

H PYLORI ET CANCER GASTRIQUE : QUI « PREVENIR » ?

**H PYLORI AND GASTRIC CANCER : ERADICATION TO PREVENT
CANCER ?**

Anne COURILLON-MALLET

Centre Hospitalier Intercommunal - Hépatogastroentérologie et Médecine Interne – 40 allée

de la Source - 94195 - VILLENEUVE SAINT GEORGES Cédex –

Téléphone : 01.43.86.21.84 - Télécopie : 01.43.86.20.98

TABLE DES MATIERES

Introduction

Cancer et infection à H pylori : études épidémiologiques

De la gastrite chronique au cancer

Les autres facteurs de carcinogenèse gastrique

Impact de l'éradication bactérienne sur la prévention du cancer gastrique

Essais d'intervention alimentaire

Qui « prévenir » ?

Les pays à fort risque de cancer gastrique

Les pays à faible risque de cancer gastrique comme la France

Risques ou inconvénients de l'éradication bactérienne

Conclusion

RÉFÉRENCES

CONTENTS

Introduction

Cancer and H pylori: epidemiological studies

From chronic gastritis to cancer

Other factors of gastric carcinogenesis

Impact of eradication on cancer prevention

Diet interventional studies

In who should gastric cancer be prevented?

Countries at high risk of gastric cancer

Countries at low risk of gastric cancer, such as France

Risks of eradication

Conclusion

REFERENCES

Introduction

Dès 1994, l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a classé l'infection à *H pylori* comme un carcinogène de type 1 avec un niveau d'imputation pour le cancer gastrique comparable à celui du tabac pour le cancer du poumon ou du virus C pour l'hépatocarcinome. Depuis, de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé l'impact de l'infection à *H pylori* sur la carcinogenèse gastrique. On distingue le cancer gastrique proximal ou cancer du cardia et le cancer gastrique distal. Les études épidémiologiques ont montré que seul le cancer distal et non le cancer du cardia était lié à l'infection à *H pylori*. Le cancer distal existe sous 2 formes, la forme dite intestinale et la forme diffuse. L'adénocarcinome de type intestinal est le résultat de la progression des lésions muqueuses de la gastrite chronique à l'atrophie puis la métaplasie intestinale et enfin la dysplasie ; ce processus, dont le départ est l'infection à *H pylori*, prend plusieurs dizaines d'années. Le cancer de type diffus survient lui aussi sur une gastrite chronique inflammatoire liée à *H pylori* mais il n'est pas associé aux lésions précancéreuses que sont la métaplasie intestinale et l'atrophie et survient plus tôt dans la vie.

Cancer et infection à H pylori : études épidémiologiques

C'est en 2001 que la relation entre l'infection et le cancer gastrique a été solidement affirmée. L'analyse de 12 études prospectives cas-témoins avec 1228 cancers gastriques a confirmé l'existence d'une corrélation entre l'infection à *H pylori* et le cancer gastrique distal avec un odds ratio (OR) de 3,0 (IC 95 % : 2,3-3,8) [1]. Celle-ci ne concernait que les cancers distaux et n'était pas observée pour les cancers du cardia. L'association infection-cancer distal était plus nette (5,9 ; 3,4-10,3) lorsqu'on disposait pour le diagnostic de l'infection de sérologies prélevées plus de 10 ans avant l'apparition du cancer. En effet l'atrophie gastrique, qui précède de plusieurs années la survenue du cancer de type intestinal, fait disparaître l'infection et, au moment du cancer, les traces histologiques et immunologiques de la bactérie

ont disparu. Cela explique que les premières études épidémiologiques utilisant des prélèvements contemporains du cancer aient largement sous estimé l'association *H pylori*-cancer.

La même année une étude suédoise cas-témoins comparant 298 sujets avec cancer gastrique à 244 témoins a montré que lorsqu'on utilisait une sérologie détectant les anticorps anti-Cag A (protéine de virulence de la bactérie), anticorps qui ont la particularité de persister plus longtemps que les anticorps contre des antigènes de surface détectés dans les sérologies standard, l'OR pour l'association infection-cancer montait à 21 (IC 95 % : 8,3-53,4) [2]. Ces résultats concernaient le cancer de type intestinal mais aussi le cancer diffus et ont montré que plus de 70 % des cancers gastriques distaux étaient liés à *H pylori*.

Encore en 2001, Uemura et al ont rapporté une large étude japonaise prospective concernant 1528 sujets suivis pendant 7,8 ans en moyenne par endoscopie tous les 1 à 3 ans. Trente-six sujets ont eu un cancer pendant le suivi [3]. Tous les cancers sont survenus parmi les 1246 patients infectés et aucun cancer n'a été constaté chez les 280 non infectés.

De la gastrite chronique au cancer

La séquence des lésions préneoplasiques conduisant au cancer gastrique de type intestinal a été proposée par Correa en 1970 donc 10 ans avant la découverte de *H pylori* [4]. On sait maintenant que la première étape de ce processus est la gastrite chronique inflammatoire due à *H pylori*. L'infection contractée dans l'enfance, généralement avant l'âge de 10 ans, persiste chez la plupart des individus toute la vie en l'absence de traitement. Elle entraîne constamment une gastrite chronique qui est le plus souvent asymptomatique et ne donne aucune modification macroscopique décelable en endoscopie. Cette gastrite se traduit par la présence d'une réaction inflammatoire du chorion sous la forme d'un infiltrat lymphoplasmocytaire et par un afflux de polynucléaires neutrophiles dans l'épithélium et le stroma, témoins de l'activité de la gastrite. La gastrite peut être étendue à tout l'estomac, être à

prédominance antrale ou beaucoup plus rarement à prédominance fundique. La topographie de la gastrite est corrélée avec les différents types de maladies dues à *H pylori* : la gastrite antrale est associée à l'ulcère duodéal alors que la pangastrite ou l'atteinte fundique prédominante est associée à l'ulcère gastrique et au cancer. Cela est cohérent avec les conséquences de l'infection sur la sécrétion acide. En cas d'atteinte antrale, l'inflammation antrale induit une hypergastrinémie et une hypersécrétion acide par le fundus intact ce qui correspond au profil sécrétoire des ulcéreux duodénaux ; à l'inverse, en cas d'inflammation du fundus, on note une diminution de la sécrétion acide par les cellules pariétales fundiques. Le traitement par inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) induit une modification topographique de la gastrite, avec diminution de la colonisation antrale et prédominance de l'infection et de l'inflammation dans le fundus. Progressivement la gastrite chronique peut évoluer vers l'atrophie avec une raréfaction des glandes, le remplacement par de la fibrose ou le remplacement des cellules gastriques par des cellules de type intestinal puis l'apparition de foyers de dysplasie. L'atrophie et la métaplasie intestinale débutent le plus souvent dans la région angulaire puis s'étendent progressivement. Le traitement par IPP au long cours favorise la prédominance fundique de l'atrophie et de la métaplasie intestinale [5]. Cette observation justifie la recommandation européenne de chercher et éradiquer l'infection lorsqu'on envisage un traitement prolongé par IPP.

Au stade de gastrite chronique, l'éradication bactérienne s'accompagne de la disparition des polynucléaires en quelques jours et de la disparition de l'infiltrat lympho-plasmocytaire avec restauration d'un aspect normal en quelques mois. Aux stades suivants, l'éradication permet de stabiliser les lésions ou d'en arrêter l'extension mais sans retour à la normale de la muqueuse [4].

En 1999, un calcul fait en Hollande montrait que le risque individuel de développer un cancer gastrique en cas d'infection à *H pylori* était de 1/100. Ce calcul est très probablement applicable à la France [6].

H pylori ne colonise que l'homme, il n'existe pas de réservoir animal naturel connu. Il y a une dizaine d'années, la description de 2 modèles animaux a été un progrès important pour élucider les mécanismes cellulaires de carcinogenèse induite par l'infection [4]. Que ce soit chez la gerbille de Mongolie infectée par *H pylori* ou la souris C57BL/6 infectée par *H felis*, l'infection aboutit au cancer en 12 à 15 mois après une transformation muqueuse passant par les étapes préneoplasiques connues chez l'homme. Les mécanismes conduisant aux mutations de l'ADN sont multiples. L'infection agirait en modifiant le contenu en antioxydant comme l'acide ascorbique ou le bêta carotène, en augmentant la production locale de radicaux libres mutagènes par les polynucléaires et les macrophages recrutés localement, ou encore en modifiant l'équilibre prolifération et apoptose des cellules épithéliales par injection intracellulaire de diverses molécules par la bactérie [7]. Par ailleurs l'observation de souris C57BL/6 greffées avec des cellules médullaires marquées provenant de donneurs de sexe opposé à celui du receveur suggère que l'inflammation prolongée s'accompagne d'une disparition des cellules souches des glandes qui assurent normalement le renouvellement des cellules différenciées des glandes. Cette disparition des cellules souches glandulaires conduit à l'atrophie et à la transformation en muqueuse intestinale. Les cellules souches gastriques sont alors remplacées par des cellules souches d'origine médullaire incapables de restaurer une différenciation cellulaire complète d'une part et d'autre part plus vulnérables aux différents effets mutagènes. Ces cellules souches médullaires apparaissent être le point de départ des lésions néoplasiques observées chez les animaux infectés [4].

Les autres facteurs de carcinogenèse gastrique

H pylori est le facteur déclenchant du long processus aboutissant au cancer mais pour arriver au cancer d'autres facteurs interviennent, comme la virulence de la bactérie, le terrain génétique de l'hôte et des facteurs environnementaux. C'est la nécessité de cumuler plusieurs facteurs de risque qui fait que dans les pays occidentaux seulement 1 % des sujets infectés feront un jour un cancer. C'est aussi pour cette raison que, en Asie, l'incidence du cancer gastrique est très différente entre des pays qui ont pourtant une prévalence de l'infection et une espérance de vie comparables : en Chine et en Corée, l'incidence standardisée pour l'âge chez les hommes est supérieure à 40/100000 alors qu'elle est de l'ordre de 8/100000 en Inde ou en Thaïlande [8].

La virulence de la bactérie :

Dans les pays occidentaux, les bactéries porteuses de l'îlot de pathogénicité Cag A et qui expriment la toxine vacuolisante Vac A sont associées à un risque accru de lésions préneoplasiques ou de cancer. En Asie, cette association n'est pas détectable puisque 95 % des bactéries sont Cag A+.

Le terrain génétique de l'hôte :

Un polymorphisme de gènes codant pour des cytokines modulatrices de la réponse inflammatoire tels que les gènes de l'IL1 β de son récepteur, de l'IL8, IL10 et du TNF α est associé à une augmentation du risque de cancer gastrique [9]. Le polymorphisme du gène de l'IL1 a été le premier décrit comme plus fréquent chez les patients ayant un cancer gastrique ; chez les apparentés de ces patients, il est associé à une réduction de la sécrétion acide et une atrophie gastrique. L'association cancer-polymorphisme de l'IL1 n'est observée que dans les populations caucasiennes ; en Asie, l'association avec des polymorphismes génétiques de l'IL8 et du TNF α a été décrite. Tous ces polymorphismes associés au cancer gastrique augmentent l'intensité de la réponse inflammatoire à l'infection. Chez un même individu, la combinaison de plusieurs polymorphismes de cytokines pro inflammatoires et du portage

d'une bactérie virulente augmente le risque relatif de cancer par rapport à une population non infectée. Par exemple, des patients portugais porteurs du génotype IL 1 β 511*T associé à l'infection par une souche Vac As1 ont un risque de développer un cancer avec un OR de 87 (IC 95 % : 11-679) et l'association du même génotype avec une infection par une souche Cag A + confère un OR de 25; IC 95 % 8,2-77 [10]. Dans une étude allemande, l'association d'antécédents familiaux et d'une infection par une bactérie Cag A + augmente beaucoup le risque de cancer gastrique par rapport à des sujets non infectés et sans antécédent familial (OR 16 ; IC 95 % : 3,9-66,4) [11]. Ces résultats justifient le dépistage actuellement proposé aux apparentés d'un sujet atteint de cancer gastrique.

Facteurs environnementaux :

Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'un régime très riche en sel ou en nitrate ou qu'une faible consommation de fruits et légumes frais étaient associés à une augmentation du risque de cancer gastrique [12]. Plusieurs études japonaises et une étude de Malaisie montrent que le tabac augmente le risque de cancer gastrique d'un facteur 2 environ [12].

Impact de l'éradication bactérienne sur la prévention du cancer gastrique

Même si c'est le cumul de facteurs environnementaux, génétiques et bactériens qui conduisent au cancer, l'infection reste le facteur déclenchant indispensable. L'éradication de la bactérie devrait donc permettre de diminuer considérablement l'incidence du cancer et des lésions préneoplasiques. Dans l'histoire naturelle de l'infection, on peut parler de prévention primaire lorsque l'éradication est proposée au stade de gastrite chronique en l'absence de lésions préneoplasiques, de prévention secondaire lorsqu'il existe des lésions préneoplasiques et de prévention tertiaire chez des patients ayant eu un cancer réséqué par mucosectomie ou chirurgie.

Les études d'intervention en prévention primaire nécessitent un large recrutement et un suivi très long, idéalement de 30 ans ou plus. On conçoit la difficulté d'entreprendre de telles

études. On dispose à ce jour d'une seule étude de ce type [13]. Il s'agit d'une étude chinoise, prospective, randomisée, contre placebo, faite dans la province de Fujian, zone à très haut risque de cancer gastrique (153/100000) ; 1630 patients infectés ont été suivis pendant 7,5 ans. Parmi eux, 988 n'avaient pas de lésion préneoplasique à l'inclusion. Aucun cancer n'est survenu chez les 485 sujets ayant eu une éradication de *H pylori* contre 6 cancers parmi les 503 patients ayant reçu le placebo. La réduction du risque de cancer après éradication était statistiquement significative.

La plupart des études de prévention secondaire avaient pour objectif, non pas le cancer, mais la régression ou la stabilisation des lésions préneoplasiques. On dispose de 14 études de ce type, toutes prospectives contrôlées (éradication contre placebo, éradication contre IPP ou éradication contre rien) [14]. La durée de ces études est variable allant de 3 mois à 12 ans. L'interprétation est difficile du fait du petit nombre de biopsies gastriques, de 2 à 7 en fonction des études. Six essais n'ont pas montré d'effet positif de l'éradication alors que 8 ont montré soit une régression soit une stabilisation de l'atrophie et de la métaplasie intestinale ; les études positives ont en moyenne une durée de suivi supérieure (5 ans (1-12 ans)) par rapport aux essais sans effet (11 mois (3-18 mois)). Seulement 3 études randomisées de prévention secondaire ont évalué le risque de cancer gastrique chez des patients ayant déjà des lésions préneoplasiques ; aucune de ces études n'a montré de réduction du risque de cancer gastrique pendant des durées de 5 à 12 ans [14].

Concernant la prévention tertiaire, on dispose d'une seule étude randomisée japonaise de patients ayant eu un cancer superficiel réséqué par mucosectomie : 66 patients ont reçu un traitement d'éradication et 67 aucun traitement (15). Après 2 ans de suivi, aucun cancer métachrone n'est survenu dans le groupe traité alors que 6 cancers sont survenus dans l'autre groupe.

Essais d'intervention alimentaire

Bien que l'association entre cancer et régime pauvre en fruits frais soit retrouvée dans plusieurs études épidémiologiques et que la diminution des antioxydants comme l'acide ascorbique ou le β carotène soit considérée expérimentalement comme un facteur carcinogène, les études prospectives randomisées de supplémentation en acide ascorbique ou en β carotène ont donné des résultats décevants. Seule l'étude colombienne de Correa a montré une régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale [16] ; 3 autres études n'ont, par la suite, retrouvé aucun bénéfice [17-19].

Qui « prévenir » ?

La relation cancer-infection à *H pylori* étant bien établie, et l'éradication de *H pylori* prévenant l'apparition des transformations prénéoplasiques de la muqueuse gastrique, il semble évident dorénavant qu'il n'y a pas de bon *H pylori*. Quand on le trouve, il faut l'éradiquer. La question n'est donc plus « dans quel cas faut-il traiter ? » mais plutôt « chez qui faut-il le chercher ? » Quelles sont les recommandations dans le monde ?

Les recommandations européennes, proposées en 2005 par un groupe d'experts européens et américains, et publiées en 2007, et les recommandations de l'American College of Gastroenterology publiées en 2007 traitent de tous les aspects de l'infection à *H pylori* dont le cancer gastrique [20,21]. Les recommandations plus récentes du groupe d'expert Asie-Pacifique publiées en 2008 sont spécifiquement dédiées au problème du cancer [12].

Les pays à fort risque de cancer gastrique

Dans les zones à forte incidence de cancer gastrique (> 20/100000) et forte prévalence de l'infection, il est logique de proposer un dépistage et une éradication bactérienne systématique chez les sujets jeunes avant l'apparition de l'atrophie. Le consensus Asie-Pacifique recommande donc un dépistage par sérologie suivi d'une éradication chez les sujets jeunes, sans toutefois donner une fourchette d'âge précise. Il recommande de dépister et de traiter

après l'enfance puisque, avant l'âge de 10 ans, il existe un risque de réinfection qui disparaît à l'adolescence et l'âge adulte. Au stade de lésion préneoplasique, l'éradication diminue probablement mais ne supprime pas le risque de cancer. Le consensus recommande donc, en cas de lésion préneoplasique, de poursuivre la surveillance endoscopique avec biopsies systématiques dans les pays à très fort risque comme le Japon, la Corée ou Taiwan, pays où ce dépistage endoscopique est déjà actif. On peut espérer que, dans ces pays, l'éradication systématique fera décroître nettement l'incidence des lésions préneoplasiques et rendra les campagnes de surveillance endoscopiques inutiles.

Les pays à faible risque de cancer gastrique comme la France

Dans les pays à faible risque de cancer gastrique, aucun consensus ne recommande un dépistage systématique de l'infection, trop lourd et trop coûteux, pour prévenir un cancer dont l'incidence décroît spontanément régulièrement et est loin derrière celle du cancer du côlon ou du sein. La France avec une incidence de 6000 à 8000 nouveaux cas annuels de cancers gastriques fait partie des pays à faible risque. Dans ces pays, un dépistage ciblé est seul recommandé. Il concerne (Tableau 1) :

- les apparentés au premier degré d'un patient ayant eu un cancer gastrique,
- les patients ayant eu un cancer gastrique réséqué par mucosectomie,
- les patients traités au long cours par IPP (risque accru de gastrite atrophique fundique).

On peut toutefois ajouter qu'il serait raisonnable d'élargir le dépistage en faisant des biopsies systématiques au cours des endoscopies tout venant même lorsque la muqueuse a un aspect normal. Sans être un dépistage généralisé, le dépistage serait ainsi étendu à une fraction de la population ayant des symptômes digestifs. En effet, comment expliquer dans 10 ou 20 ans à un sujet ayant un cancer gastrique que lorsqu'il a eu une endoscopie haute en 2008 pour un RGO ou une dyspepsie, on n'ait pas recherché l'infection à *H pylori*, alors qu'on connaissait avec certitude la relation *H pylori* et cancer ?

Les biopsies systématiques au cours de l'endoscopie auraient en outre le mérite de dépister les lésions préneoplasiques. Dans le cas de lésions préneoplasiques, l'éradication en cas d'infection associée paraît indiquée car, même si elle ne fait pas disparaître les lésions, elle pourrait en limiter l'extension et peut-être diminuer le risque de cancer sans toutefois le supprimer. Comment faut-il continuer à surveiller ces patients qui restent à risque de cancer même après l'éradication bactérienne ? Aucune étude ne permet actuellement de faire des recommandations précises concernant les modalités de surveillance (nombre de biopsies et calendrier) en cas d'atrophie ou de métaplasie intestinale. L'analyse de la base de données nationale hollandaise rassemblant tous les comptes rendus histologiques du pays depuis 1991, donne une idée du risque de cancer dans ces cas : cette étude a répertorié 92250 patients avec lésion préneoplasique gastrique et 1470 cancers [22]. Un cancer était observé à 5 ans chez 1,2 % des patients ayant initialement une métaplasie intestinale, 3,1 % en cas de dysplasie légère et 29 % en cas de dysplasie sévère. Dans les pays occidentaux, le risque de cancer sur lésion préneoplasique non dysplasique paraît donc assez faible. Cette étude montre aussi qu'en Hollande, seulement 38 % des patients avec dysplasie légère (42 % des moins de 65 ans) et 61 % des dysplasies sévères ont eu un examen de contrôle. Donc plus de la moitié des cas de dysplasie n'ont eu aucun suivi. Alors que les recommandations pour le suivi de la muqueuse de Barrett ou des polypes coliques sont bien connues et appliquées, le suivi de lésions gastriques ayant un risque comparable de dégénérescence paraît irrégulier et mal codifié peut être parce que mal connu des praticiens.

Risques ou inconvénients de l'éradication bactérienne

On dispose de nombreuses études épidémiologiques montrant que l'éradication de *H pylori* n'augmente pas le risque de RGO et ne l'aggrave pas. Les résultats épidémiologiques concernant l'effet « protecteur » de l'infection sur le cancer du cardia sont contradictoires et la

crainte de favoriser le cancer du cardia n'a pas été retenue comme frein à l'éradication dans le consensus Asie-Pacifique, et n'est pas mentionnée dans le consensus américain ou européen.

La diffusion des traitements antibiotiques dans une politique élargie d'éradication risque d'augmenter le taux de résistance de la bactérie. Pour éviter cela, il faut une meilleure efficacité des traitements de première ligne. Il faut donc améliorer l'observance du traitement par le patient, diffuser des moyens rapides et peu coûteux de détection des résistances notamment aux macrolides, revoir les recommandations thérapeutiques françaises en tenant compte d'un taux de résistance primaire aux macrolides proche de 20 % en France.

Conclusion

Vingt-cinq ans après la découverte de *H pylori*, il ne fait plus de doute que la bactérie est un élément essentiel de la carcinogenèse gastrique. Même si les premiers résultats des essais de prévention du cancer par éradication bactérienne à grande échelle sont décevants, nous avons suffisamment d'arguments épidémiologiques et biologiques pour proposer la recherche de la bactérie et son éradication pour prévenir le cancer et non plus seulement pour le traitement de la maladie ulcéreuse ou du lymphome de MALT. En France, comme dans les autres pays à faible risque de cancer, il n'est pas question de proposer un dépistage systématique dans la population générale mais plutôt un dépistage ciblé sur certains groupes à risque. Il serait en outre raisonnable d'étendre le dépistage en faisant des biopsies systématiques au cours des endoscopies hautes même lorsque l'aspect de la muqueuse est normal.

Références

- [1] Helicobacter and cancer collaborative group. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001;49:347-353.
- [2] Ekström AM, Held M, Hansson LE, Engstrand L, Nyrén O. Helicobacter pylori in gastric cancer established by CagA immunoblot as a marker of past infection. *Gastroenterology*.2001;121:784-91.
- [3] 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.
- [4] Correa P, Houghton J. Carcinogenesis of *Helicobacter pylori*. *Gastroenterology* 2007;133:659-72.
- [5] Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med* 1996;334:1018-22.
- [6] Kuipers EJ. Review article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13 Suppl 1:3-11.
- [7] Wilson KT, Crabtree JE. Immunology of *Helicobacter pylori*: insights into the failure of the immune response and perspectives on vaccine studies. *Gastroenterology* 2007;133:288-308.
- [8] Leung WK, Wu MS, Kakugawa Y, Kim JJ, Yeoh KG, Goh KL et al. Asia Pacific Working Group on Gastric Cancer. Screening for gastric cancer in Asia: current evidence and practice. *Lancet Oncol* 2008;9:279-87.
- [9] Amieva MR, El-Omar EM. Host-bacterial interactions in *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 2008;134:306-23.

- [10] Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, Seruca R, Sousa S, Carvalho R, 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.
- [11] Brenner H, Arndt V, Stürmer T, Stegmaier C, Ziegler H, Dhom G. Individual and joint contribution of family history and *Helicobacter pylori* infection to the risk of gastric carcinoma. *Cancer* 2000;88:274-9.
- [12] Fock KM, Talley N, Moayyedi P, Hunt R, Azuma T, Sugano K, et al. Asia-Pacific Gastric Cancer Consensus Conference Asia-Pacific consensus guidelines on gastric cancer prevention. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:351-65.
- [13] Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al. China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:187-94.
- [14] De Vries AC, Kuipers EJ. Review article: *Helicobacter pylori* eradication for the prevention of gastric cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:25-35.
- [15] Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, 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.
- [16] Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, et al. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-helicobacter pylori therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1881-8.
- [17] Plummer M, van Doorn LJ, Franceschi S, Kleter B, Canzian F, Vivas J, et al. *Helicobacter pylori* cytotoxin-associated genotype and gastric precancerous lesions. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1328-34.

- [18] You WC, Brown LM, Zhang L, Li JY, Jin ML, Chang YS, et al. Randomized double-blind factorial trial of three treatments to reduce the prevalence of precancerous gastric lesions. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:974-83.
- [19] Jacobs EJ, Connell CJ, McCullough ML, Chao A, Jonas CR, Rodriguez C, et al. Vitamin C, vitamin E, and multivitamin supplement use and stomach cancer mortality in the Cancer Prevention Study II cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:35-41.
- [20] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut* 2007;56:772-81.
- [21] Chey WD, Wong BC; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1808-25.
- [22] de Vries AC, van Grieken NC, Looman CW, Casparie MK, de Vries E, Meijer GA, et al. Gastric cancer risk in patients with premalignant gastric lesions: a nationwide cohort study in the Netherlands. *Gastroenterology* 2008;134:945-52.

Tableau 1 Indications de recherche de *H pylori* en France

Indications of search for *H pylori* in France

Ulcère gastroduodéal actif ou non

Lymphome du MALT

Apparentés au premier degré d'un patient ayant un cancer gastrique

Antécédent de résection de cancer gastrique

Lésions préneoplasiques étendues

Traitement au long cours par IPP

Tout patient ayant une endoscopie gastrique, n'ayant pas de contre-indication aux biopsies.
