

Infection à *Helicobacter* et cancer

Francis Mégraud

**INSERM U853 et Centre National de Référence des
Campylobacters et Hélicobacters
Laboratoire de Bactériologie, Hôpital Pellegrin
Bordeaux**

Cancers associés aux infections

Estimation du nombre total de cancers attribuables aux infections dans le monde en 2002:

1.9 million de cas

17.8% de l'ensemble des cancers

Principaux agents impliqués:

<i>Helicobacter pylori</i>	5.5%
Papilloma Virus humains	5.2%
Virus des Hépatites B & C	4.9%
Virus d'Epstein-Barr	1%
VIH & HHV8	0.9%
HTL Virus	0.03%
Parasites du foie	0.02%

Parkin Int J Cancer 2006;118:3030-44

Différents types de Cancers gastriques

Lymphome gastrique du MALT

Adénocarcinome gastrique

du corps de l'estomac (distal)

- type intestinal

- type diffus

du cardia (proximal)

H.pylori

Importance du carcinome gastrique

- dans le monde :
 - 14^e cause de mortalité (650 000 cas en 1990)
 - 2^e cause de mortalité par cancer
 - *Nombre de cas en valeur absolue augmente du fait du vieillissement de la population*

- en France :
 - 6 à 7 000 nouveaux cas par an
 - Pronostic vital le plus souvent en jeu
 - *Nombre de cas stable en valeur absolue*

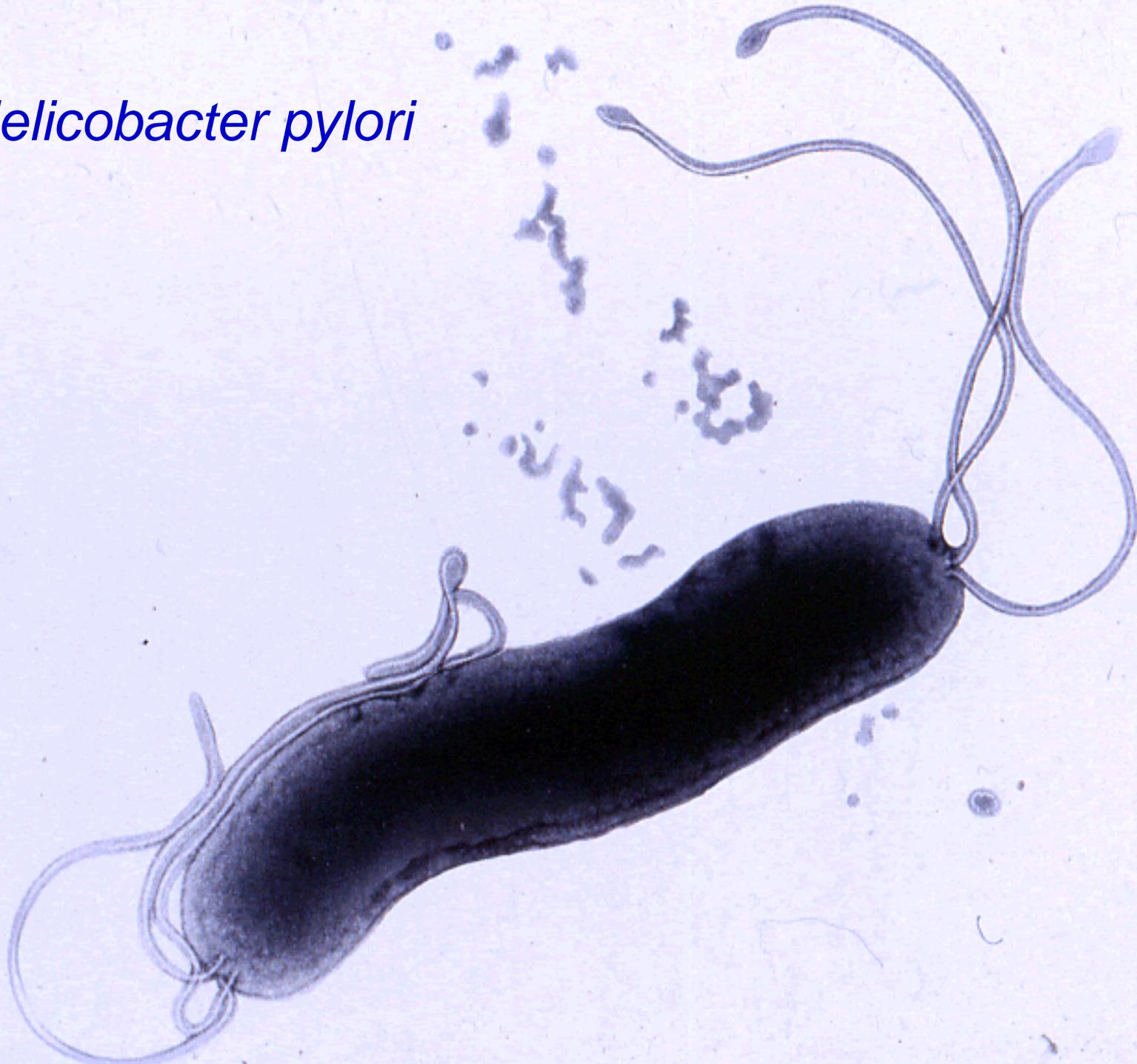
Juin 1994

Groupe de travail OMS / CIRC

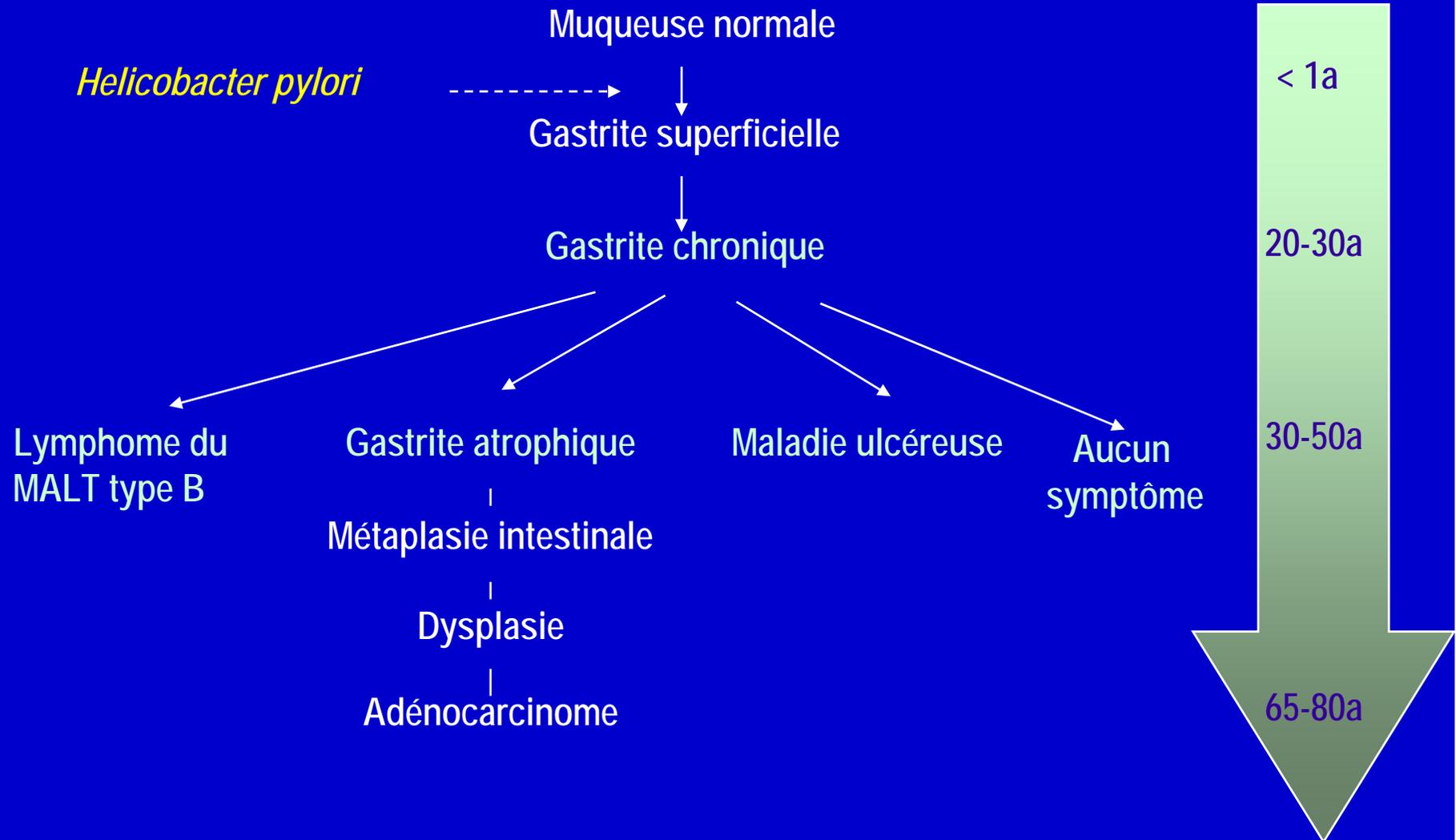
« Il y a assez de données pour considérer l'infection à *H. pylori* carcinogène de type I chez l'homme »

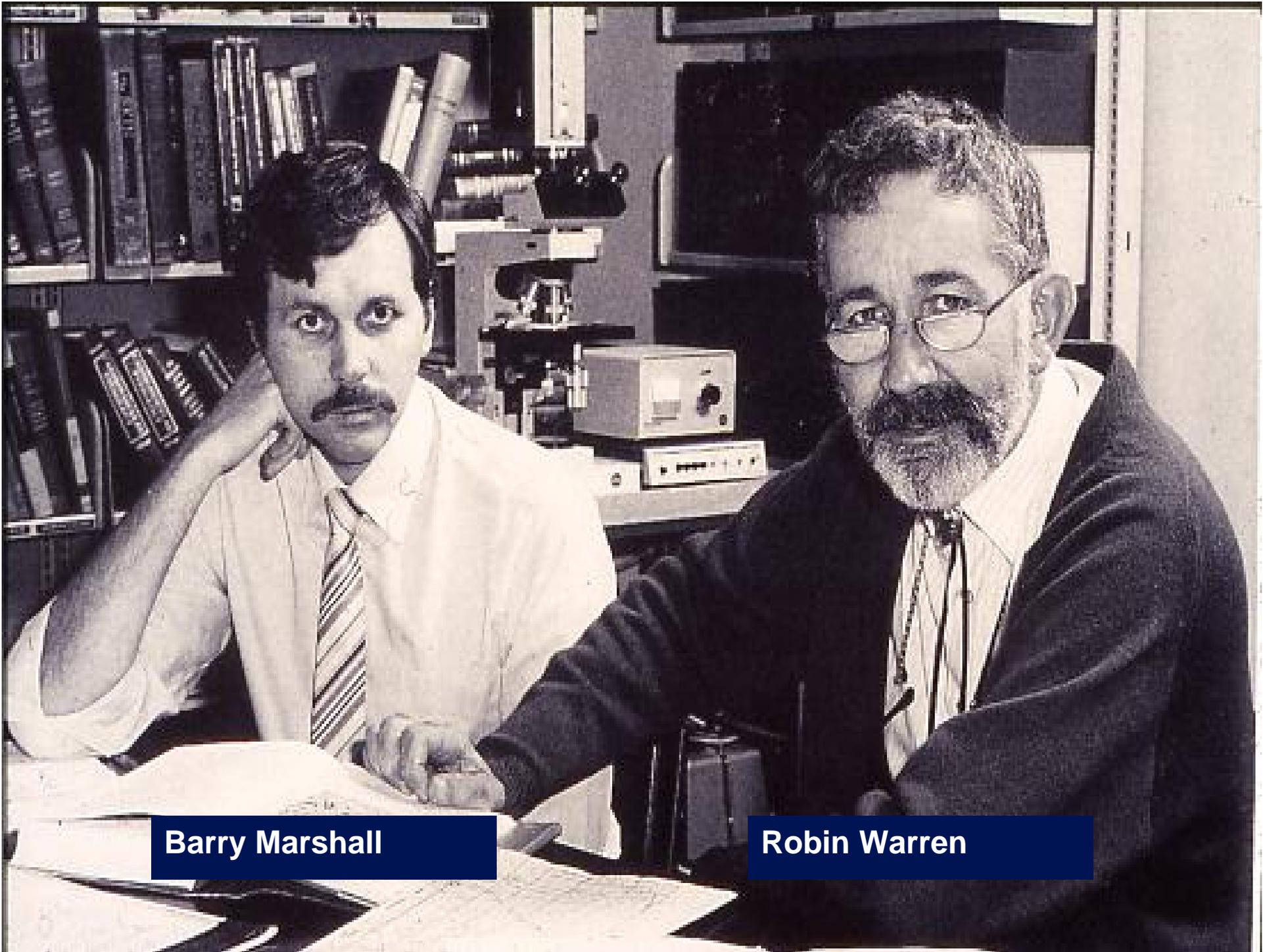
Monographie du CIRC No. 61 – Evaluation of carcinogenic risks for humans - 1994, Lyon, France

Helicobacter pylori



H. pylori et maladies gastriques





Barry Marshall

Robin Warren

Lauréats du Prix Nobel de Médecine 2005



Barry Marshall

Robin Warren

**Critères de causalité de Hill pour
l'association infection à
H. pylori - carcinome gastrique**

Association forte

consistante

Relation temporelle

Plausibilité biologique

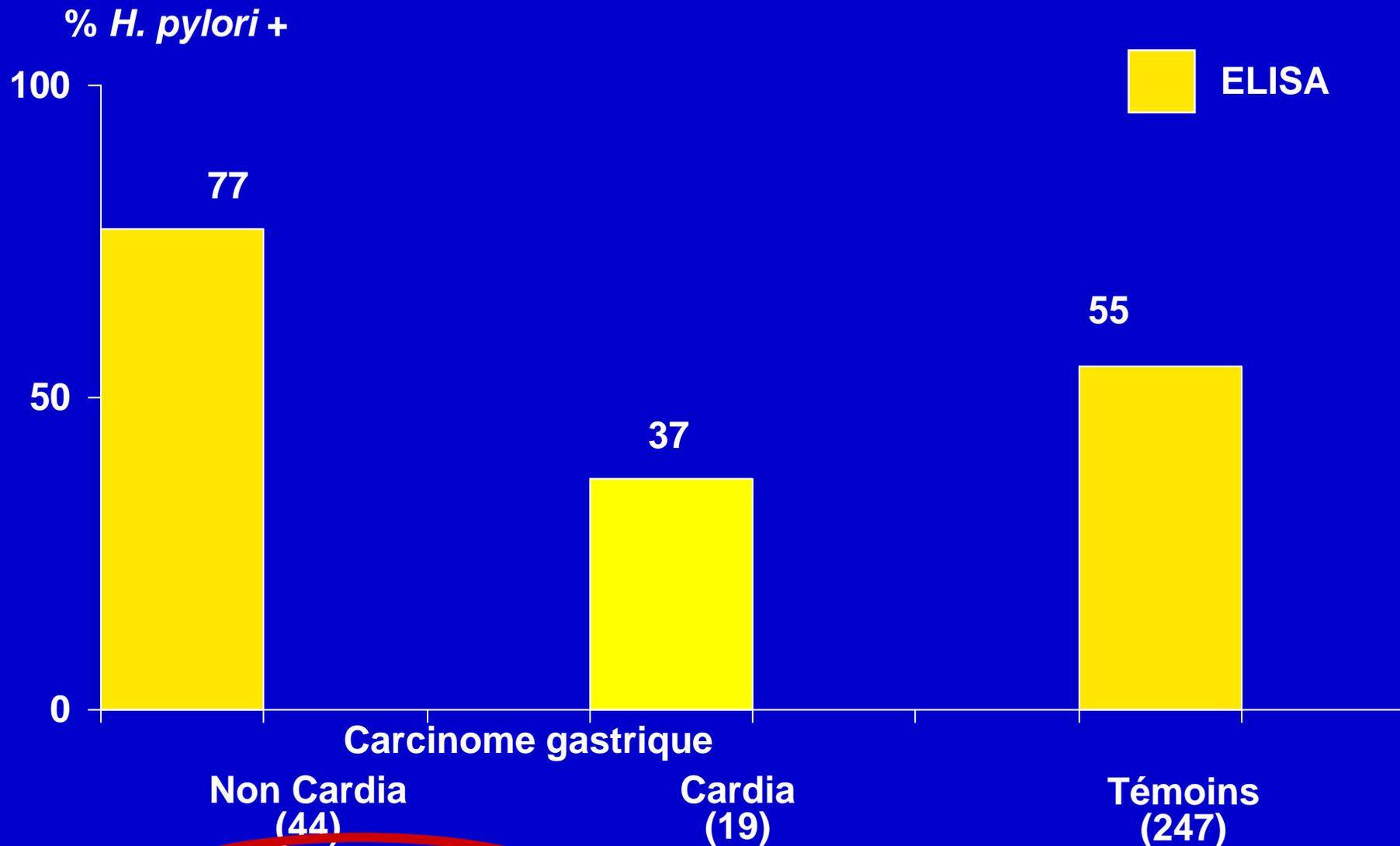
Effet d'une intervention

Cohérence

Critères de causalité de Hill pour l'association infection à *H. pylori* - carcinome gastrique

Association forte	++
consistante	+
Relation temporelle	+++
Plausibilité biologique	++
Effet d'une intervention	+
Cohérence	++

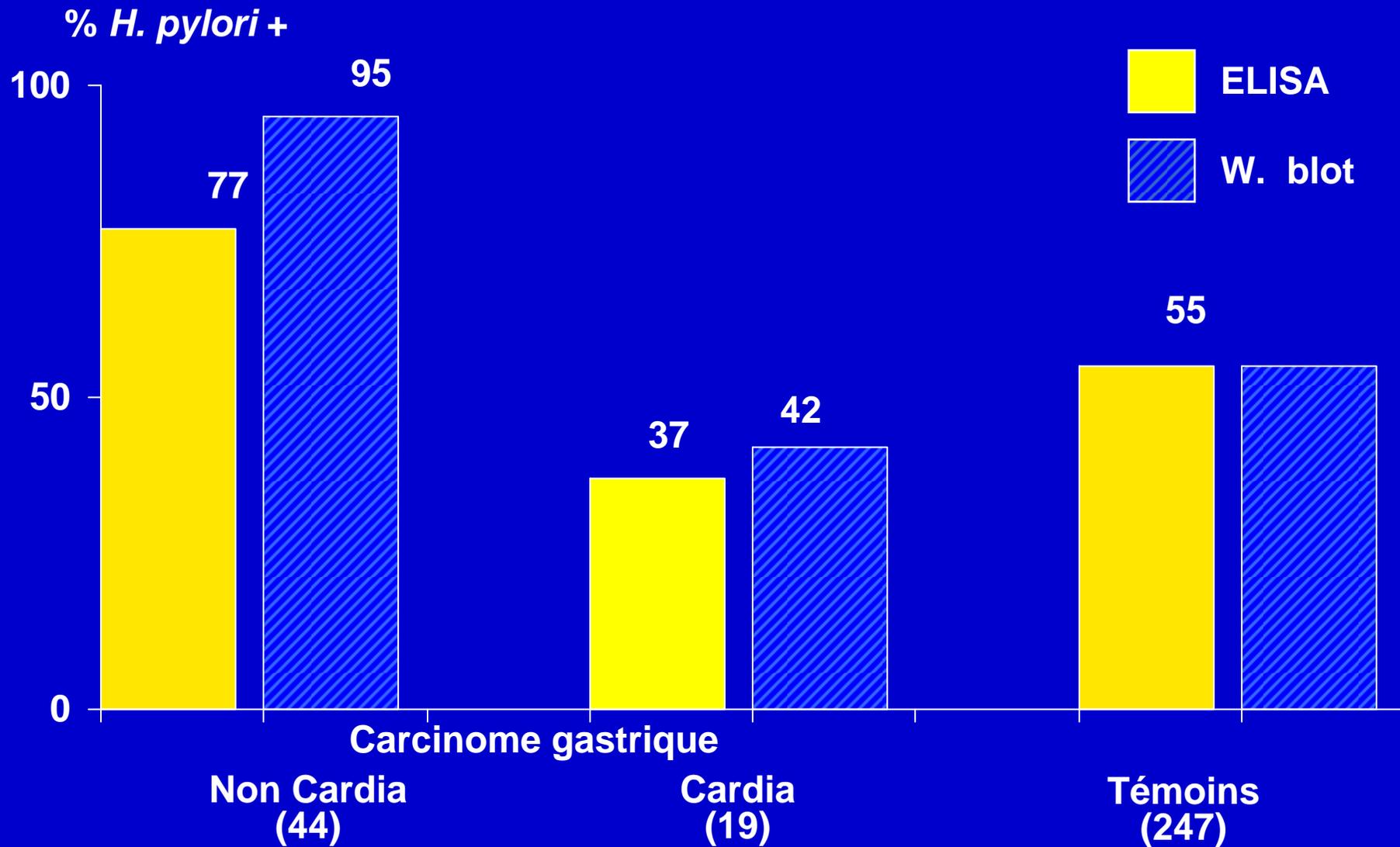
Etude prospective du risque de carcinome gastrique



OR: 2.2 [IC95% 1-4.7]

Forman D et al. *Helicobacter* 2004;9:534

Etude prospective du risque de carcinome gastrique



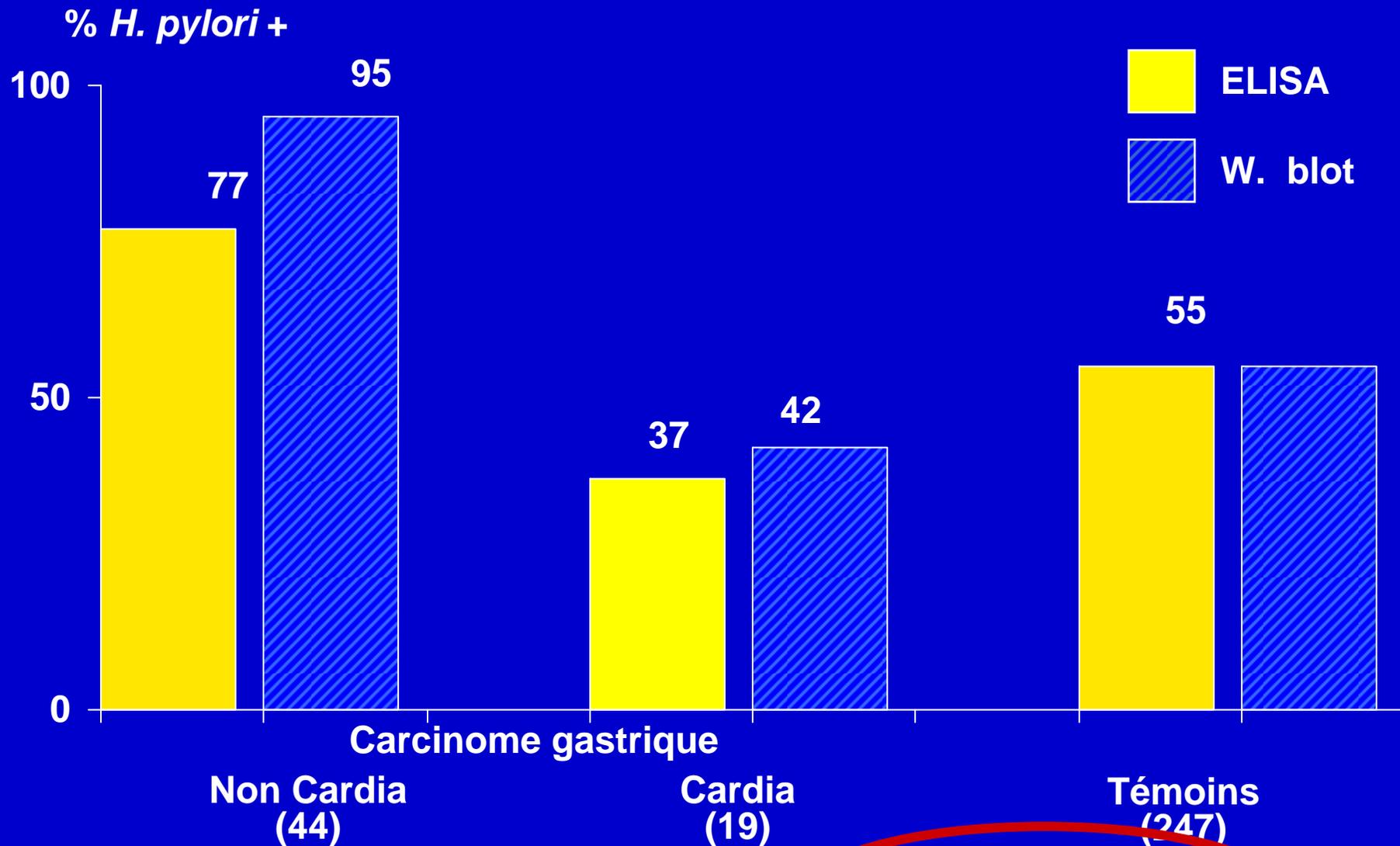
OR: 2.2 [IC95% 1-4.7]



OR: 15.9 [IC95% 3.6-69.6]

Forman D et al. Helicobacter 2004;9:534

Etude prospective du risque de carcinome gastrique



OR: 2.2 [IC95%1-4.7]

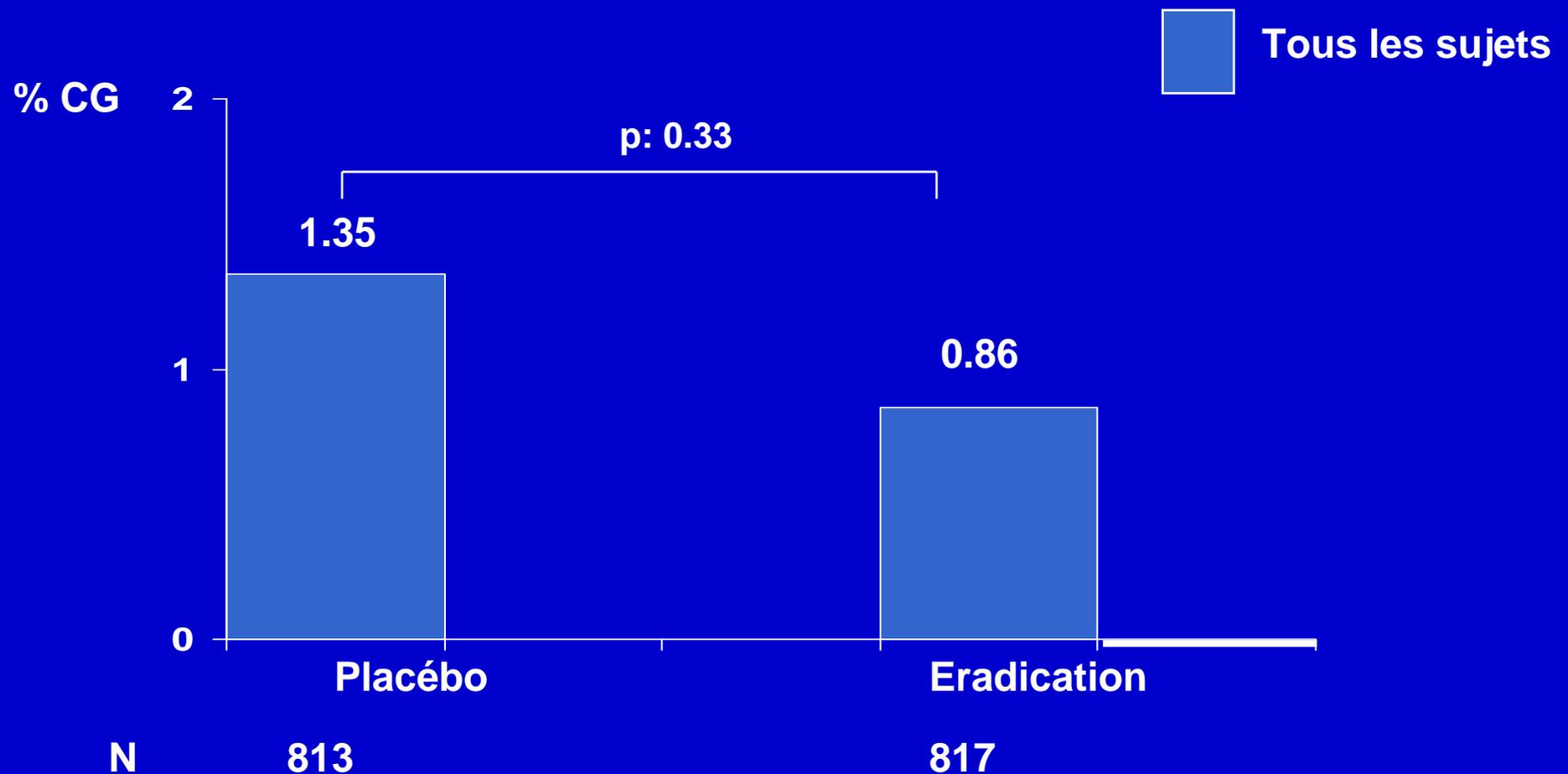


OR: 15.9 [IC95% 3.6-69.6]

Forman D et al. *Helicobacter* 2004;9:534

Impact de l'éradication de *H. pylori* sur le développement du carcinome gastrique

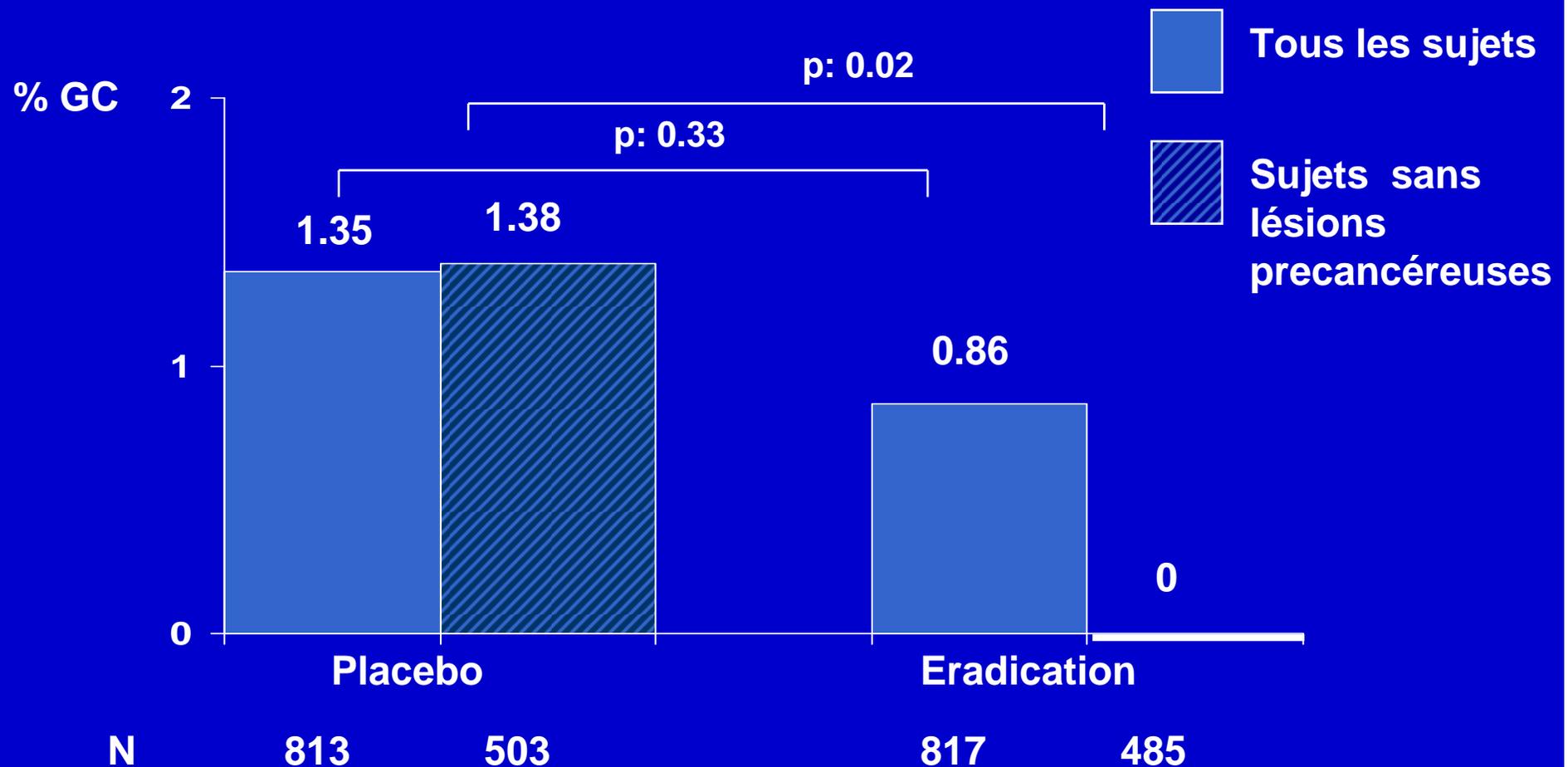
Essai randomisé contrôlé en Chine,
Suivi de 7,5 années



Wong BCY et al. JAMA 2004;291:187-94

Impact de l'éradication de *H. pylori* sur le développement du carcinome gastrique

Essai randomisé contrôlé en Chine,
Suivi de 7,5 années



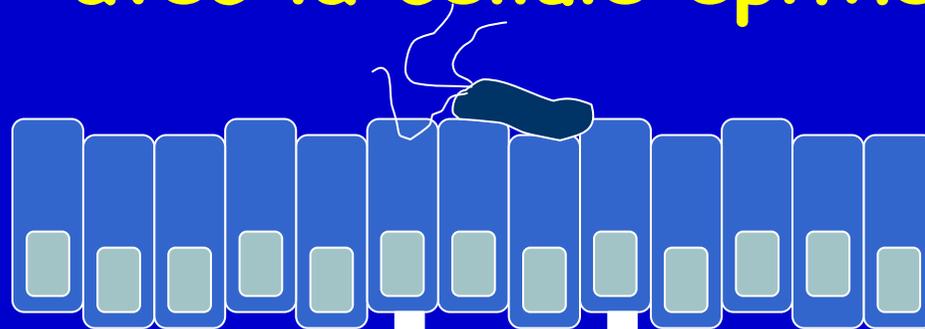
Wong BCY et al. JAMA 2004;291:187-94

Mécanismes possibles de l'action de l'infection à *H. pylori* sur la carcinogenèse gastrique

- Action directe de *H. pylori* lui-même: *possible, mais reste à prouver*
 - production de carcinogène ?
 - inhibition des mécanismes de défense de l'hôte ?
- Action indirecte de l'infection à *H. pylori*: *nombreux arguments*

Réponse inflammatoire - Première étape

Contact direct de *H. pylori* avec la cellule épithéliale



Chémokines :

IL-8

GRO- α

ENA-78

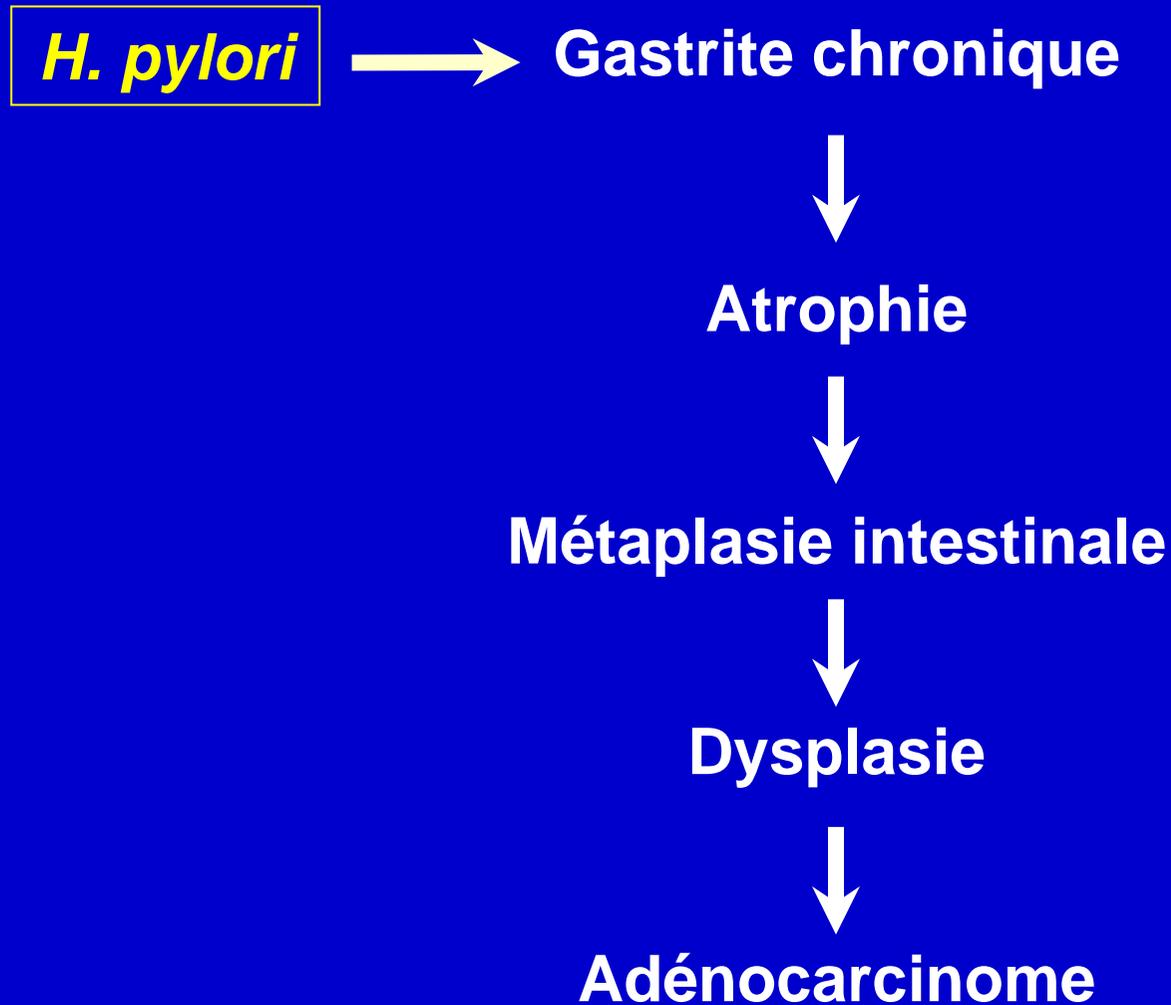
Attraction et Activation

Poly N

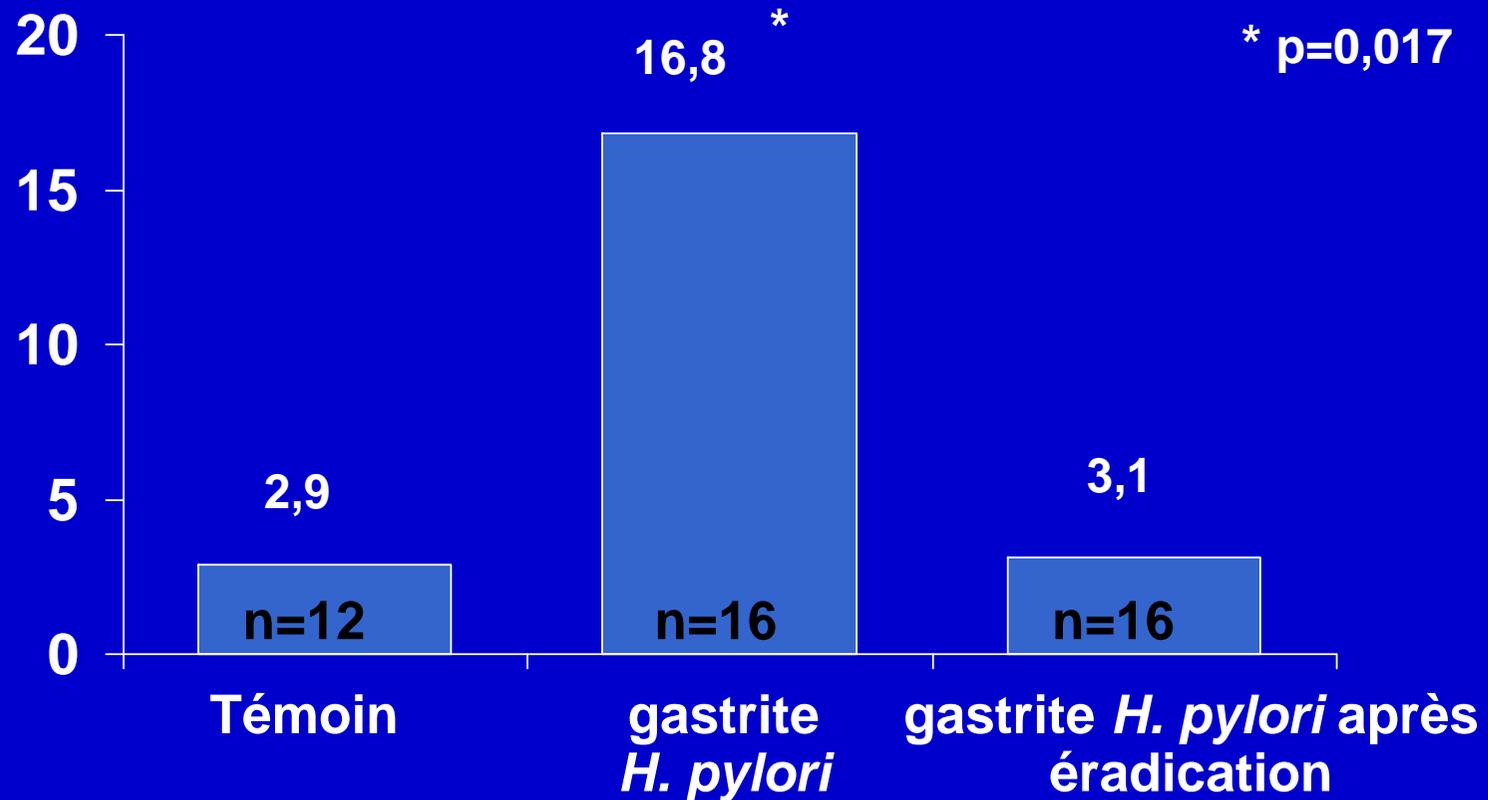
Macro \emptyset

La "cascade" du cancer gastrique

selon P. Correa

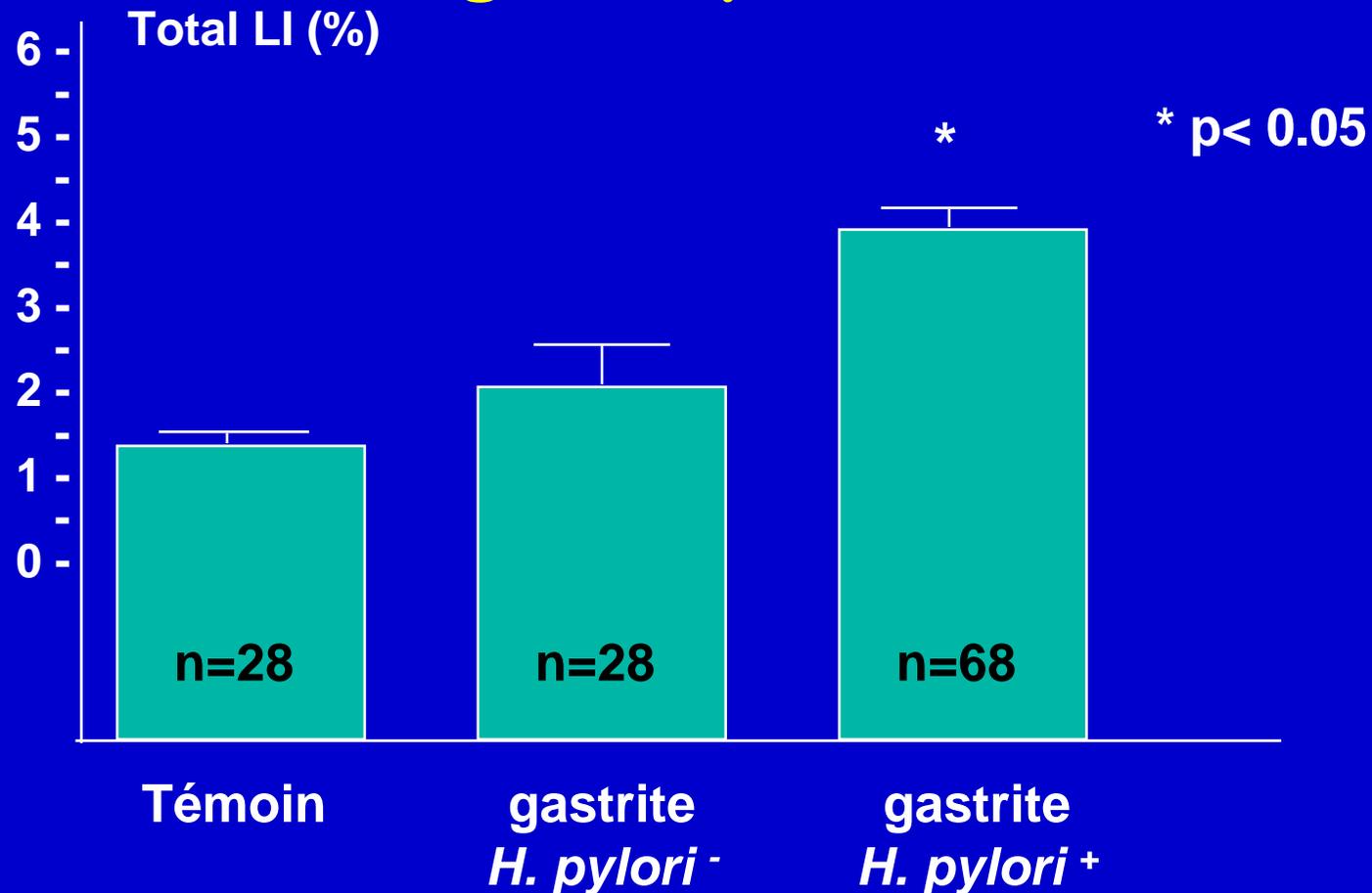


Effet de l'infection à *H. pylori* sur l'apoptose des cellules gastriques (Méthode TUNEL)



Moss et al., *Gut* 1996, 38: 498-501

Effet de l'infection à *H. pylori* sur la prolifération compensatrice des cellules gastriques



Cahill et al., *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1994, 6: 1123-8

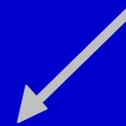
H. pylori altère les systèmes de réparation de l'ADN des cellules épithéliales gastriques

- inhibition des gènes concernés (ARNm de Mut S et Mut L)
- diminution dose dépendante des protéines correspondantes
- dû à des molécules thermosensibles de *H. pylori*
 - accumulation des mutations durant la réplication de l'ADN

Pourquoi le cancer ne se développe-t-il que chez certains sujets infectés ?

Facteurs
environnementaux

Facteurs
de l'hôte



Cancer gastrique



Facteurs bactériens

Certaines souches sont-elles plus carcinogènes que d'autres ?

Facteurs environnementaux

Rôle des facteurs nutritionnels

- Risque augmenté :
protéines animales
nitrites
- Effet protecteur : anti-oxydants
acide ascorbique
alpha-tocophérol

Buiatti et al Int J Cancer 1990, 45:896-901

Facteurs bactériens

Variabilité génotypique de *H. pylori*

- Études de microdiversité

Typage moléculaire - Toutes les souches non épidémiologiquement reliées sont virtuellement différentes

- Études de macrodiversité

Puces à ADN : 20% de gènes différents
Niveau de recombinaison extrêmement élevé

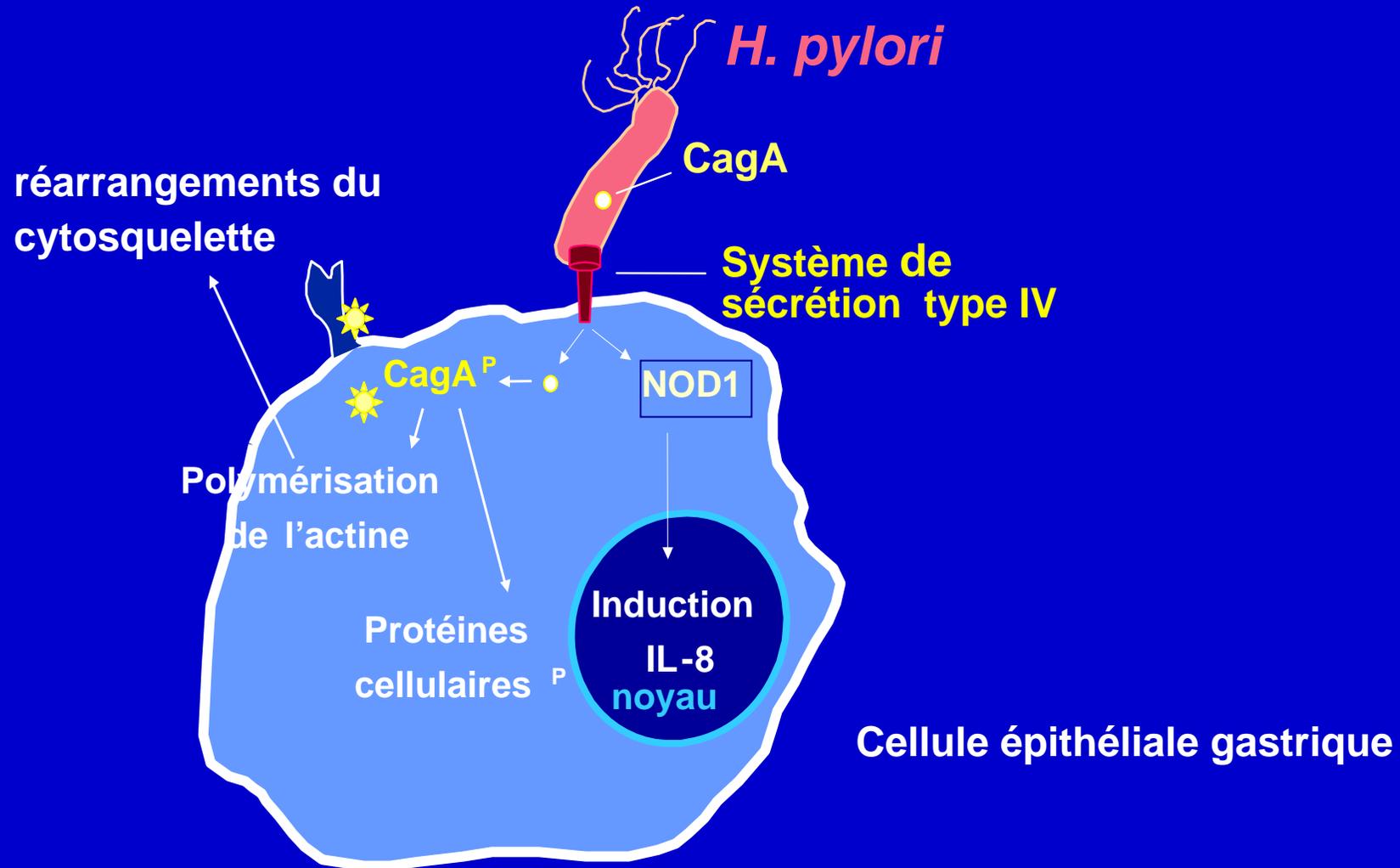
H. pylori cag⁺ est un facteur de risque du cancer gastrique de type intestinal et diffus

	Malades		Témoin		OR
	<i>cag⁺</i>	<i>cag</i>	<i>cag⁺</i>	<i>cag</i>	
Tous les carcinomes gastriques	113 (95%)	6	79 (66%)	40	9,5 [3,6-26,8]
Type intestinal	76	3	54	26	11,7 [3,1-33,7]
Type diffus	30	2	22	13	9,8 [1,8-39,7]

Facteurs de virulence de *H. pylori*

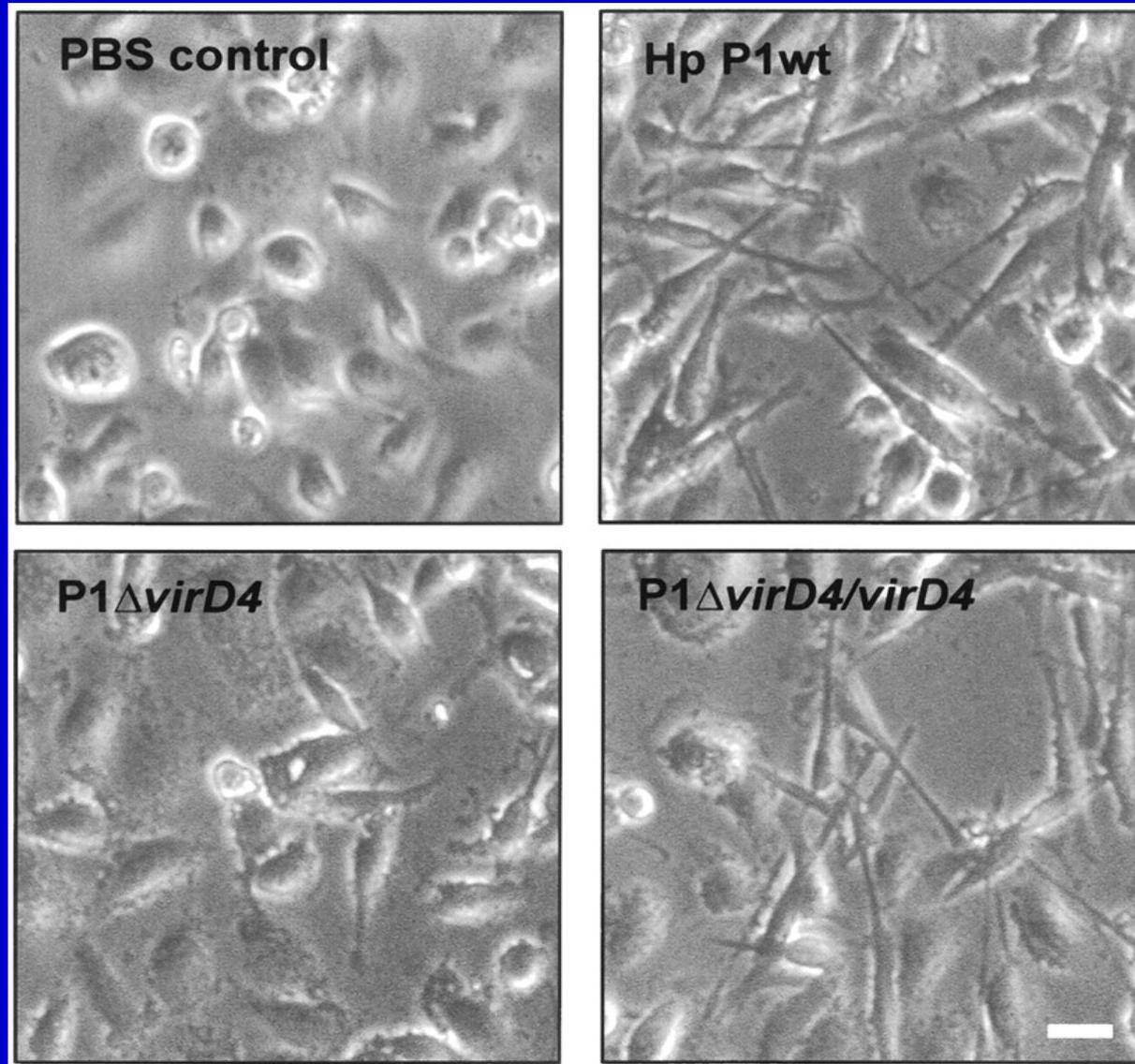
- Protéines de membrane externe
 - adhésines : *babA2*, *sabA*
 - *hopZ*, *hopQ*
- Inflammation (induction d'IL-8)
 - îlot de pathogénicité *cag*
 - *oipA*
 - *iceA1*
- Cytotoxine vacuolisante *VacA*

Rôle de l'îlot cag et de la protéine CagA



Covacci & Rappuoli, *J Exp Med* 2000, 191, 587-92

Induction d'un phénotype "colibri" dans les cellules AGS



Selbach et al., *Infect Immun* 2002, 70: 665-71

La protéine CagA dans la cellule gastrique

- Phosphorylation de la Tyrosine par des kinases de la famille Src sur des motifs EPIYA de différents types:

A

B

C Western Hp

D Eastern Hp

- Liaison à la tyrosine phosphatase SHP-2

CagA-SHP-2 participe alors

à la transduction du signal

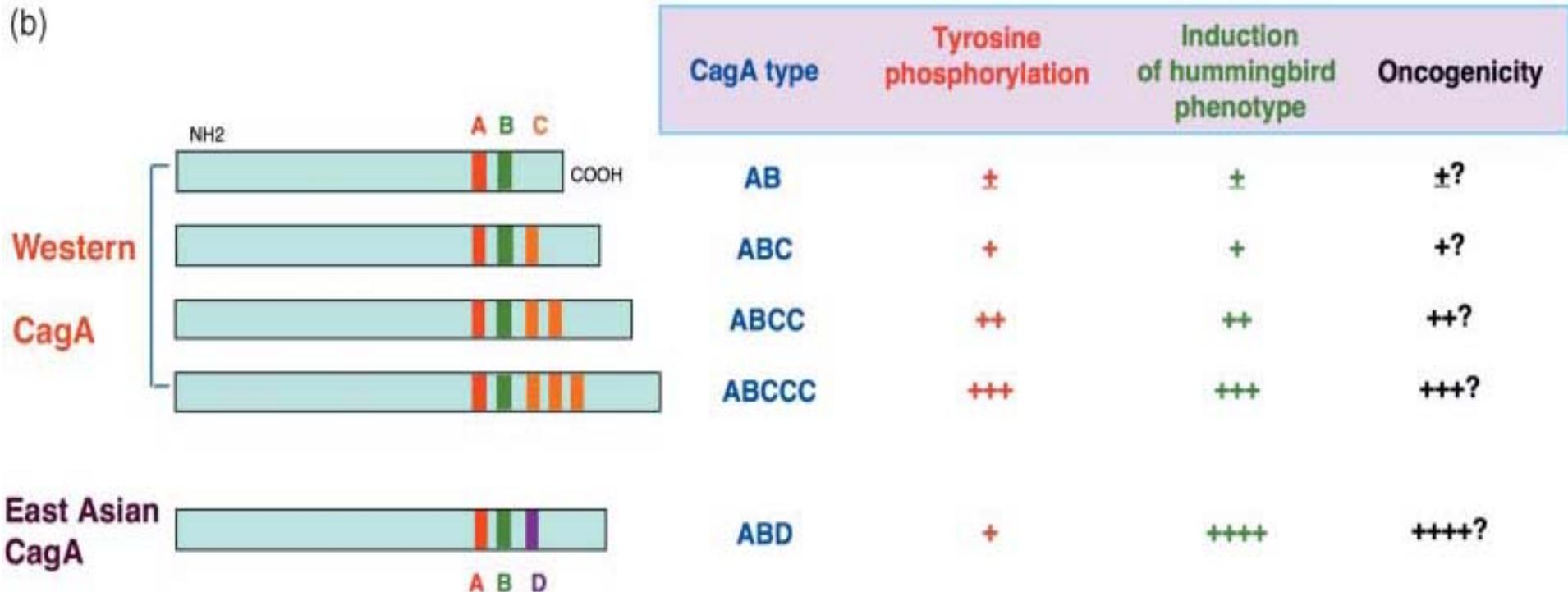
à la régulation de la prolifération cellulaire,

à la mobilité cellulaire via les MAP kinases

La protéine CagA avec les motifs EPIYA de type D se fixe plus que les autres

Hakateyama & Higashi Cancer Sci 2005;96:835-43

Influence du polymorphisme EPIYA activities sur l'activité de CagA



Hakateyama & Higashi Cancer Sci 2005;96:835-43

Autre action de CagA au niveau des cellules gastriques

Action indépendante de la phosphorylation:

association avec les protéines des jonctions serrées (ZO-1)

- altération du complexe de jonction apical
- altération de la barrière épithéliale

Association du génotype *vacA* s1m1 avec le carcinome gastrique

	Carcinome Gastrique	Témoins
<i>vacA</i> s1m1	+	12
	-	23
	34 (70.6%)	35 (34.3%)

p=0.005

Mais toutes les souches *vacA* s1m1 étaient aussi CagA+

Miehlke et al., Int J Cancer 2000, 87: 322-7

Facteurs de l'hôte

Certains génotypes de l'interleukine 1 β
(IL1 β - 31T & IL1 RN 2/2)

→ ↑ de la capacité de production d'IL1 β
(*puissant inhibiteur de la sécrétion acide gastrique*)

→ ↑ du risque d'hypochlorhydrie
quand *H. pylori* est présent:

↑ du risque de carcinome gastrique

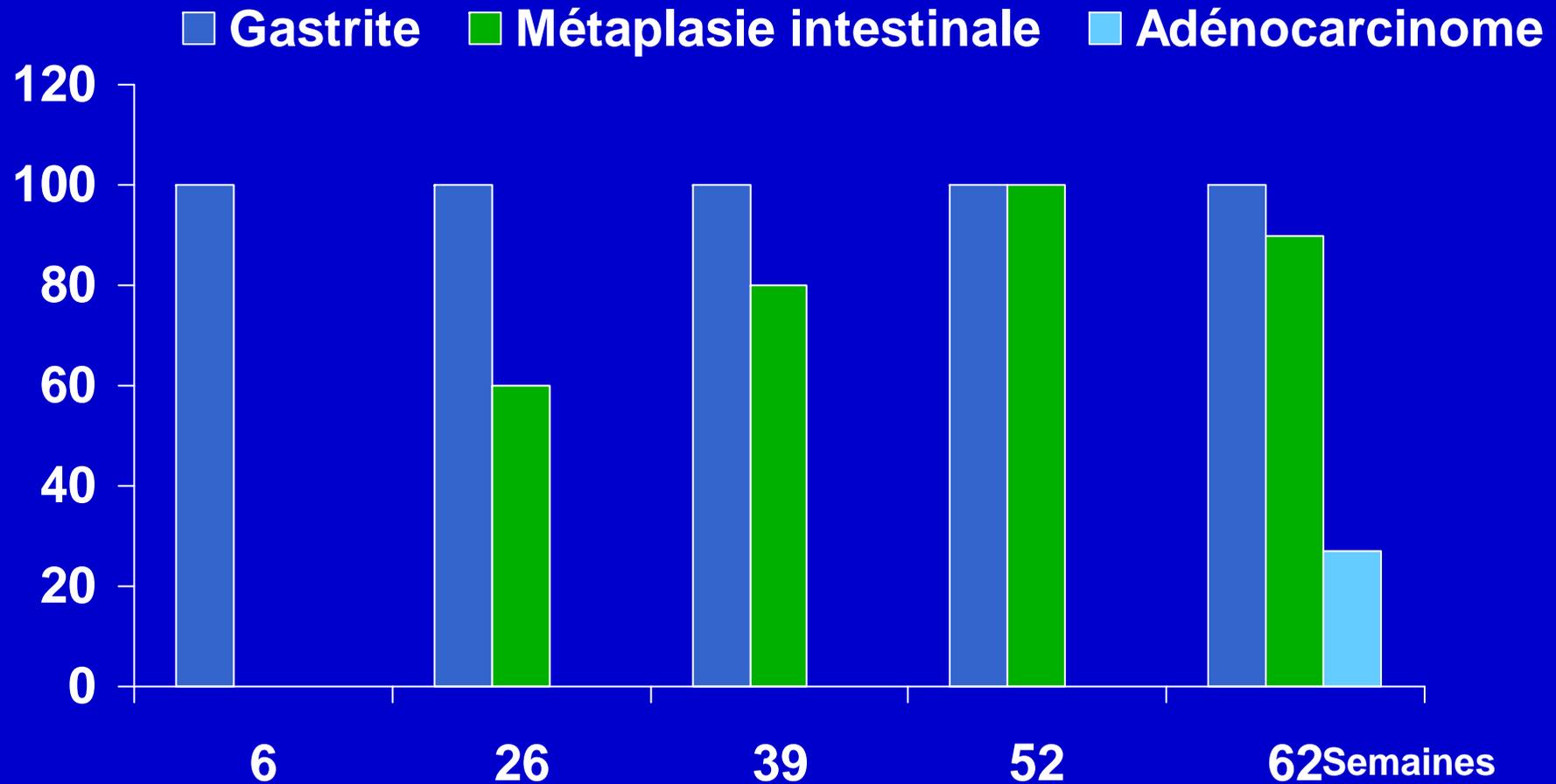
El-Omar et al., Nature 2000, 404: 398-402

Combinaison du risque lié à l'hôte au risque du à *H. pylori*

	OR	IC 95%
Polymorphisme génétique de l'hôte (IL-IB-511*T/IL-RN*2 homozygote)	3.3	1.3 - 8.2
<i>H. pylori</i> CagA+	15	7.8 - 29
Les 2 ensemble	25	8.2 - 77
<i>H. pylori</i> VacAs	17	7.8 - 38
Les 2 ensemble	87	11 - 679

Figueiredo et al., J Ntl Cancer Inst. 2002,94:1680-7

H. pylori évolue vers un cancer gastrique chez les gerbilles de Mongolie



Watanabe et al., Gastroenterology 1998, 115: 642-8

Modèle de carcinogenèse gastrique impliquant les cellules souches de la moelle osseuse

Démonstration que les cellules souches mésenchymateuses (CSM) de la moelle osseuse sont à l'origine des cellules cancéreuses:

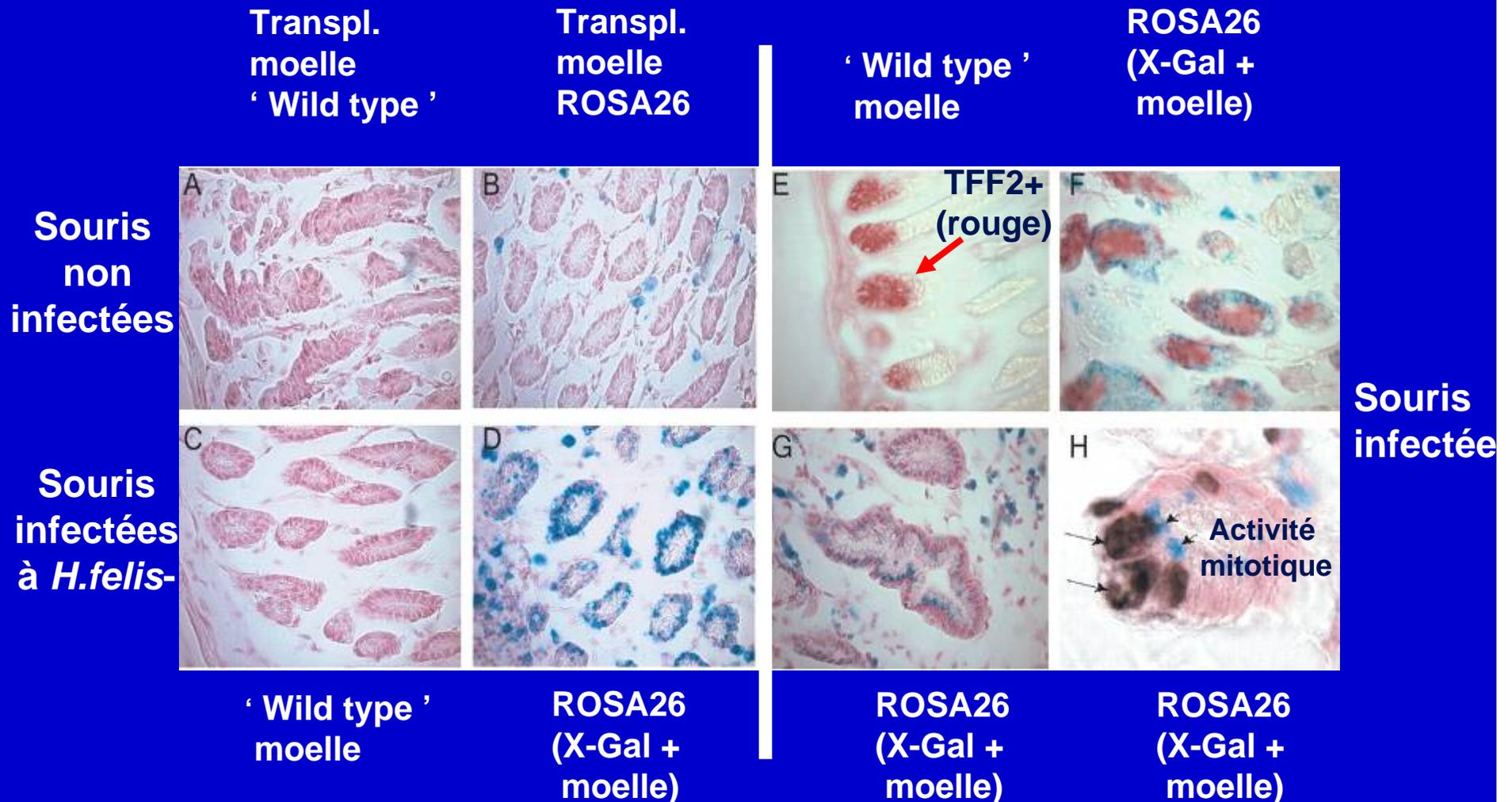
- Recrutement suivant une infection chronique de l'estomac**
- Transformation de ces cellules qui sont maintenues dans un environnement inflammatoire et infectieux**

Houghton et al., Science 2004;306:1568

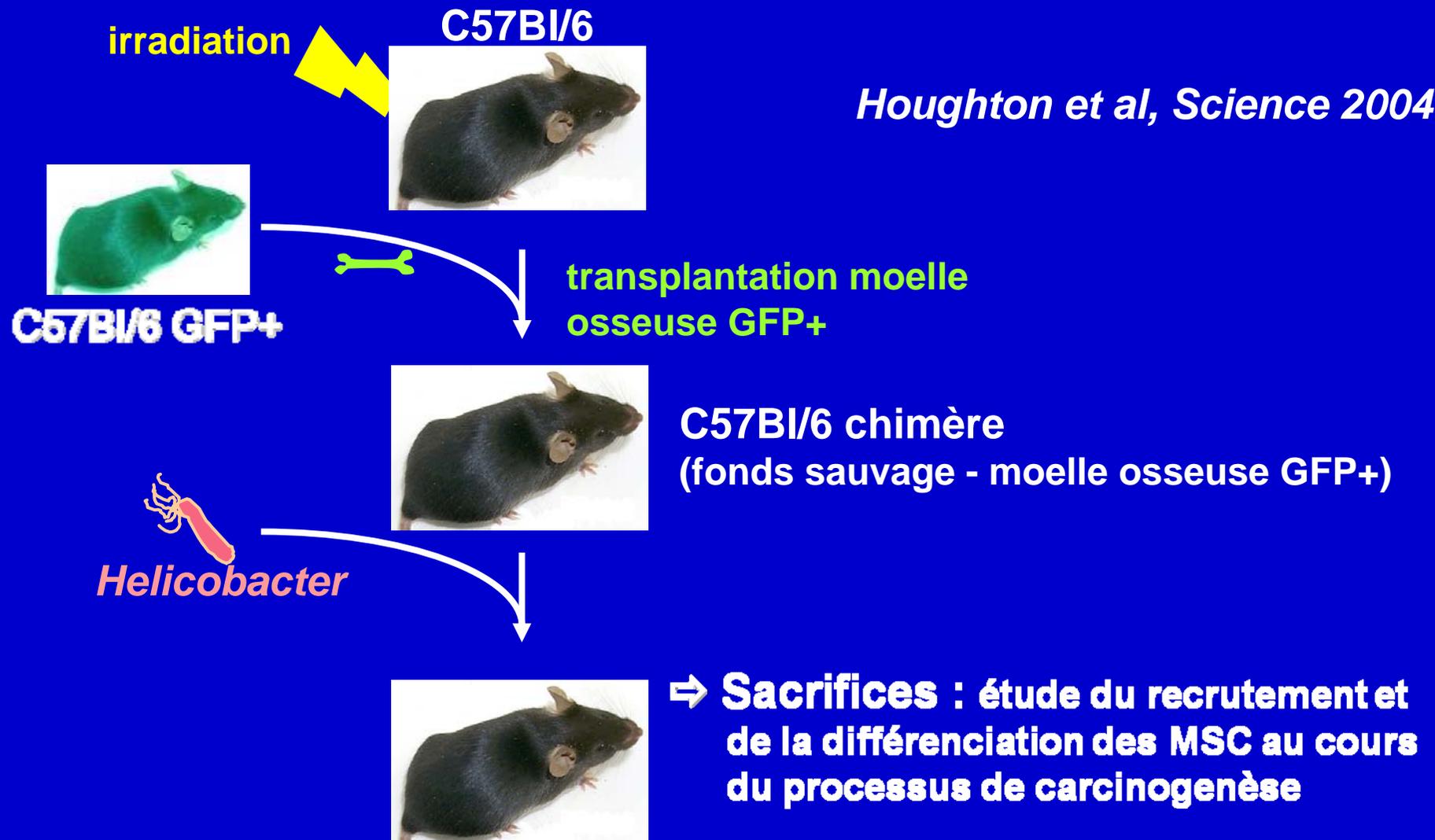
Recrutement de cellules souches au niveau de l'estomac

- Nécessite une inflammation chronique (30 sem.)
Témoin non infecté 2/1780 glandes positives
Inflammation aiguë (ulcère) → négatif
Pas d'effet de la déplétion en cellules pariétales
- Ne fait pas intervenir de fusion entre cellule souche et cellule épithéliale gastrique vérifié par 3 méthodes
- Cellules souches hématopoiétiques non impliquées seulement cellules mésenchymateuses

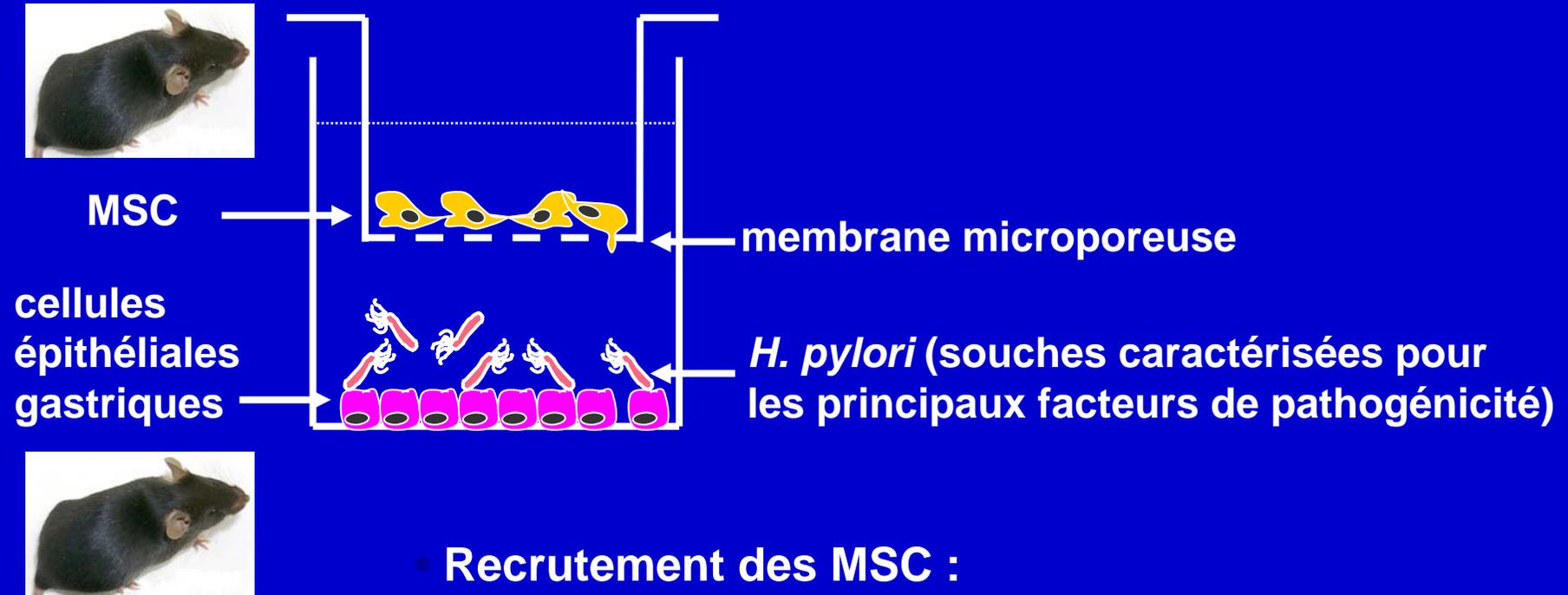
Observations microscopiques au niveau de l'estomac des souris



Modèle murin utilisé pour mettre en évidence le rôle des CSM dans le cancer gastrique en réponse à l'infection à *Helicobacter*



Développement d'un modèle d'étude *in vitro* pour identifier les facteurs de *H. pylori* impliqués dans le recrutement & la différenciation des CSM



- Recrutement des MSC :
 - chimiotactisme
- Différenciation des MSC :
 - différenciation mésoenchymo-épithéliale

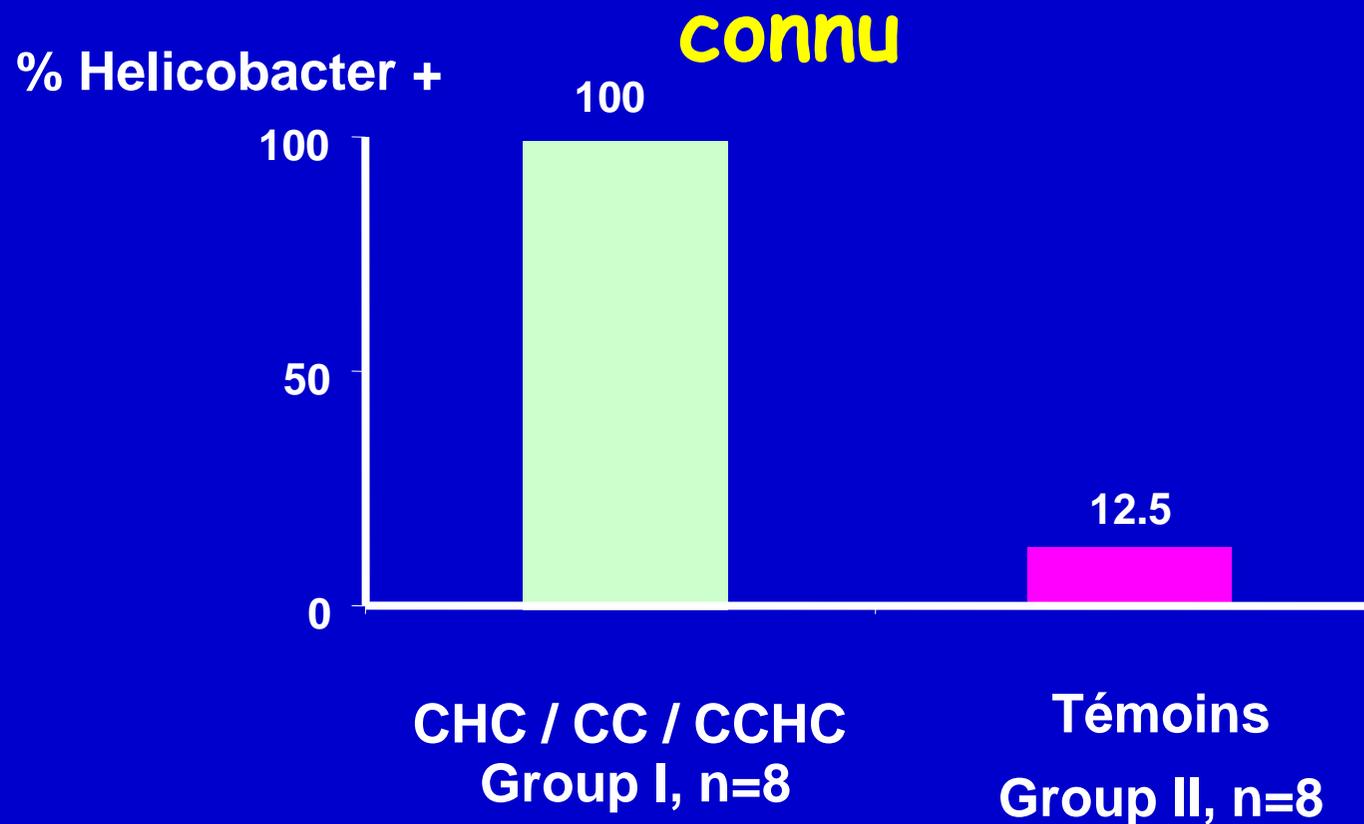
Découverte de *H. hepaticus*

1992 - National Cancer Institute (USA)

- Observation de souris A/J Cr ayant une incidence élevée de carcinomes du foie associés à des lésions d' hépatite
- présence de bactéries spiralées au niveau du parenchyme hépatique
- bacterie identifiée comme étant un nouvel *Helicobacter* sp.

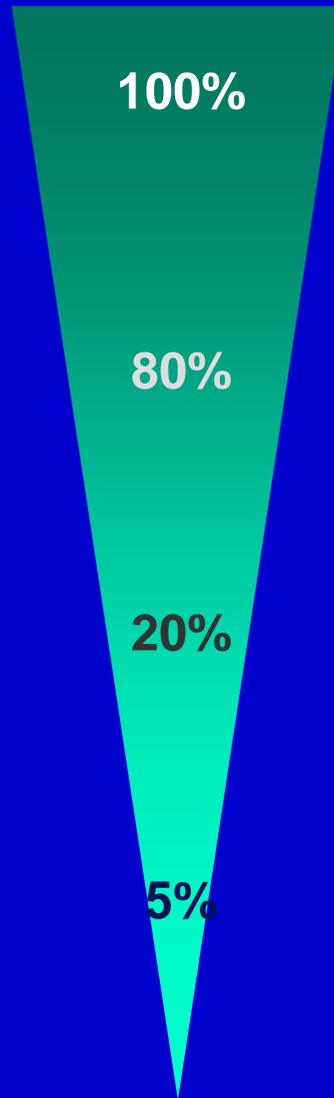
*Ward et al., J Ntl Cancer Inst 2001, 86:
1222-7*

Détection de *Helicobacter spp* au niveau du foie de patients ayant un carcinome hépatocellulaire sans facteur de risque connu



*Avena*ud et al., *Cancer* 2000; 89:1431-39

Evolution de l'infection à VHC



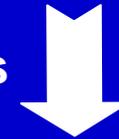
Infection à VHC

5-10 years



Hépatite chronique

5-10 years



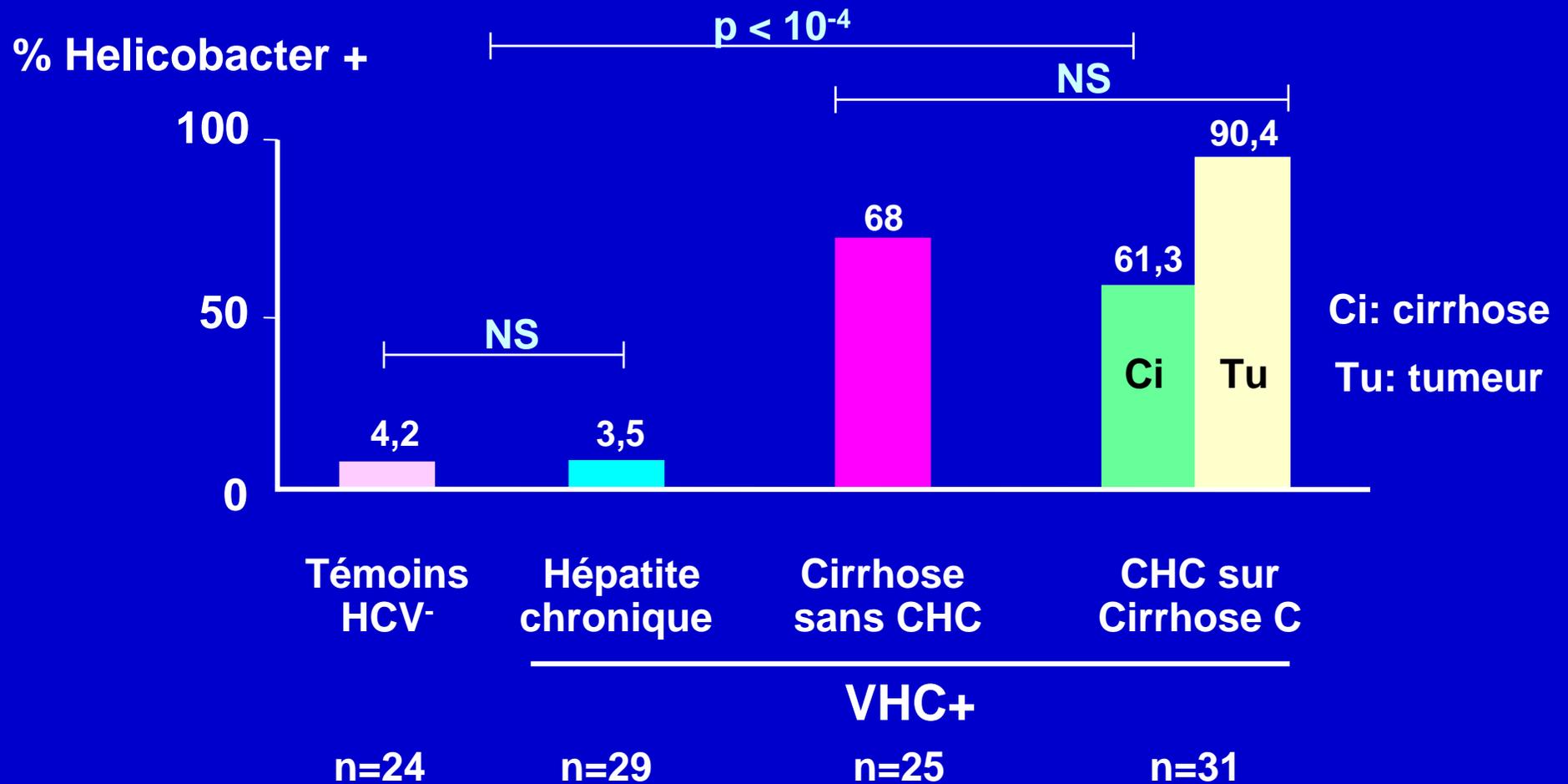
Cirrhose

5-10 years



Carcinome hépatocellulaire

Prévalence de *Helicobacter spp* chez les patients infectés par le VHC ayant différentes maladies hépatiques. Etude rétrospective



⇒ PCR negative pour *E. coli*

Rocha et al. *Gut* 2005;54:396-401

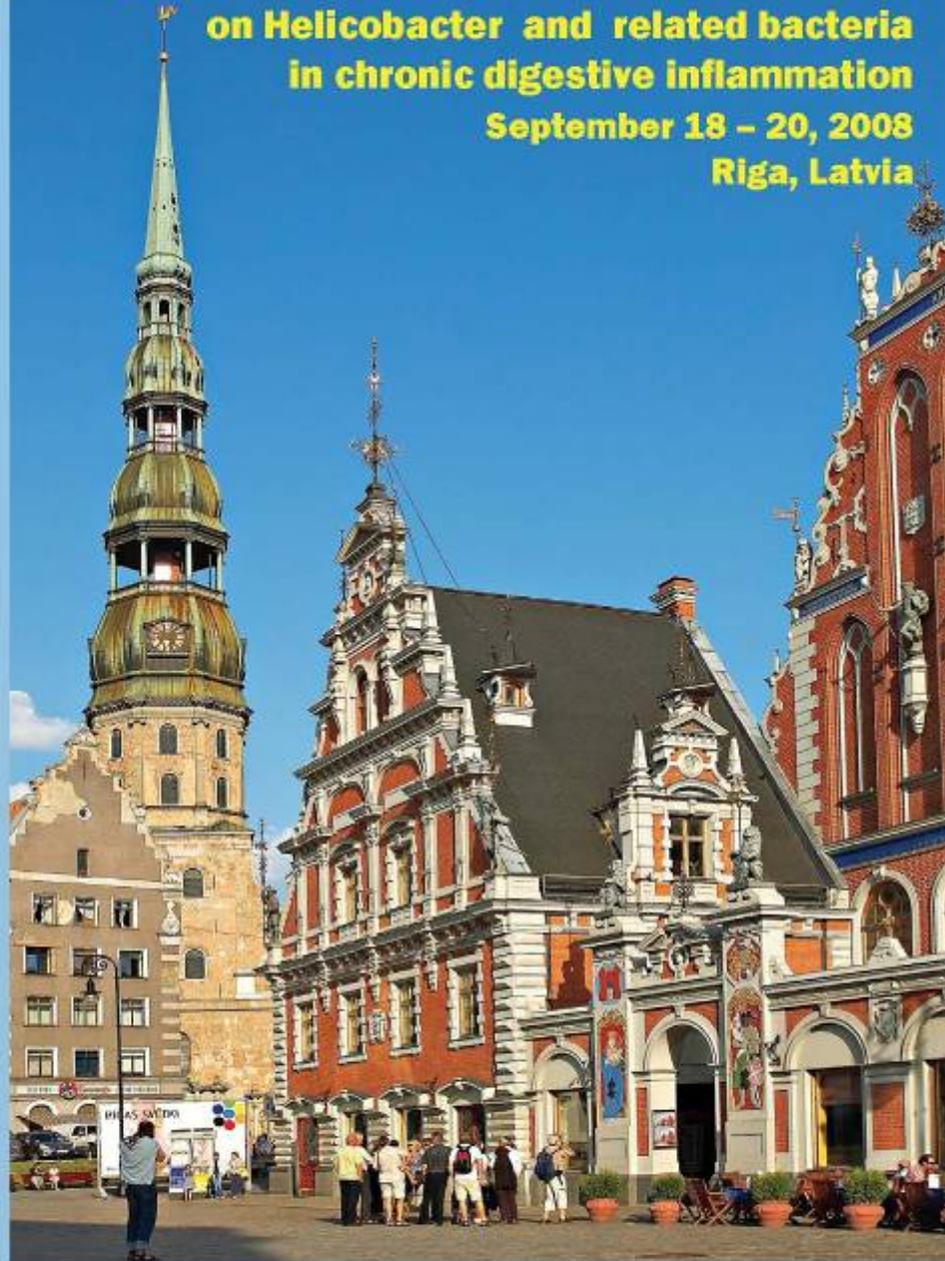
Conclusions

- L'infection à *H. pylori* a le potentiel pour entraîner un cancer de l'estomac
- Le mécanisme n'est pas encore totalement élucidé mais une action directe notamment sur les CSM pourrait être en cause
- D'autres Hélicobacters pourraient être également impliqués notamment dans les CHC



European Helicobacter Study Group (EHSG)

**XXIst International Workshop
on Helicobacter and related bacteria
in chronic digestive inflammation
September 18 – 20, 2008
Riga, Latvia**



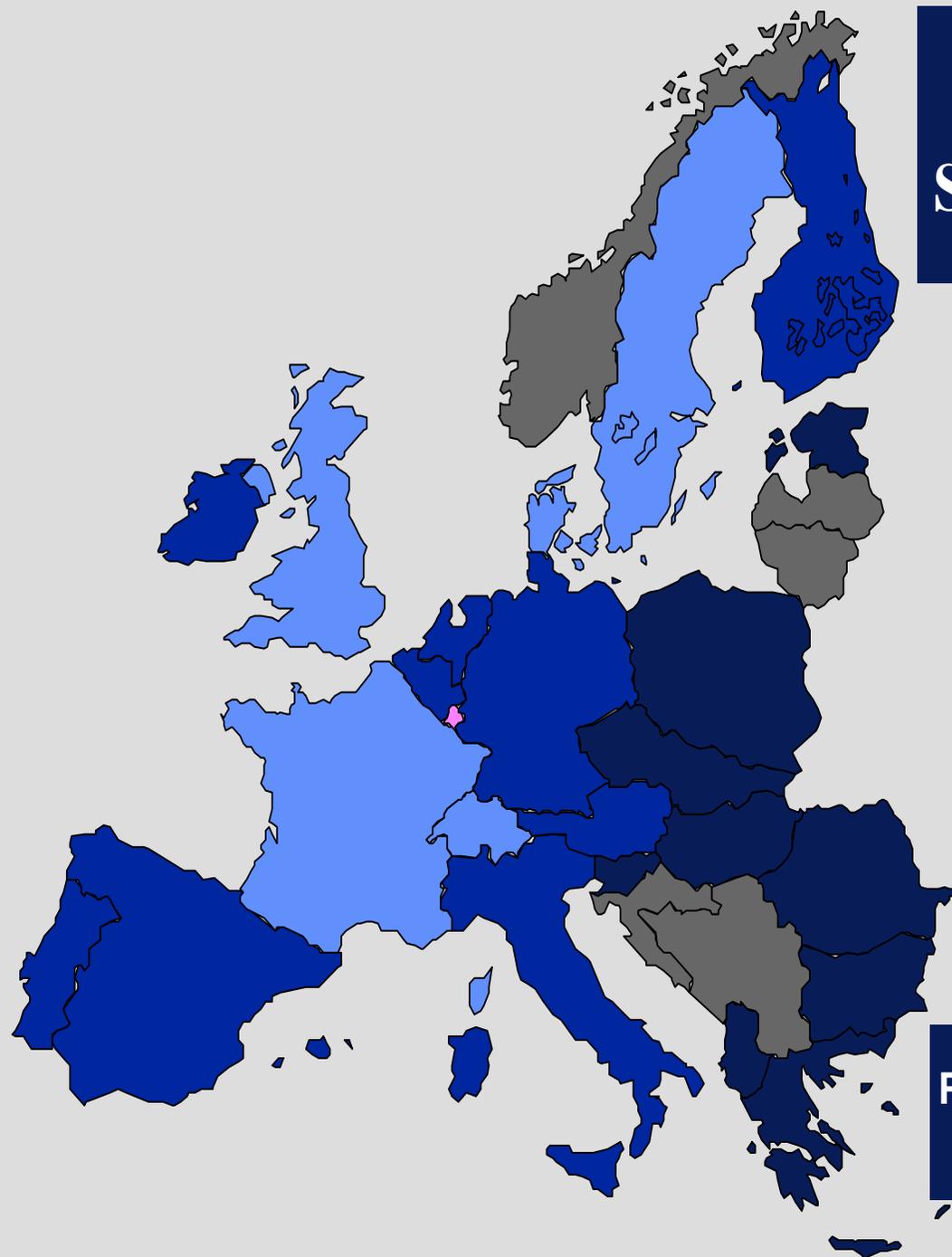
First Announcement - www.helicobacter.org

Caractéristiques de la superfamille VI de bactéries à Gram négatif (Branche ϵ des Protéobactéries)

- **Morphologie**
Incurvé, mobile, bacille à Gram négatif
- **Physiologie**
Microaérobie
Asaccharolytique
- **Ecologie**
Adaptation à la vie dans le mucus

Vandamme 1991

H. pylori prevalence
Subjects 51 - 60 years old



> 70 %

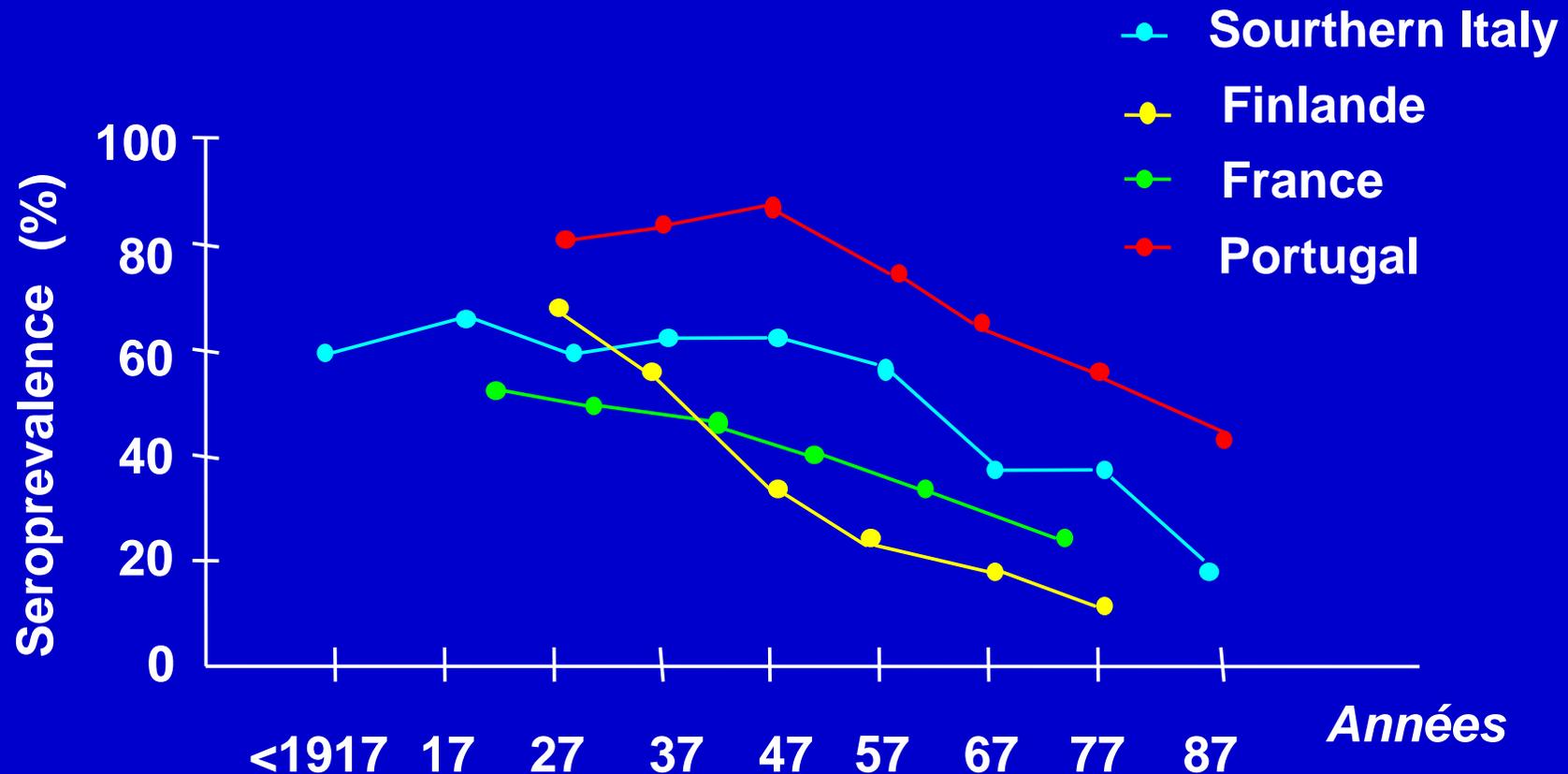
50-70 %

30-50 %

No Data

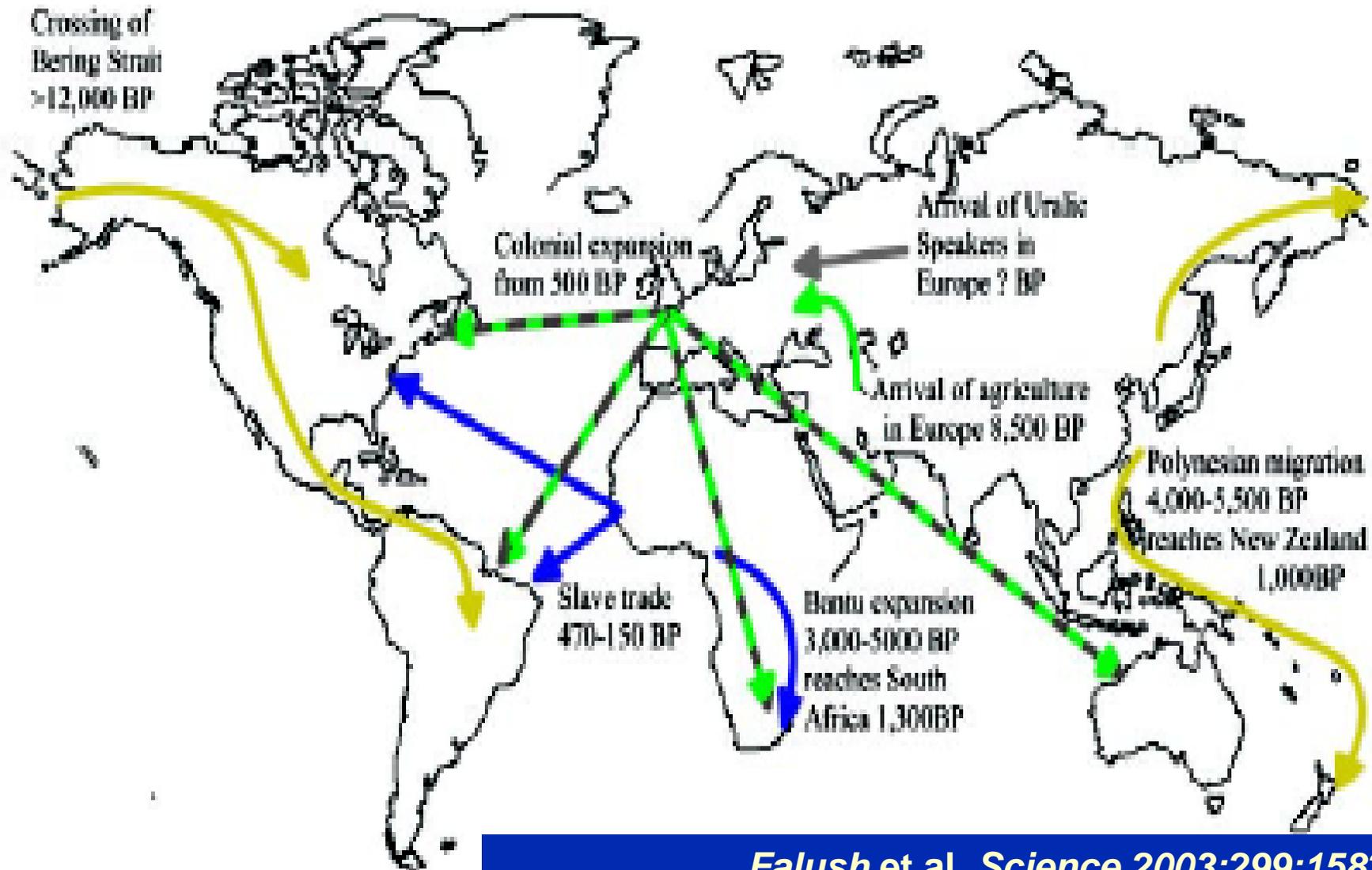
Personal data & data from Eurogast
Mégraud. F. 1995

Prevalence of *H. pylori* infection according to the year of birth in some European countries

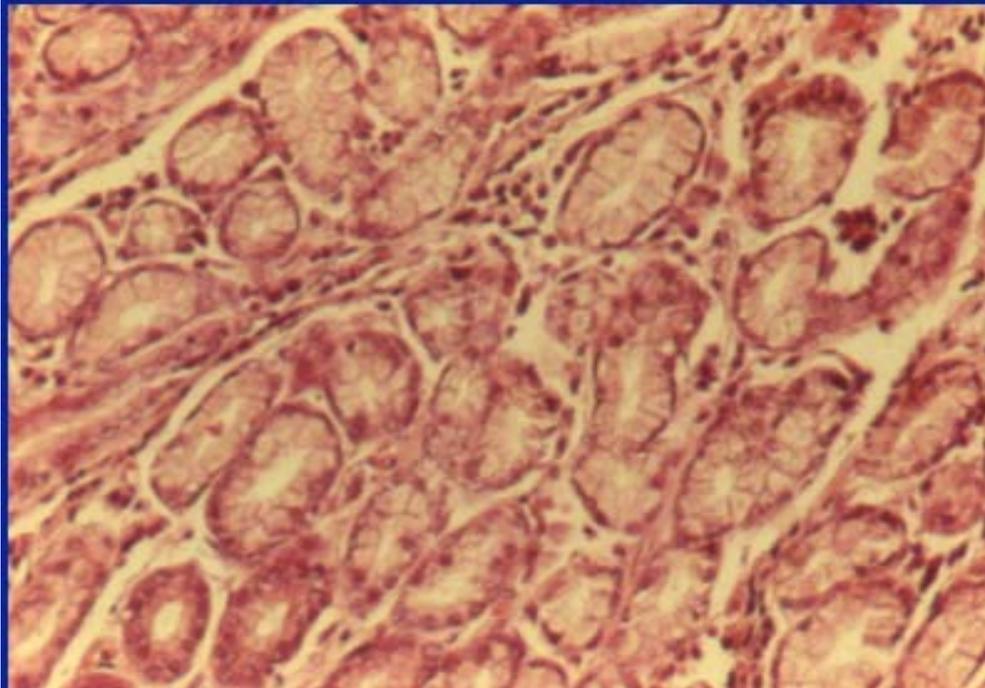


Luzza et al, *Dig Dis Sci* 1998; Kosunen et al, *Epidemiol Infect* 1997;
Broutet et al, *Gastroenterol Clin Biol* 1999; Quina et al., *Eur J Cancer Prev* 1994.

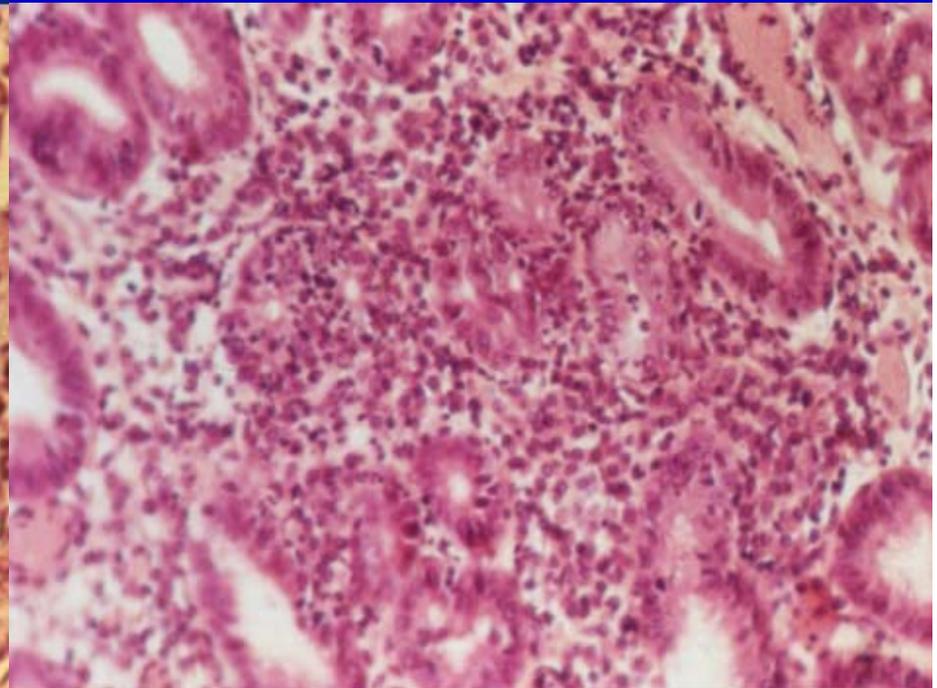
Migrations modernes et ancestrales de *H. pylori* à travers le monde.



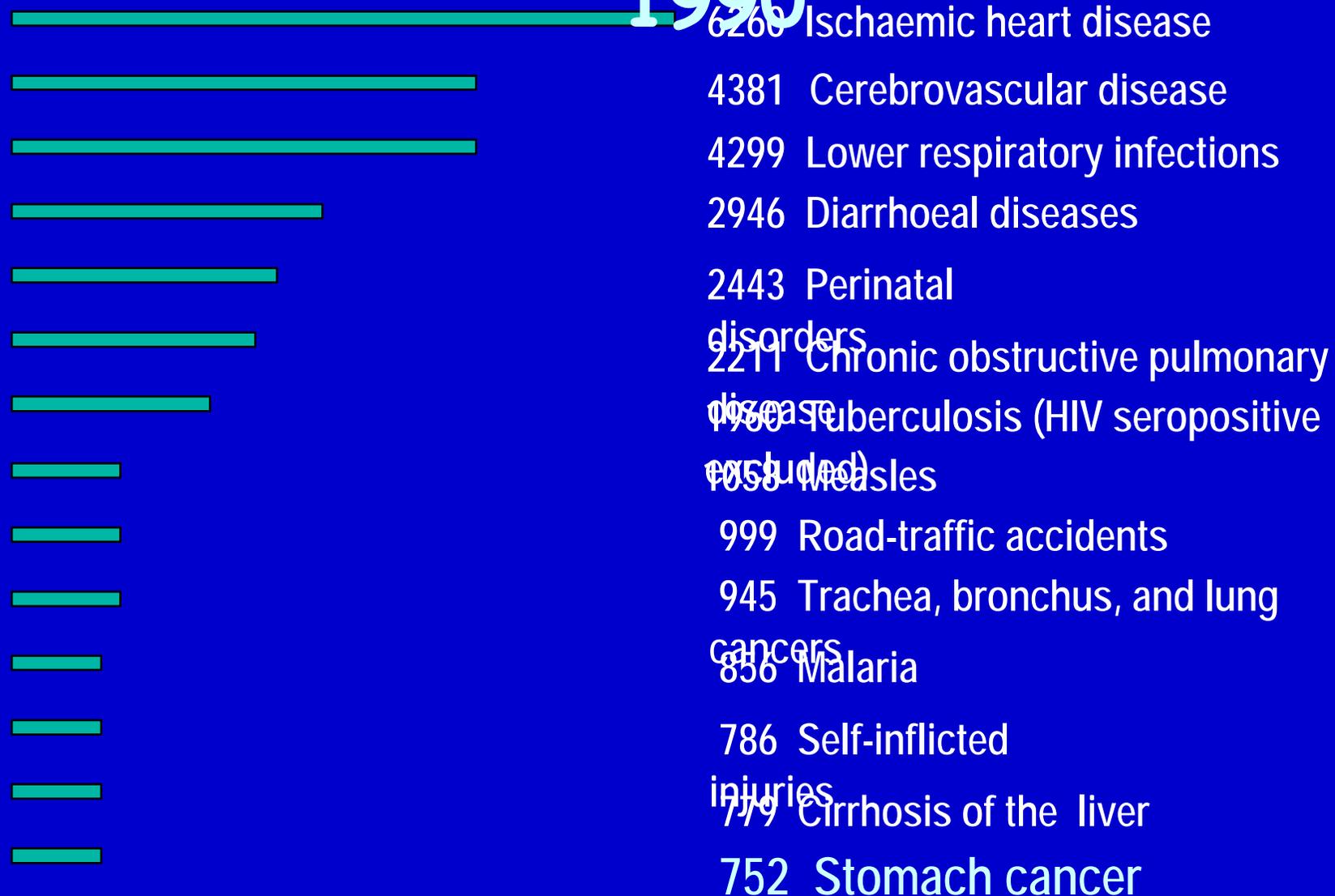
Muqueuse gastrique normale



Gastrite



Leading causes of death worldwide in 1990



Effet de l'éradication de *H. pylori* sur le développement du carcinome gastrique

- Patients après mucosectomie d'un cancer gastrique, divisés en 2 groupes:
 - groupe 1 (65) éradication de *H. pylori*
 - groupe 2 (67) pas de traitement
- Suivi (6 à 40 mois)
 - groupe 1 normalisation de la muqueuse
 - groupe 2 6 nouveaux cancers (9%)
muqueuse inflammée

Uemura et al., Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1997, 6: 639-42

Linqu county Intervention Trial, Shandong Province, China

Inclusion: 3,365 randomized subjects

Intervention: I. omeprazole-amoxicillin 2 w

II. Vit C-Vit E-selenite 7.3 y.

III. garlic supplement 7.3 y.

Follow-up: 7.5 y. Endoscopy before inclusion (1995) and in 1999 and 2003

Results: Beneficial effects only in group I:

- on prevalence of precancerous lesions, gastric cancer and dysplasia OR 0.60 [95% CI 0.47-

0.75]

- on incidence of gastric cancer and dysplasia 1.7% vs. 2.4% (placebo) p: 0.14 NS

You et al. J Natl Cancer Inst. 2006;98:974-83

Systematic review of the long term effects of *H. pylori* eradication on gastric histology

Gastric atrophy

Improvement in the antrum and body

antrum : pooled OR 0.55 [95% CI 0.37 - 0.82]

body : pooled OR 0.20 [95% CI 0.08 - 0.53]

Intestinal metaplasia

No improvement in any site

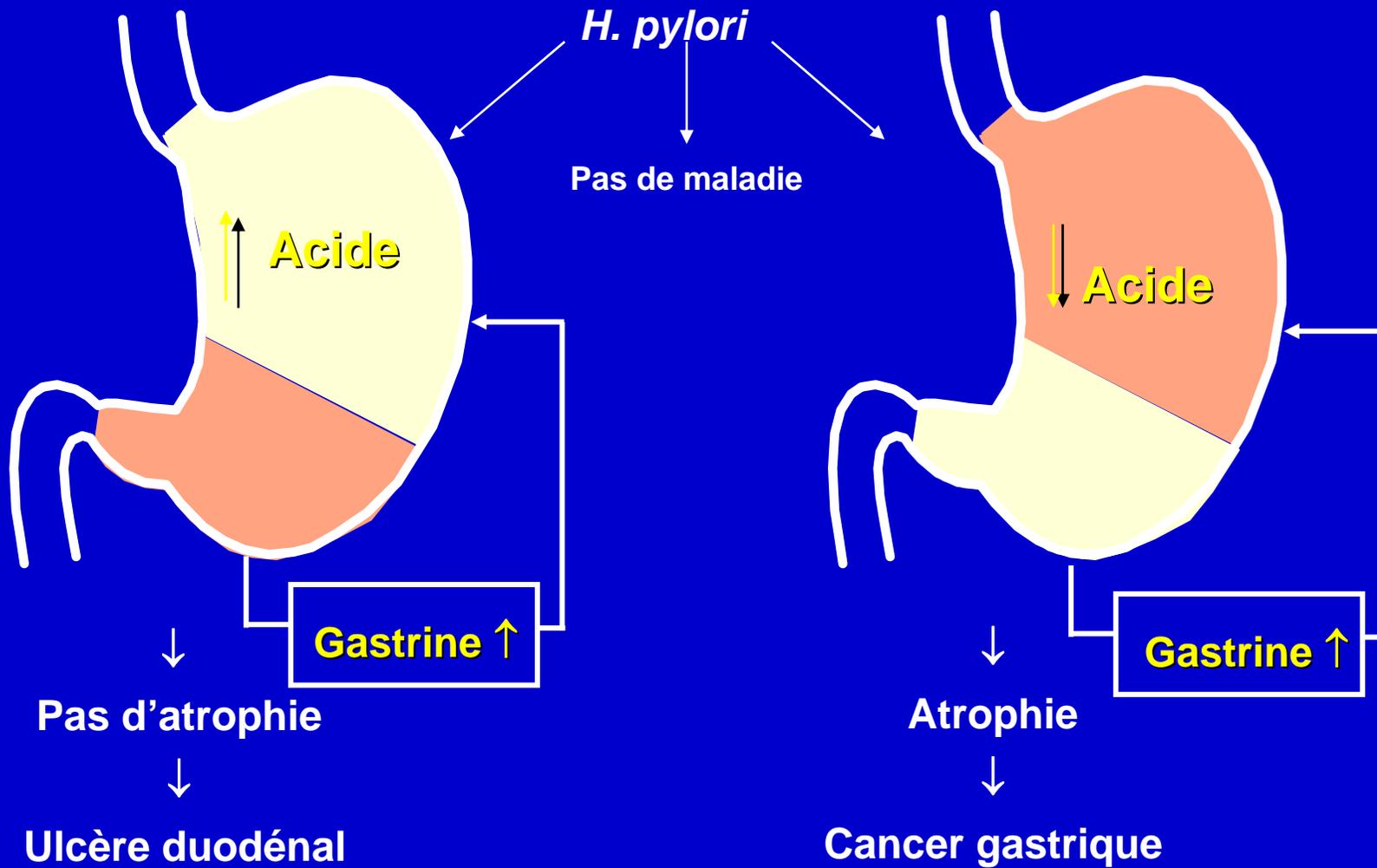
antrum : pooled OR 0.79 [95% CI 0.58 - 1.07 p: 0.17]

body : pooled OR 0.89 [95% CI 0.66 - 1.25 p: 0.50]

It may represent a point of “no return”

Rokkas et al. Helicobacter 2007 in press

Différentes conséquences de l'infection à *H. pylori*



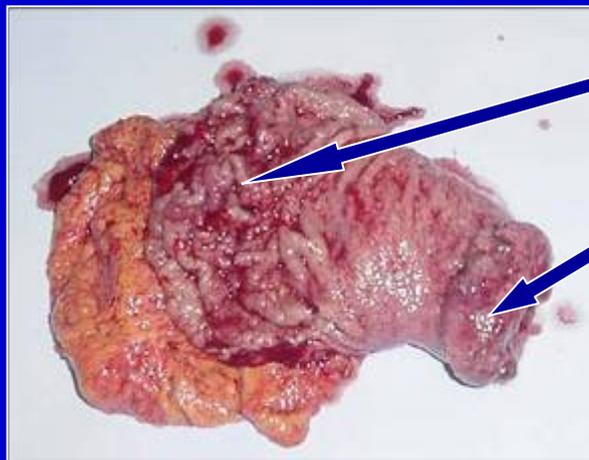
Helicobacter pylori et cancer gastrique

Infection à *H. pylori*
= carcinogène de classe I

50% de la population mondiale



responsable de plus de 2/3 des cancers gastriques



Muqueuse saine

Adénocarcinome gastrique

Pièce de gastrectomie distale

Genetic polymorphisms associated with an increased risk of GC

- IL-1 β and IL-1RN
IL-1 β -511*T and IL-1 β -31*C alleles
IL-1 β Risk x 3
- TNF γ
TNFA-308*A allele
TNF γ Risk x 2
- IL10 ATA haplotype
Risk x 2.5
- TLR4
TLR4 + 896*G allele
Risk x 2.4

But the association depends on the genetic background of the population under study

Les cellules souches de la moelle osseuse sont à l'origine du cancer gastrique



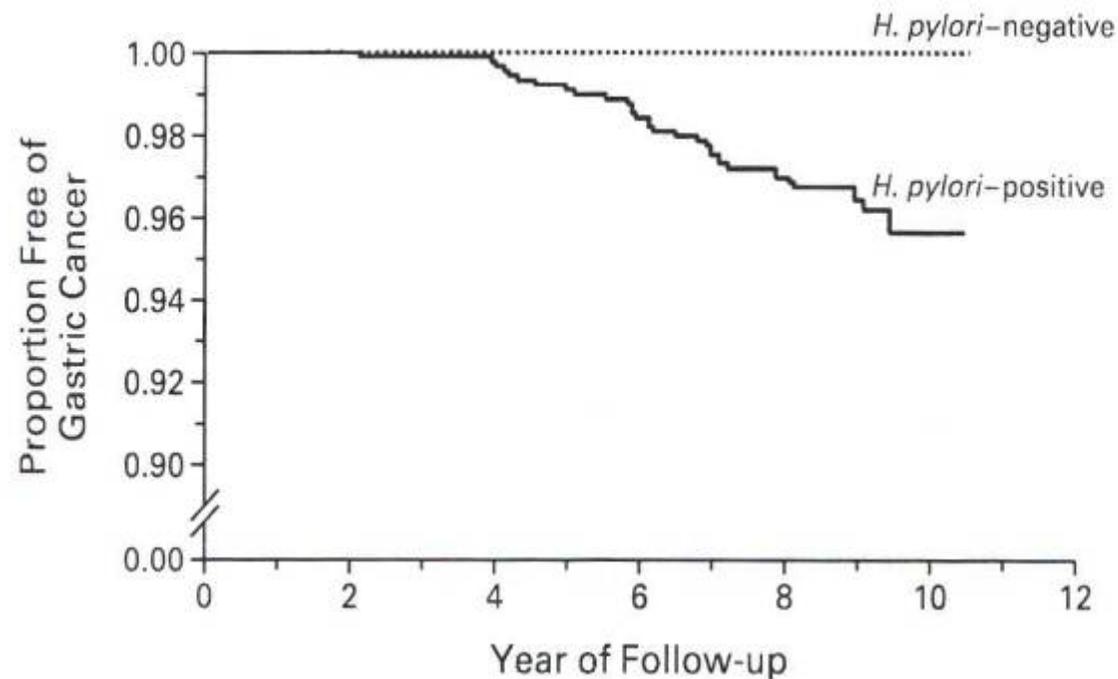
C57BL/6



Houghton et al, Science 2004

- Cellules épithéliales
- Cellules souches de la moelle osseuse
- Noyaux
- Cellules épithéliales issues des cellules souches de la moelle osseuse

Risque de cancer gastrique dans différents groupes de sujets *H. pylori* positif



Phénotypes du *cag* PAI

- 1- Appareil sécrétoire présent mais non fonctionnel (ex SS1)
- 2- Appareil sécrétoire fonctionnel mais pas de phosphorylation de CagA (ex J99)
- 3- Appareil sécrétoire fonctionnel et la phosphorylation de CagA se produit

Susceptibilité génétique de l'hôte dans les cas de cancer gastrique sporadique

Ils peuvent intervenir sur:

- la réponse inflammatoire
- la protection muqueuse contre *H. pylori* et d'autres carcinogènes
- les altérations du stress oxydatif
- la détoxification du carcinogène
- la capacité de prolifération cellulaire
(par l'activation d'oncogènes ou l'inactivation de gènes suppresseurs de tumeur)

Gonzalez et al. Int J Cancer 2002;100:249-60