

Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique

Christine Varon^{a,b}, Francis Mégraud^{a,b,*}

RÉSUMÉ

L'infection à *Helicobacter pylori* est reconnue comme la principale cause de cancer attribuable à une infection dans le monde. Elle est responsable de l'essentiel des adénocarcinomes gastriques de type intestinal comme diffus, qui sont la conséquence à long terme de l'infection chronique de la muqueuse gastrique. Des études cas témoins ont montré l'association, reconnue déjà en 1994, confortée par des études d'intervention par éradication de *H. pylori* qui ont montré la possibilité de prévenir au moins partiellement le cancer gastrique. Des études expérimentales ont permis d'observer le rôle des cellules souches mésenchymateuses originaires de la moelle osseuse à l'origine du processus néoplasique dans environ un quart des cas et éventuellement celui d'une transition épithélio-mésenchymateuse dans les autres cas.

L'évolution vers le cancer gastrique peut être liée à des facteurs génétiques (polymorphisme des gènes de certaines cytokines), des facteurs environnementaux (consommation de sel, régime carné...) mais les facteurs bactériens sont prédominants. Certaines souches de *H. pylori* possèdent un îlot de pathogénicité appelé *cag* et produisent une oncoprotéine appelé CagA qui modifie les voies de signalisation cellulaire et est un élément essentiel dans la transformation cellulaire.

Adénocarcinome – lésions préneoplasiques – carcinogenèse – éradication – *cagPAI* – oncoprotéine CagA – cytotoxine VacA.

1. Infection, inflammation et cancer

L'Agence internationale pour la recherche sur le cancer a estimé le nombre total de cancers attribuables à des infections dans le monde à 1,9 million par an en 2002, soit 17,8 % du fardeau mondial du cancer [1]. Parmi les différents agents microbiens à l'origine des cancers figurent essentiellement des virus (virus du papillome humain dans le cancer du col de l'utérus (5,2 % des cancers), virus des hépatites B et C dans les cancers du foie (4,9 %), virus Epstein-Barr et lymphomes de Burkitt (1 %), VIH et HHV8 (0,9 %), etc.), des parasites (douves du foie et schistosomes dans les cancers du foie et de la vessie)

a Inserm U853

Université de Bordeaux

b Laboratoire de bactériologie

Centre hospitalier universitaire

Place Amélie-Raba-Léon

33076 Bordeaux cedex

Correspondance :

* francis.megraud@chu-bordeaux.fr

article reçu le 3 juillet, accepté le 5 juillet 2013.

© 2013 – Elsevier Masson SAS – Tous droits réservés.

SUMMARY

Helicobacter pylori infection and gastric cancer

Helicobacter pylori infection is now recognized as the main infection attributable cause of cancer in the world. It is responsible for most of the gastric adenocarcinomas of intestinal as well as diffuse type, which are the long term consequence of a chronic infection of the gastric mucosa. Case control studies have shown an association already recognized in 1994, substantiated by interventional studies by *H. pylori* eradication which have shown the possibility to prevent at least part of gastric cancers. Experimental studies have shown the role of bone marrow derived mesenchymal stem cells in the neoplastic process in about a quarter of the cases or possibly an epithelial-mesenchymal transition in the other cases.

The evolution towards gastric cancer can be due to genetic factors, e.g. polymorphisms of certain cytokine genes, to environmental factors (salt consumption, meat diet...) but the bacterial factors have a major role. Some *H. pylori* strains harbor a pathogenicity island, the so-called *cagPAI*, and produce the CagA oncoprotein which modifies the epithelial cell signaling pathways and is essential in the cell transformation.

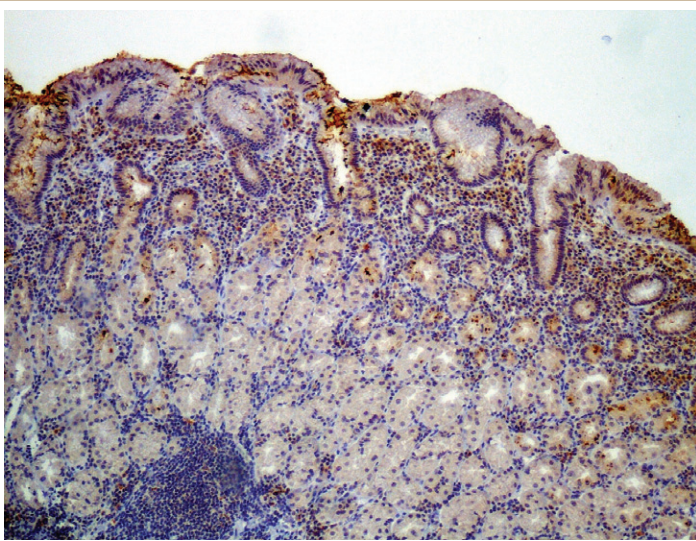
Adenocarcinoma – preneoplastic lesions – carcinogenesis – eradication – *cagPAI* – CagA oncoprotein – VacA cytotoxin.

mais une seule bactérie, *Helicobacter pylori* qui arrive en première position. Ces données ont été confirmées pour l'année 2008, la proportion de cancers attribuables à une infection étant de 16,1 % des 12,7 millions de nouveaux cas soit environ 2 millions [2]. *H. pylori* est une bactérie pathogène colonisant l'estomac de l'Homme, reconnue comme carcinogène de classe I par l'OMS en 1994 [3] et désormais considérée comme la principale cause des cancers gastriques hors cardia [4]. Cette bactérie à elle seule est responsable de 5,5 % du nombre total de cas de cancers dans le monde [1]. L'infection à *H. pylori* remporte ainsi le palmarès de première cause de mortalité par cancer résultant d'une infection chronique.

2. *Helicobacter pylori*

H. pylori est classée dans le groupe des Epsilonprotéobactéries, bactérie à Gram négatif, de forme spiralée, mobile grâce à ses flagelles et microaérophile. Son génome est composé de 1.5 Mb, dont environ 1 200 gènes sont communs

Figure 1 – *H. pylori* détecté par immunohistochimie (en brun, contre coloration hématoxyline) à la surface de la muqueuse et dans la lumière des glandes gastriques sur une coupe de muqueuse fundique présentant une gastrite.



Grossissement x100. Image personnelle.

à toutes les souches (core génome), et 200 à 400 gènes, situés principalement dans des zones de plasticité ou dans l'îlot de pathogénicité *cag* (*cagPAI*), sont présents de manière variable entre les différentes souches. Environ 30 % des gènes de *H. pylori* seraient spécifiques à l'espèce. *H. pylori* possède un nombre important de systèmes de restriction-modification et des taux de mutation et de recombinaison plus importants que chez les autres bactéries, qui lui confèrent une forte capacité de variation génétique. Cette grande variabilité génétique se traduit par une grande variabilité antigénique chez l'hôte, n'ayant pas permis jusqu'à présent de développer un vaccin efficace. Malgré une augmentation de la résistance aux antibiotiques dans les pays industrialisés, l'éradication de l'infection est réalisable par un traitement antibiotique.

De culture lente et exigeante, *H. pylori* n'a réussi à être cultivé pour la première fois qu'en 1982 par B. Marshall et R. Warren à partir d'une biopsie gastrique [5]. Des bactéries spiralées avaient néanmoins été observées au début du XX^e siècle [6]. Les problèmes dans l'isolement et la culture de souches pures ne permirent pas d'établir un rôle de ces bactéries dans la pathologie gastrique. Cependant, la communauté scientifique de l'époque ignora ces résultats, considérant qu'il devait s'agir de contaminants alimentaires, que l'estomac était stérile et que seulement l'acide gastrique était critique dans la maladie ulcéreuse. Le traitement de l'ulcère reposait sur des agents inhibiteurs d'acide, l'utilisation d'antibiotiques étant jugée comme du charlatanisme et il existe des exemples de médecins qui ont été sanctionnés par leurs pairs pour cette raison [7]. De nombreuses observations similaires de la présence de bactéries spiralées dans la lumière et la muqueuse de l'estomac suivirent dans la première moitié du XX^e siècle, mais ce n'est finalement qu'en 1982 que deux Australiens, R. Warren, pathologiste, et B. Marshall, gastroentérologue, ont isolé, après un long week-end de Pâques, cette bactérie initialement nommée *Campylobacter pyloridis* [5].

Leurs travaux dans les années qui suivirent permirent de remplir les postulats de Koch et de démontrer le rôle de cette bactérie, renommée *H. pylori*, dans le développement de la gastrite chronique et des ulcères gastroduodénaux [8]. B. Marshall utilisa son propre estomac pour démontrer la pathogénicité de la bactérie, en ingérant une suspension d'une culture pure de *H. pylori* puis en documentant par des analyses endoscopiques et histopathologiques le développement de la gastrite et sa cure par un traitement comprenant antibiotiques et sels de bismuth.

L'association de l'infection à *H. pylori* avec le cancer gastrique, suspectée dès le début, fut démontrée par la suite et conduisit le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC) agence de l'OMS à classer *H. pylori* comme carcinogène de classe I (niveau maximal) en 1994 [3]. R. Warren et B. Marshall obtinrent le prix Nobel de physiologie et de médecine pour leur découverte de l'infection à *H. pylori* et de son rôle dans les pathologies gastriques et la maladie ulcéreuse en 2005.

Cette bactérie, non invasive, survit et se multiplie dans le mucus et à la surface de l'épithélium gastrique (figure 1) grâce à la production d'une uréase qui lui permet de neutraliser l'acidité du mucus dans son microenvironnement immédiat. La niche écologique de *H. pylori* est l'estomac de l'Homme. Depuis sa découverte en 1982, plus d'une trentaine d'espèces du genre *Helicobacter* ont été identifiées chez diverses espèces animales, colonisant l'estomac (positives pour l'uréase) ou encore les voies intestinales, biliaires et hépatiques (uréase négatif). Parmi ces différentes espèces, *H. pylori* est la seule exclusivement humaine mais d'autres telles que *H. suis*, *H. felis*, *H. salomonis*, *H. bizzozeronii* et *H. heilmannii*, habituellement retrouvées chez les animaux de compagnie ou d'élevage, ont été décrites de manière plus anecdotique chez l'Homme. La contamination par *H. pylori* est essentiellement interhumaine et principalement intrafamiliale survenant au cours de la petite enfance, selon un mode principalement oro-oral dans les pays industrialisés mais également fécal-oral dans les pays en développement [9]. L'infection perdure tout au long de la vie en absence d'éradication. Le taux d'infection est d'environ 50 % de la population mondiale, ce qui en fait l'infection bactérienne la plus répandue dans le monde après la carie dentaire, avec néanmoins des disparités géographiques importantes dépendant du niveau de développement socio-économique, pouvant ainsi atteindre plus de 90 % de la population dans certains pays en développement. En France, la prévalence de l'infection est en décroissance, avec près de 50 % de sujets infectés chez les plus de 60 ans, environ 25 % dans la population adulte, et de quelques % chez les enfants (source www.helicobacter.fr).

3. Conséquences de l'infection à *Helicobacter pylori*

L'infection par *H. pylori* induit toujours une inflammation chronique de la muqueuse gastrique, qui bien que dans la plupart des cas asymptomatique, conduit dans 5 à 10 % des cas au développement d'ulcères gastriques ou duodénaux. Dans environ 1 % des cas, cette infection conduit également à deux types de cancers de l'estomac, les adéno-

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/7651044>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/7651044>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)