pangastrique ou prédominant sur le corps gastrique, était un facteur de risque important de cancer gastrique par opposition à la gastrite antrale isolée [16].

Sur le plan pratique, il apparaît impératif de réaliser de multiples biopsies portant à la fois sur le corps, l'antra gastrique et l'angle de la petite courbure pour avoir une idée de la topographie de l'atrophie gastrique. En effet, il n'existe pas de signe endoscopique fiable d'atrophie gastrique. Il existe à l'heure actuelle un consensus sur le fait qu'il faille au moins 5 biopsies, 2 sur le corps, 1 sur l'angle de la petite courbure et 2 sur l'antra pour se faire une idée de la topographie de l'atrophie gastrique et des autres lésions pré-néoplasiques [17].

LA MÉTAPLASIE INTESTINALE

La métaplasie intestinale est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinal, soit de type intestin grêle (métaplasie complète), soit de type côlon (métaplasie incomplète) [18]. Chronologiquement, cette lésion survient plus tardivement que l'atrophie gastrique. Son association à un aspect d'atrophie fait authentifier l'atrophie. Comme l'atrophie, elle est d'autant plus associée au risque de cancer qu'elle est multifocale et non pas localisée à l'antra. Sa présence en bande le long de la petite courbure du cardia jusqu'au pylore est associée à un risque particulièrement élevé de cancer [19]. La métaplasie intestinale de type incomplet est associée à un plus fort risque de cancer que la métaplasie de type complet. Les mucines sécrétées par ces deux types de métaplasie sont différentes : sialo-mucines bien mises en évidence par le PAS

et le bleu alcian dans le cas de métaplasie de type complet ; sulfo-mucines bien mises en évidence par les colorations ferrugines en cas de métaplasie de type incomplet. En fait, en pratique, l'utilisation de ces colorations est difficile ce d'autant qu'il peut exister un mélange entre les deux types de métaplasies [20]. Récemment, une équipe américaine a proposé d'utiliser un anticorps monoclonal spécifique de l'épithélium colique présent uniquement en cas de métaplasie de type incomplet. Les résultats de leur étude suggèrent l'intérêt de cet anticorps monoclonal pour caractériser les métaplasies de type incomplet [21]. Plusieurs études épidémiologiques en Chine et au Japon ont montré la forte valeur prédictive de survenue de cancer chez les malades ayant une métaplasie intestinale [22-24]. Des résultats du même type ont été trouvés dans une population de malades occidentaux faisant l'objet d'une étude de suivi sur dix ans. Dans cette étude 8,4 % des malades ayant une métaplasie intestinale développaient un cancer dans les 10 ans [25].

LES POLYPES GASTRIQUES

Trois types de polypes peuvent être observés au niveau de l'estomac : polypes glandulo-kystiques qui siègent généralement sur le fundus gastrique, polypes hyperplasiques qui siègent sur le fundus ou l'antra et les polypes adénomateux qui sont plus fréquents au niveau de l'antra [26]. Les polypes glandulo-kystiques fundiques ne sont pas associés à une augmentation du risque de cancer. En revanche, les polypes hyperplasiques et surtout les polypes adénomateux sont associés à une augmentation du risque de cancer avec évolution possible vers la dysplasie et le cancer de type intestinal [26]. Fait intéressant, alors que les polypes glandulo-kystiques fundiques semblent survenir essentiellement en l'absence d'infection à *Helicobacter pylori* [27-29], les polypes hyperplasiques et les polypes adénomateux sont corrélés à l'existence d'une infection à *Helicobacter pylori* et semblent plus fréquents en cas de gastrite chronique atrophique [30]. Au cours de la polypose colique adénomateuse familiale, la présence de polypes glandulo-kystiques fundiques est inversement corrélée à la présence de l'infection à *Helicobacter pylori*. En revanche, les polypes adénomateux sont nettement plus fréquents en cas d'infection à *Helicobacter pylori* et de gastrite chronique atrophique [31].

DYSPLASIE ET CANCER SUPERFICIEL

La dysplasie ou néoplasie non-invasive est définie comme l'association d'une architecture glandulaire altérée à des troubles de la différenciation cellulaire sans signes d'infiltration néoplasique [32]. Cette entité a fait l'objet de débats entre pathologistes de l'ouest et du Japon ces derniers considérant toutes les dysplasies comme néoplasiques alors que pour les autres seules les dysplasies graves sont des cancers.

Lésions pré-néoplasiques dans le cadre du cancer diffus

L'adénocarcinome de type diffus de l'estomac diffère de l'adénocarcinome de type intestinal par l'absence de lésion muqueuse pré-néoplasique décelable. Ces cancers surviennent en l'absence d'atrophie et/ou de métaplasie intestinale. En revanche, dans les formes sporadiques, ils sont également liés à l'infection à *Helicobacter pylori* qui en augmente le risque par un facteur 40 [9]. Seuls les cancers héréditaires avec mutation germinale de la E-cadherine surviennent indépendamment de toute infection à *Helicobacter pylori* [8, 33].

Tableau I. – Effet de l'éradication de *Helicobacter pylori* sur l'atrophie et la métaplasie intestinale dans les études avec au moins 2,5 ans de recul.
Effect of Helicobacter pylori eradication on atrophic gastritis and intestinal metaplasia in studies with a ≥ 2.5 year follow-up.

| Référence | Pays | n | Type de l'étude | Durée du suivi (mois) | Atrophie fundique | Métaplasie intestinale fundique |
|----------------------|----------|-----|-----------------|-----------------------|--|---------------------------------|
| Annibale et al. [57] | Italie | 40 | NC | 32-70 | (8/40) améliorée | (8/40) améliorée |
| Ito et al. [56] | Japon | 26 | NC | 60 | Améliorée | Améliorée |
| Kokkola et al. [55] | Finlande | 22 | NC | 30 | Améliorée | Améliorée |
| Leung et al. [58] | Chine | 587 | RC | 60 | Progression ralentie | Progression ralentie |
| Correa et al. [60] | Colombie | 631 | RC | 72 | RR pour régression = 3,1 (IC 95 % 1-9,3) | |

NC : non contrôlée ; RC : randomisée contrôlée

Physiopathologie des lésions pré-néoplasiques gastriques liées à l'infection à *Helicobacter pylori*

On estime que 80 % des cancers gastriques distaux sont liés à l'infection à *Helicobacter pylori*. Les mécanismes de la carcinogénèse gastrique liée à l'infection sont de mieux en mieux connus. La réaction inflammatoire entraînée par la présence de *Helicobacter pylori* est le point de départ commun de tous les processus de cancérogenèse gastrique [34, 35]. Les lésions de l'épithélium gastrique semblent médiées essentiellement par les métabolites réactifs de l'oxygène produit lors de la réaction inflammatoire. Un effet mutagène important lié à l'inflammation et notamment à la production de NO par la NO-synthase inductible, a été démontré dans des modèles animaux, qui sont liés à des lésions oxydatives du DNA typiques d'une réponse inflammatoire intense [36].

L'intensité de la réponse inflammatoire à l'infection est un facteur majeur de la cancérogenèse. Il est en effet bien démontré que les malades développant un cancer sont infectés plus volontiers par des souches bactériennes ayant des caractéristiques particulièrement pro-inflammatoires. C'est ainsi que les souches CagA + et VacA s1 m1 + sont liées à un risque augmenté de cancer [37, 38]. De plus, la réponse inflammatoire dépend de l'immunologie de l'hôte. Il a été démontré ces dernières années que le cancer gastrique et les lésions pré-néoplasiques entraînant une hypochlorhydrie étaient plus fréquentes chez les malades ayant un immunogénotype des cytokines pro-inflammatoires de type TH1, IL1, TNF [39-41]. L'association d'un génotype pro-inflammatoire avec une souche également pro-inflammatoire a été montrée augmenter le risque relatif de cancer de 90 par rapport à la population générale au Portugal [38]. Les raisons qui vont faire passer la muqueuse gastrique du stade de l'inflammation directement au cancer diffus ou indirectement au cancer de type intestinal après passage par tous les stades de la carcinogénèse (atrophie, métaplasie intestinale, dysplasie) ne sont pas claires même si la séquence des événements oncogénétiques qui concourent à la survenue du cancer semble légèrement différente [42].

Des facteurs d'environnement sont susceptibles de modifier le processus de cancérogenèse lié à l'infection à *Helicobacter pylori*. L'apport en sel a été trouvé dans plusieurs études épidémiologiques [43] et a été montré récemment dans des modèles animaux d'infection à *Helicobacter pylori* augmenter l'intensité de la réaction inflammatoire et de la mutagénicité [36, 44, 45]. Une étude suédoise a bien montré récemment l'effet potentialisateur d'un régime alimentaire pauvre en agents anti-oxydants [46]. De même, le rôle potentialisateur du tabac a été bien démontré [47].

Intérêt de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* en cas de présence de lésions pré-néoplasiques

La recherche et le traitement systématiques de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le cadre de la prévention du cancer gastrique ne font pas encore l'objet d'un consensus [48]. En effet, seul un malade infecté sur 100 développe le cancer et même s'il existe d'autres bénéfices de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* (prévention des lésions ulcérées, protection contre les AINS, rôle mineur mais certain dans la prise en charge de la dyspepsie non ulcéreuse), il existe des arguments économiques et médicaux contre cette attitude. Sur le plan économique, le traitement de 30 % de la population entraînerait de fortes dépenses. Sur le plan médical, on peut redouter le développement de la résistance bactérienne aux antibiotiques ainsi que les effets adverses de ces antibiotiques. Il apparaît donc logique de chercher à définir une population cible pour laquelle une éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* préventive pourrait être profitable.

Dans l'avenir, il est possible que la connaissance de la souche infectante et du génotype du système immunologique de l'hôte permette de sélectionner les malades. Dans l'immédiat, la reconnaissance des lésions pré-néoplasiques pourrait être utile à condition que le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* ne survienne pas trop tardivement par rapport au processus de cancérogenèse. Dans ce cas, il est clair que la preuve de l'intérêt du traitement ne pourra être apportée que par des études d'intervention avec un suivi prolongé sur plusieurs années, voire plusieurs dizaines d'années. Des éléments de réponse peuvent être donnés dès maintenant sur l'évolution des lésions pré-néoplasiques après traitement anti-*Helicobacter pylori* chez l'animal et chez l'homme.

DONNÉES CHEZ L'ANIMAL

On dispose depuis quelques années d'un modèle animal particulièrement intéressant, la gerbille de Mongolie. Ce rongeur a la particularité de pouvoir héberger l'infection à *Helicobacter pylori* et de développer une gastrite qui va évoluer sur un mode semblable à celle de l'homme [49]. Deux études démontrent un effet majeur de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. La première a été réalisée chez des animaux exposés à un agent cancérogène, le MMU et secondairement infectés par *Helicobacter pylori*. Chez ces animaux, un taux de cancer gastrique de 65 % était observé à la cinquantième semaine. Il était réduit à 21 % chez ceux qui recevaient à la vingt et unième semaine un traitement éradicateur de l'infection à *Helicobacter pylori* [50]. Dans un autre travail, une souche virulente (VacA et CagA+) de *Helicobacter pylori* était inoculée à des animaux qui étaient sacrifiés 18 mois plus tard. À cette date, une atrophie gastrique de la métaplasie intestinale, des tumeurs carcinoïdes et des adénocarcinomes étaient observés. L'éradication de l'infection à

Helicobacter pylori réalisée à 4 mois permettait de prévenir toutes les anomalies muqueuses. Une éradication réalisée à 8 mois prévenait la survenue des cancers alors que la métaplasie intestinale et l'atrophie étaient observées chez les animaux [51].

DONNÉES CHEZ L'HOMME (tableau I)

De nombreux travaux ont été consacrés à l'évolution de la muqueuse gastrique après éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. Cependant, la plupart d'entre eux se sont intéressés à la réduction des phénomènes d'activité et d'inflammation et n'ont pas étudié avec attention le devenir de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. De ce fait, Hojo et al. n'ont pu conclure sur l'effet de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* sur l'atrophie et la métaplasie intestinale malgré l'analyse de 1 066 études [52]. Cependant, quelques auteurs se sont intéressés particulièrement au devenir des malades ayant une atrophie et une métaplasie intestinale. La plupart des études sont des études ouvertes non contrôlées [53-57]. Deux grandes études randomisées sont en revanche disponibles avec maintenant des résultats à long terme [58-60].

Parmi les études ouvertes, les résultats de l'étude japonaise comparant l'effet de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* dans deux groupes de plus de 60 malades ayant subi une résection endoscopique de cancer gastrique superficiel sont particulièrement spectaculaires. En effet, après trois ans de suivi, aucun cancer n'a récidivé dans le groupe éradiqué versus 6 cancers sur 67 (9%) dans le groupe non éradiqué. Parallèlement, une disparition des signes d'activité et d'inflammation était observée ainsi qu'une réduction de la sévérité de la métaplasie intestinale [61].

On dispose maintenant de plusieurs études ouvertes dont le suivi excède 3 ans et qui permettent donc de se faire une opinion sur l'effet à long terme de l'éradication de l'infection. Des résultats contradictoires ont été obtenus. Ainsi, pour Annibale et al, une régression de l'atrophie peut être observée dans les 6 à 12 mois qui suivent l'éradication chez environ 20% des malades. En revanche, chez 80% des malades, l'atrophie et la métaplasie intestinale restent inchangées ensuite [57]. Une équipe finlandaise [55] et une équipe japonaise [56] rapportent une régression significative de l'atrophie et de la métaplasie intestinale au niveau du corps gastrique.

Les résultats de deux grandes études multicentriques comparatives randomisées réalisées en Colombie et en Chine sont particulièrement intéressants. Dans l'étude colombienne, 976 patients ont été randomisés pour recevoir 8 traitements différents incluant du bêta-carotène ou de l'acide ascorbique en supplémentation ou un traitement anti-*Helicobacter pylori* seul ou en combinaison avec les anti-oxydants versus placebo. Une éradication était obtenue chez 74% des malades traités par les antibiotiques. Lorsque l'on considérait les malades pour lesquels une éradication effective avait été obtenue, un risque relatif de régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale était de 8,7 (IC 95% = 2,7-28,2) et 5,4 (IC 95% = 1,7-17,7) [60]. Dans l'étude chinoise, 587 malades étaient randomisés pour recevoir soit un traitement anti-*Helicobacter pylori*, soit un traitement par placebo. Les résultats à un an montraient une absence de régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. Il est intéressant de noter que dans le groupe témoin il existait une accentuation des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale [59]. Les résultats à 5 ans ont été récemment publiés sous forme d'abstract. Ils confirment que la progression des lésions de métaplasie intestinale est freinée par l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* et ils montrent que les lésions d'atrophie peuvent régresser [58].

Au total, sur la base des données acquises chez l'animal et chez l'homme, on peut donc affirmer à l'heure actuelle que

l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* a un effet bénéfique sur l'atrophie et la métaplasie intestinale au moins en freinant le développement par rapport aux malades qui ont conservé une infection à *Helicobacter pylori*. Les études réalisées chez la gerbille de Mongolie et l'étude japonaise concernant la récurrence des cancers superficiels traités par voie endoscopique suggèrent fortement que l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* réalisée même à un stade tardif de la carcinogenèse a un effet freinateur sur le développement du cancer.

INTÉRÊT DU TRAITEMENT PAR AGENTS ANTIOXYDANTS

Comme cela a été bien montré par une grande étude épidémiologique suédoise, la carence d'apports alimentaires en agents anti-oxydants est un facteur de risque majeur de cancer gastrique particulièrement chez les malades infectés par *Helicobacter pylori* [46]. Il était donc intéressant de tester l'effet de la supplémentation en agents anti-oxydants, soit en comparaison, soit en association avec celui de l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori*. Les résultats de la grande étude de cohortes colombiennes déjà citée montrent un effet très favorable sur l'atrophie et la métaplasie intestinale de la supplémentation en acide ascorbique et/ou en bêta-carotène. Cet effet est d'ampleur comparable à celle observée après éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* [60]. Fait intéressant et surprenant, l'adjonction d'anti-oxydants ne semble pas potentialiser la réduction de l'atrophie et de la métaplasie induites par l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* [60]. Ces résultats contrastent avec ceux de l'étude de Zullo qui a montré un effet bénéfique sur l'atrophie et la métaplasie intestinale d'un traitement de six mois par acide ascorbique chez les malades préalablement traités de leur infection à *Helicobacter pylori* [62].

Ces résultats, même s'ils sont partiellement contradictoires, confirment l'intérêt de l'apport d'anti-oxydants. Il apparaît assez clairement que l'éradication de l'infection à *Helicobacter pylori* et l'apport d'anti-oxydants sont les deux éléments favorables pour stopper l'évolution vers la cancérogenèse chez les patients ayant des lésions pré-néoplasiques.

Que faire en pratique ?

On estime que parmi les malades infectés par *Helicobacter pylori* le risque de cancer est fonction de la gravité des lésions muqueuses dues à l'infection, 1/100 pour ceux qui ont une gastrite chronique, 1/50 pour ceux qui ont une gastrite atrophique, 1/8 pour ceux qui ont une métaplasie intestinale [63].

Certains malades ont un risque de cancer plus élevé : les apparentés du premier degré de malades ayant un cancer [64], les malades ayant une gastrectomie partielle. La nécessité d'une éradication préventive de *Helicobacter pylori* chez ces malades fait l'objet d'un consensus. Il en sera de même pour les malades ayant une polyposse rectocolique familiale [31] et un syndrome HNPCC [65] au vu des travaux qui montrent une propension exagérée à l'atrophie, aux polypes et aux cancers gastriques en cas d'infection.

Chez les malades sans antécédent particulier, la mise en évidence de lésions pré-néoplasiques et notamment de la métaplasie intestinale apparaît comme un bon moyen de sélection des malades à risque. Par ailleurs, il existe des arguments forts en faveur d'un effet favorable de l'éradication de la bactérie même à ce stade lésionnel, ce qui a été pris en compte dans le consensus Européen de Maastricht qui recommande l'éradication en cas de gastrite atrophique [48].

Cependant, en pratique courante, en France, l'endoscopie gastrique est logiquement réservée aux malades symptomatiques

(www.anaes.fr septembre 2001) et il est actuellement recommandé de ne pas réaliser de biopsie en l'absence de lésion macroscopique notamment pour éviter des recherches 'abusives' de *Helicobacter pylori* [66].

Compte tenu de la relativement faible prévalence de *Helicobacter pylori* en France et de l'incidence faible des cancers gastriques, une endoscopie systématique n'est pas envisageable. En revanche, le dépistage des lésions préneoplasiques chez les malades chez qui une endoscopie est indiquée pourrait être réalisé par la pratique de biopsies systématiques ; une étude récente a montré que la réalisation des 5 biopsies selon les recommandations de Sydney [17] permettait une bonne fiabilité diagnostique pour l'atrophie et la métaplasie intestinale [67]. L'intérêt d'une telle recherche serait particulièrement grand chez les malades âgés de 40 à 60 ans puisque l'âge d'incidence maximale du cancer se situe autour de 75 ans et que l'incidence des lésions préneoplasiques chez les malades infectés par *Helicobacter pylori* augmente sensiblement autour de 50 ans. Quoiqu'il en soit, la mise en évidence de lésions préneoplasiques chez un malade infecté par *Helicobacter pylori* justifie la mise en route du traitement éradicateur.

RÉFÉRENCES

- Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Estimating the world cancer burden : Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001;94:153-6.
- Benhamiche AM, Colonna M, Aptel I, et al. [Estimation of the incidence of digestive tract cancers by region]. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:1040-7.
- El-Serag HB, Mason AC, Petersen N, Key CR. Epidemiological differences between adenocarcinoma of the oesophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia in the USA. *Gut* 2002;50:368-72.
- Arsene D, Chomontowski J, Pottier D, Rougreau A, Launoy G, Gignoux M. [Epidemiology and prognosis of gastric carcinomas at the province of Calvados. A 10-year study]. *Gastroenterol Clin Biol* 1995;19:797-803.
- Hohenberger P, Gretschel S. Gastric cancer. *Lancet* 2003;362:305-15.
- Bretagne JF. Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* pour prévenir le cancer gastrique ? *Gastroenterol Clin Biol* 2003;27:440-52.
- 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.
- Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. *Nature* 1998;392:402-5.
- 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.
- Correa P HW, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M. A model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;ii:58-9.
- 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.
- Genta RM, Dixon MF. The Sydney System revisited : the Houston International Gastritis Workshop. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1039-41.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric mucosal atrophy : interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249-59.
- Genta RM. *Helicobacter pylori*, inflammation, mucosal damage, and apoptosis : pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology* 1997;113:S51-5.
- Dixon MF. Histological responses to *Helicobacter pylori* infection : gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:467-86.
- Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al. *Helicobacter pylori* infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P. Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 1161-81.
- Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, et al. Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:231-40.
- Cassaró M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM. Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-9.
- Baracchini P, Fulcheri E, Lapertosa G. Patterns of intestinal metaplasia in gastric biopsies. A comparison of different histochemical classifications. *Histochem J* 1991;23:1-9.
- Mirza ZK, Das KK, Slate J, et al. Gastric intestinal metaplasia as detected by a monoclonal antibody is highly associated with gastric adenocarcinoma. *Gut* 2003;52:807-12.
- Asaka M, Sugiyama T, Nobuta A, Kato M, Takeda H, Graham DY. Atrophic gastritis and intestinal metaplasia in Japan : results of a large multicenter study. *Helicobacter* 2001;6:294-9.
- You WC, Zhang L, Gail MH, et al. Precancerous lesions in two counties of China with contrasting gastric cancer risk. *Int J Epidemiol* 1998;27: 945-8.
- Sakaki N, Kozawa H, Egawa N, Tu Y, Sanaka M. Ten-year prospective follow-up study on the relationship between *Helicobacter pylori* infection and progression of atrophic gastritis, particularly assessed by endoscopic findings. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:198-203.
- Whiting JL, Sigurdsson A, Rowlands DC, Hallissey MT, Fielding JW. The long term results of endoscopic surveillance of premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;50:378-81.
- Borch K, Skarsgard J, Franzen L, Mardh S, Rehfeld JF. Benign gastric polyps : morphological and functional origin. *Dig Dis Sci* 2003;48: 1292-7.
- Haruma K, Sumii K, Yoshihara M, Watanabe C, Kajiyama G. Gastric mucosa in female patients with fundic glandular polyps. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:565-9.
- Lee RG, Burt RW. The histopathology of fundic gland polyps of the stomach. *Am J Clin Pathol* 1986;86:498-503.
- Watanabe N, Seno H, Nakajima T, et al. Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;51: 742-5.
- Nakano H, Persson B, Slezak P. Study of the gastric mucosal background in patients with gastric polyps. *Gastrointest Endosc* 1990;36:39-42.
- Nakamura S, Matsumoto T, Kobori Y, Iida M. Impact of *Helicobacter pylori* infection and mucosal atrophy on gastric lesions in patients with familial adenomatous polyposis. *Gut* 2002;51:485-9.
- Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al. Gastric dysplasia : the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-76.
- Dussaulx-Garin L, Blayau M, Pagenault M, et al. A new mutation of E-cadherin gene in familial gastric linitis plastica cancer with extradigestive dissemination. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:711-5.
- Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al. Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996;20:S8-22.
- Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325: 1127-31.

36. Touati E, Michel V, Thiberge JM, Wuscher N, Huerre M, Labigne A. Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003;124:1408-19.
37. Yu J, Leung WK, Go MY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;51:480-4.
38. Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al. *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping : an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680-7.
39. Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al. Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-9.
40. El-Omar EM, Chow WH, Rabkin CS. Gastric cancer and *H. pylori* : Host genetics open the way. *Gastroenterology* 2001;121:1002-4.
41. Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al. A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-71.
42. Nardone G. Review article : molecular basis of gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-81.
43. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:494-504.
44. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
45. Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG. *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2003;48:475-85.
46. Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM. Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002;123:985-91.
47. Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al. Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Dig Dis Sci* 2002;47:675-81.
48. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection — the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:167-80.
49. Watanabe T, Tada M, Nagai H, Sasaki S, Nakao M. *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115:642-8.
50. Shimizu N, Ikehara Y, Inada K, et al. Eradication diminishes enhancing effects of *Helicobacter pylori* infection on glandular stomach carcinogenesis in Mongolian gerbils. *Cancer Res* 2000;60:1512-4.
51. Keto Y, Ebata M, Okabe S. Gastric mucosal changes induced by long term infection with *Helicobacter pylori* in Mongolian gerbils : effects of bacteria eradication. *J Physiol Paris* 2001;95:429-36.
52. Hojo M, Miwa H, Ohkusa T, Ohkura R, Kurosawa A, Sato N. Alteration of histological gastritis after cure of *Helicobacter pylori* infection. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1923-32.
53. van der Hulst RW, van der Ende A, Dekker FW, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on gastritis in relation to cagA : a prospective 1-year follow-up study. *Gastroenterology* 1997;113:25-30.
54. Farinati F, Foschia F, Di Mario F, Cassaro M, Rugge M. *H. pylori* eradication and gastric precancerous lesions. *Gastroenterology* 1998;115:512-4.
55. Kokkola A, Sipponen P, Rautelin H, et al. The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:515-20.
56. Ito M, Haruma K, Kamada T, et al. *Helicobacter pylori* eradication therapy improves atrophic gastritis and intestinal metaplasia : a 5-year prospective study of patients with atrophic gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1449-56.
57. Annibale B, Di Giulio E, Caruana P, et al. The long-term effects of cure of *Helicobacter pylori* infection on patients with atrophic body gastritis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1723-31.
58. Leung WK, Sung JJ. Review article : intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1209-16.
59. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection : a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000;119:7-14.
60. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia : randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-8.
61. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997;6:639-42.
62. Zullo A, Rinaldi V, Hassan C, et al. Ascorbic acid and intestinal metaplasia in the stomach : a prospective, randomized study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1303-9.
63. Genta RM, Rugge M. Review article : pre-neoplastic states of the gastric mucosa — a practical approach for the perplexed clinician. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:43-50.
64. Ebert MP, Malfertheiner P. Review article : Pathogenesis of sporadic and familial gastric cancer — implications for clinical management and cancer prevention. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1059-66.
65. Aarnio M, Salovaara R, Aaltonen LA, Mecklin JP, Jarvinen HJ. Features of gastric cancer in hereditary non-polyposis colorectal cancer syndrome. *Int J Cancer* 1997;74:551-5.
66. Conférence de consensus *Helicobacter pylori*. — Révision 1999. Conclusions et recommandations révisées du Groupe de travail. *Gastroenterol Clin Biol* 1999;23:C95-104.
67. Guarner J, Jernigan JA, Shieh WJ, et al. Pathology and pathogenesis of bioterrorism-related inhalational anthrax. *Am J Pathol* 2003;163:701-9.