

Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de l'estomac et de la jonction œsogastrique

Epidemiology and risk factors for stomach and oesogastric junction cancer

Laura Gérard¹
Sylvain Manfredi^{1,2}

¹ CHU Dijon Bourgogne, Service d'hépatogastroentérologie et oncologie digestive, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon

² Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD), Digestive Cancers Registry of Burgundy, University Hospital Dijon, University of Bourgogne-Franche-Comté, INSERM UMR 1231

Correspondance : S. Manfredi
sylvain.manfredi@chu-dijon.fr

▼ Résumé

L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux, mais ce cancer reste fréquent et grave. Il représente la 3^e cause de décès par cancer dans le monde et la 5^e cause de cancer en termes d'incidence après le cancer du poumon, le cancer du sein, le cancer colorectal et le cancer prostatique.

Les deux principaux sites topographiques, cancer du cardia et cancer gastrique non cardia, présentent des caractéristiques épidémiologiques et des facteurs de risque distincts.

La distribution géographique de l'incidence du cancer gastrique est très hétérogène avec des zones de forte incidence : l'Asie, l'Amérique centrale et du Sud, et des zones de faible incidence : l'Europe de l'Ouest et l'Amérique du Nord.

Les principaux facteurs de risque sont l'infection chronique à *Helicobacter Pylori*, des facteurs génétiques et environnementaux (dont la forte consommation de sel, de nitrates alimentaires utilisés comme agents de conservation, ou de tabac).

L'adénocarcinome du cardia, initialement décrit par Siewert en 1996, a une incidence croissante, notamment dans les pays développés. Des facteurs de risque différents de ceux du cancer de l'estomac ont été identifiés notamment un index de masse corporelle (IMC) élevé > 25 kg/m², un reflux gastro-œsophagien, des apports faibles en fruits et légumes, un niveau socio-économique bas.

• **Mots clés** : cancer de l'estomac, cancer du cardia, facteurs de risque, inhibiteurs de pompe à protons (IPP), *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), gastrite atrophique chronique

▼ Abstract

The incidence of stomach cancer decreases for 50 years in Western countries, but this cancer remains frequent and severe. It represents the 3rd leading cause of cancer deaths in the world and the 5th leading cause of cancer in terms of incidence after lung cancer, breast cancer, colorectal cancer and prostate cancer.

The two main topographic sites, cardia cancer and non-cardia gastric cancer, have distinct epidemiological characteristics and risk factors.

The geographical distribution of the incidence of gastric cancer is very heterogeneous with areas of high incidence: Asia, Central and South America and areas of low incidence: Western Europe and North America.

The main risk factors are chronic Helicobacter Pylori infection, genetic and environmental factors (including high consumption of salt, dietary nitrates used as preservatives, or tobacco).

Pour citer cet article : Gérard L, Manfredi S. Épidémiologie et facteurs de risque du cancer de l'estomac et de la jonction œsogastrique. Hépatogastro et Oncologie Digestive 2019 ; 26 : 565-572. doi : 10.1684/hpg.2019.1792

Cardia adenocarcinoma, initially described by Siewert in 1996, has an increasing incidence, particularly in developed countries. Risk factors different from those of stomach cancer have been identified including a body mass index (BMI) > 25 kg/m², gastroesophageal reflux, low intakes of fruits and vegetables, a low socioeconomic level.

• **Key words:** stomach cancer, cardia cancer, risk factors, proton pump inhibitors (PPI), *Helicobacter pylori* (H. pylori), chronic atrophic gastritis

Définition et causes des cancers gastriques et du cardia

Cancer gastrique

• Cancer gastrique sporadique

La majorité des cancers gastriques survient de manière sporadique par la coexistence de plusieurs facteurs : susceptibilité génétique (polymorphisme mononucléotidique, instabilité chromosomique (aneuploïdie, perte d'hétérozygotie), instabilité des microsatellites, mutation de gènes somatiques (*TP53*, *CDH1*, *SMAD4*, *PIK3-CA*)), facteurs environnementaux. L'âge moyen des sujets atteints est compris entre 60-80 ans, avec une prédominance masculine [1, 2].

• Cancer gastrique précoce

Le cancer gastrique précoce atteint des sujets le plus souvent de moins de 45 ans et représente environ 10 % des cancers gastriques.

Il est souvent multifocal voire diffus, survient sur une muqueuse gastrique normale, sans métaplasie intestinale.

Des facteurs génétiques sont imputés : une perte peu fréquente d'hétérozygotie et d'expression de *TFF1*, pas de perte de *RUNX3*, gains sur les chromosomes 17q, 19q et 20q et expression plus fréquente d'isoformes de faible poids moléculaire de la cycline E. Le rôle de l'instabilité des microsatellites reste encore débattu mais ce statut serait trouvé, sur au moins un marqueur, dans 30 % des EOGC (*Early Oeso-Gastric Cancer*). Environ 1 % des EOGC seraient causés par des mutations germinales des gènes de réparation de l'ADN (*mismatch repair*, MMR) [3].

• Cancer du moignon gastrique

Ce cancer se développe sur le moignon gastrique au moins cinq ans après la chirurgie gastrique, souvent pour ulcère peptique. Il représente 1 % à 7 % de tous les cancers gastriques.

Le risque de cancer gastrique à 15 ans d'une gastrectomie partielle est multiplié par 4 à 7 comparé à la population générale.

Son développement est précédé par l'apparition de lésions précurseurs bien définies, notamment la dysplasie, justifiant une surveillance endoscopique avec réalisation de biopsies multiples de l'anastomose gastro-intestinale.

• Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires

Ils représentent environ 3 % de tous les cancers gastriques.

Dans 30 % à 40 % des cas, il existe une mutation germinale bi-allélique du gène *CDH1*, codant la protéine E-cadhérine, essentielle dans l'adhésion cellule-cellule. La pénétrance des mutations est élevée, environ 70 % à 80 %.

La première mutation d'allèle survient par différents mécanismes. Tant que le deuxième allèle fonctionne correctement, la muqueuse gastrique reste normale.

L'allèle restant est désactivé le plus souvent par hyperméthylation du promoteur [4]. Il est possible que la deuxième mutation se produise simultanément dans plusieurs cellules avec des cofacteurs environnementaux, expliquant peut-être la croissance multifocale de la tumeur [3].

Des mutations germinales d'autres gènes sont connues : *TP53* (syndrome de Li-Fraumeni), *CTNNA1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*, *MLH1* (syndrome de Lynch), *APC* (polypose adénomateuse familiale), *STK11* (syndrome de Peutz-Jeghers), *BRCA2*.

■ ■ Le risque de cancer gastrique à 15 ans d'une gastrectomie partielle est multiplié par 4 à 7 ■ ■

Cancer du cardia

La classification internationale des maladies (CIM10) définit les tumeurs de l'œsophage par le code générique C15 et les cancers de l'estomac par le code C16. Le cancer du cardia est classé comme un cancer gastrique proximal et codé C16.0. Cependant, les cancers de l'estomac proximal n'ont pas les mêmes facteurs de risques que les cancers du corps ou de l'antré.

On décrit le cancer du cardia selon la classification de Siewert, tenant compte du drainage lymphatique : il s'agit d'une tumeur dont le centre est situé à 5 cm ou moins au-dessus ou en dessous de la jonction œsogastrique (ligne Z) (figure 1) [5].

Le type est défini en fonction de la distance entre le centre de la tumeur et la ligne Z (−5 à −1 cm : type I, −1 à +2 cm type II, +2 à +5 cm type III).

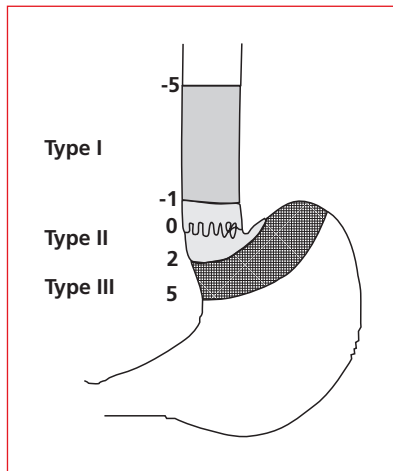


Figure 1 • Classification selon Siewert des cancers du cardia (d'après [5]).

Données épidémiologiques

Les données épidémiologiques incluent dans la grande majorité des cas les cancers du cardia avec les cancers de l'estomac. Très peu de données épidémiologiques exclusives au cardia sont disponibles.

Les données mondiales GLOBOCAN [1] estiment en 2018 à 18 millions le nombre de nouveaux cas de cancer et 9,6 millions de décès par an. Tous sexes combinés, le cancer du poumon demeure le plus fréquent en incidence, représentant 11,6 % de tous les cas, et reste le plus meurtrier

responsable de près de 20 % de la mortalité par cancer. Le cancer de l'estomac est le 5^e cancer en termes d'incidence (5,7 %) derrière le cancer du poumon, du sein, le cancer du côlon et le cancer de la prostate. Responsable de 8,2 % de la mortalité par cancer, il est le troisième cancer le plus meurtrier avec le cancer du poumon et du foie (figure 2).

À l'échelle mondiale

Le cancer de l'estomac (cardia et non cardia confondus) reste un cancer répandu à travers le monde. Il représente le cinquième cancer en termes de fréquence et la troisième cause de décès par cancer à l'échelle mondiale [1].

La prédominance est masculine avec un sex-ratio homme/femme à 2/1.

En 2012, le taux d'incidence standardisé sur l'âge était de 17,4/100 000 chez l'homme et 7,4/100 000 chez la femme avec un taux de mortalité standardisé sur l'âge de 12,8/100 000 chez l'homme et 5,7/100 000 chez la femme [6].

Chez l'homme, il s'agit du cancer le plus fréquemment diagnostiqué et le plus meurtrier en Asie de l'Ouest, notamment en Iran, Turkmenistan et Kyrgystan. Les taux d'incidence sont particulièrement élevés en Asie de l'Est (dont la Mongolie, le Japon, et la République de Corée, pays dont les taux sont les plus hauts à l'échelle mondiale, tous sexes confondus).

À l'inverse, les taux observés en Amérique du Nord et en Europe du Nord sont généralement bas et équivalents à ceux observés en Afrique (figure 3).

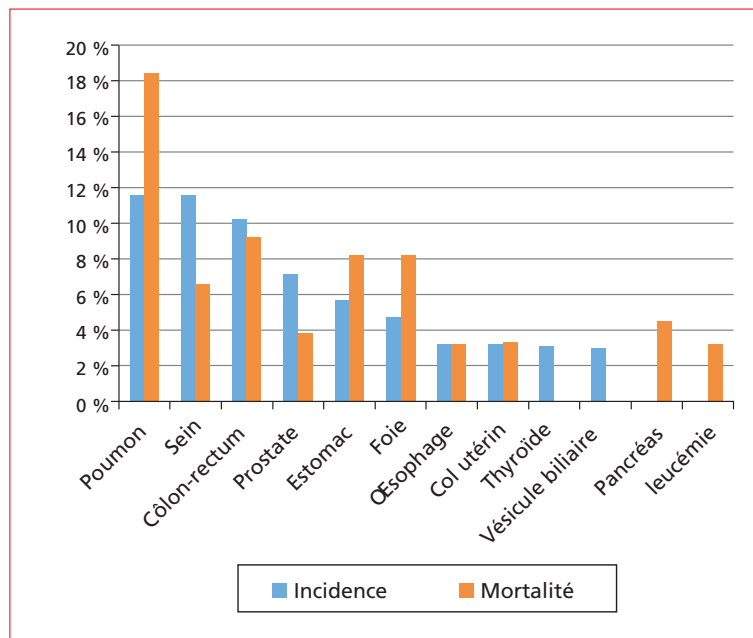


Figure 2 • Diagrammes représentant la distribution des cas et des décès pour les dix cancers les plus fréquents en 2018, pour les deux sexes. Source : GLOBOCAN 2018 (d'après [1]).

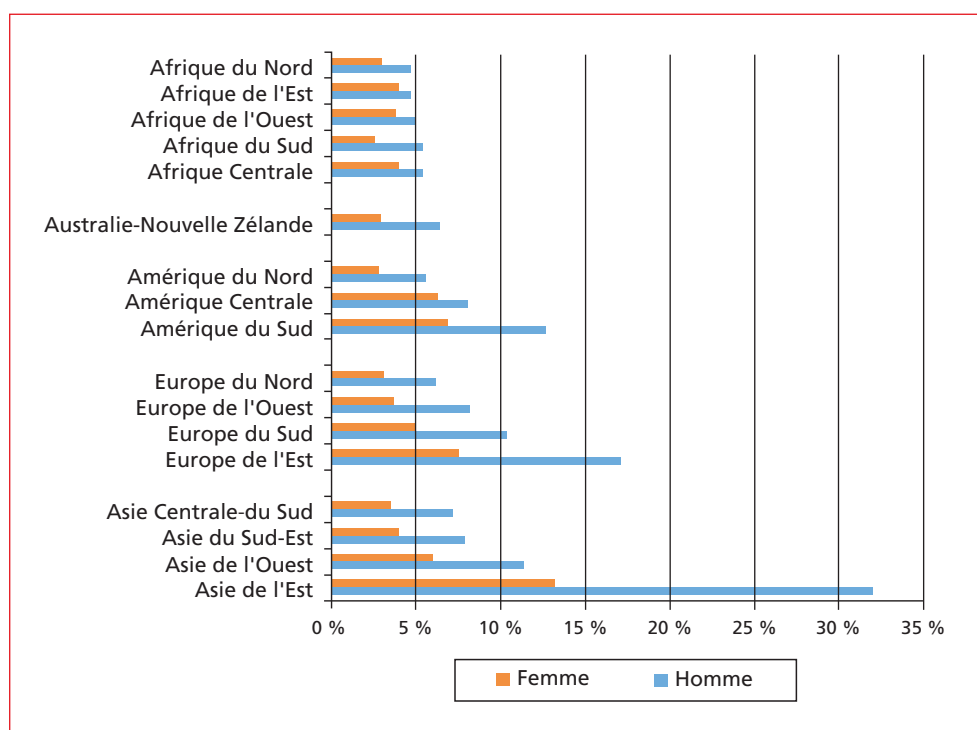


Figure 3 • Taux d'incidence standardisés sur l'âge spécifiques à chaque région, par sexe, pour le cancer de l'estomac en 2018. Source : GLOBOCAN 2018 (d'après [1]).

Les taux d'incidence et de mortalité du cancer de l'estomac diminuent dans la majorité des pays industrialisés dont l'Amérique du Nord, et l'Europe depuis le milieu du vingtième siècle. Une tendance similaire a également été notée ces dernières années dans les régions avec des incidences élevées historiques, comme l'Asie (Japon, Chine, Corée), l'Amérique latine (Colombie, Équateur) et l'Ukraine [1].

Une plus grande disponibilité de fruits et légumes frais, une diminution de la conservation des aliments par salaison, une réduction de l'infection chronique par *H. pylori* grâce aux progrès sanitaires et le développement des antibiothérapies contribuent certainement à cette évolution épidémiologique.

Le cancer de l'estomac est le 5^e cancer incident et le 3^e cancer le plus meurtrier avec le cancer du foie

Concernant le cancer du cardia, son incidence a augmenté de 77 % entre les années 1974-76 et 1996-98 avec un taux d'incidence non ajusté du cancer du cardia passant de 1,9 à 3,4 pour 100 000 habitants/an [7].

En 2012 à l'échelle mondiale, le taux d'incidence standardisé sur l'âge du cancer du cardia est de 3,3/100 000, avec un taux d'incidence le plus important de 8,7/100 000, chez l'homme, en Asie de l'Est et du Sud-Est. En 2012, plus de la moitié des cas sont survenus en Chine

(135 000 cas soit 52 % de tous les cas). L'Afrique subsaharienne, l'Afrique du Nord, l'Asie de l'Ouest et l'Amérique du Nord enregistrent les taux d'incidence les plus faibles (figure 4) [8].

Le nombre de cas décrits semble croître, aussi bien dans des pays à forte incidence de cancer gastrique comme le Japon ou la Chine, mais également dans les pays où l'incidence est faible, comme le Danemark ou les États-Unis. L'augmentation de la prévalence de l'obésité dans ces pays développés, identifiée comme facteur de risque de tumeur cardiaque, pourrait expliquer cette incidence croissante.

L'incidence du cancer du cardia a augmenté de 77 % entre les années 1974-76 et 1996-98

En 2012 à l'échelle mondiale, le taux d'incidence standardisé sur l'âge du cancer du cardia est de 3,3/100 000

À l'échelle européenne

L'incidence du cancer de l'estomac était historiquement plus importante en Europe centrale et de l'Est ainsi que dans les pays baltes avec une nette prédominance masculine (sex-ratio H/F 1,4 en Islande, 2,9 en Pologne).

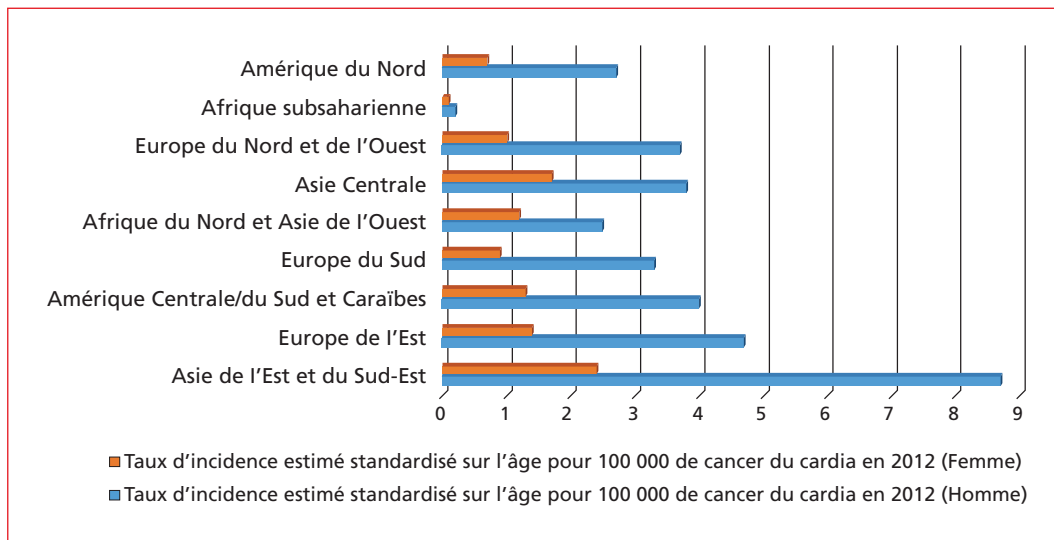


Figure 4 • Taux d'incidence estimé standardisé sur l'âge, pour 100 000 habitants, de cancer du cardia, par région et par sexe, en 2012 (d'après [8]).

Entre 1988 et 2008, les taux d'incidence ont diminué, particulièrement en Europe du Sud et de l'Ouest avec une baisse d'incidence annuelle atteignant 6 % en Italie et en Suisse [9].

En 2012, au sein de l'Union européenne à 27 pays, le taux d'incidence standardisé sur l'âge est de 19,5/100 000 chez l'homme et 9,3/100 000 chez la femme, soit tous sexes confondus un taux incident de 13,7/100 000 [10].

Les taux de mortalité européenne par cancer gastrique, chez l'homme et la femme, ont diminué entre 1980-84 et 2000-04 [11].

En 2012, d'après les données de l'Union européenne à 27 pays, le taux de mortalité standardisé sur l'âge, est de 14,6/100 000 chez l'homme, et 7/100 000 chez la femme, soit 10,3/100 000 tous sexes confondus [10].

En France

Le cancer de l'estomac est diagnostiqué chez les personnes de plus de 65 ans dans 61 % des cas et chez les hommes dans 65 % des cas.

L'incidence du cancer gastrique a diminué de 30 % entre 1980 et 2005 avec un rythme annuel de décroissance voisin de 2,5 % [12].

En 2017, pour la France métropolitaine, les taux standardisés monde (TSM) pour l'incidence étaient respectivement de 6,5 chez l'homme, 4,1 chez la femme, avec des taux standardisés monde pour la mortalité respectivement de 2,6 chez l'homme et 1,6 chez la femme [13].

En contraste, l'incidence du cancer proximal ou du cardia ne diminue pas. Peu de données épidémiologiques sont disponibles pour la France concernant le cancer du cardia.

En France, l'incidence du cancer gastrique a diminué de 30 % entre 1980 et 2005. En contraste, l'incidence du cancer du cardia ne diminue pas

Facteurs de risque

Adénocarcinome gastrique

Les principaux facteurs de risque sont les suivants.

*La gastrite chronique atrophique secondaire à l'infection par *Helicobacter pylori*.* Dès 1982, Marshal et Warren ont mis en évidence l'association entre *H. pylori* et la survenue d'une gastrite chronique atrophique [14], avec un risque relatif de cancer de 17 [15].

Les vitamines du groupe B sont essentielles à la méthylation de l'ADN, sa synthèse et sa réparation. La perturbation de ces fonctions pourrait favoriser la carcinogenèse. Un taux de vitamine B12 bas (< 291 pmol/L) majore le risque de cancer gastrique de 5,8 fois. La gastrite atrophique chronique diminue la sécrétion d'acide gastrique, essentielle à l'absorption de ses protéines de liaison dans l'estomac. Par conséquent, tout stimulus induisant une gastrite atrophique chronique pourrait favoriser le cancer gastrique via la séquence gastrite atrophique, métaplasie, dysplasie, cancer et via l'altération des mécanismes de synthèse et réparation de l'ADN [16]. La prise d'IPP au long cours est associée à une augmentation du risque de cancer gastrique de 2,4 fois chez les sujets infectés par *H. pylori* après traitement d'éradication.

Le risque de cancer gastrique augmente avec la posologie et la durée de prise des IPP [17].

La gastrite atrophique auto-immune ou maladie de Biermer avec anticorps anti-facteur intrinsèque et anti-cellules pariétales fundiques.

Les facteurs génétiques :

– *Adénocarcinomes gastriques diffus héréditaires* : dus à une mutation germinale du gène *CDH1* de transmission autosomique dominante, responsable de la perte de fonction de la protéine E-cadhérine. Il faut y penser devant au moins deux cas de cancer gastrique de type diffus chez des apparentés au premier ou au deuxième degré, dont un cas diagnostiqué avant 50 ans, ou bien trois cas chez des apparentés de premier ou deuxième degré quel que soit l'âge [18]. De même, un antécédent personnel ou familial de cancer lobulaire du sein doit faire évoquer la prédisposition héréditaire.

– *Adénocarcinomes gastriques survenant dans le cadre de syndromes familiaux* :

- les apparentés au premier degré de malades ayant un cancer de l'estomac ;
- les patients ayant un syndrome HNPCC (*Hereditary Non Polyposis Colorectal Cancer*) ou syndrome de Lynch : l'adénocarcinome gastrique fait partie du spectre élargi du syndrome de Lynch avec le cancer de l'ovaire, des voies biliaires, les glioblastomes dans le cadre du syndrome de Turcot, les adénomes sébacés et les kératoacanthomes dans le cadre du syndrome de Muir-Torre. Le spectre étroit regroupe uniquement les tumeurs colorectales, de l'endomètre, des voies urinaires, de l'intestin grêle ;
- les patients atteints de polypose adénomateuse familiale (PAF).

Les facteurs environnementaux :

- consommation d'alcool et de tabac. Le tabagisme actif augmente le risque de cancer gastrique de 60 % chez les hommes et 20 % chez les femmes comparativement à des sujets non-fumeurs [19].
- consommation élevée de sel et de nitrates alimentaires.
- niveau socio-économique bas, notamment pour les sous-types cardia et intestinal [20].
- faible consommation de fruits et légumes. Les fruits et les légumes sont source de nombreuses vitamines et minéraux, tels que la vitamine C, la vitamine A, la vitamine E, caroténoïdes, folates et flavonoïdes. Ces derniers pourraient limiter la formation de nitrosamines, moduler la méthylation de l'ADN, induire des enzymes détoxifiantes et favoriser l'apoptose. Leurs propriétés anti-oxydantes limiteraient les dommages de l'ADN créés par les radicaux libres [21].
- infection à EBV (*Epstein-Barr Virus*) [22]. La prolifération monoclonale d'une cellule épithéliale progénitrice infectée par le virus EBV pourrait expliquer son rôle dans la carcinogénèse gastrique. Dans les cancers gastriques avec infection latente à EBV, diverses anomalies génétiques ont été identifiées de manière récurrente comme les mutations de *PIK3CA*, des hyper-méthylations de l'ADN et des amplifications de *JAK2*, *CD274* (également appelé PD-L1 (*Programmed Death receptor-Ligand 1*)). L'expression de PD-L1 à la surface

des cellules tumorales contribue à l'échappement immunitaire. En effet, l'interaction PD-L1 avec son récepteur PD-1, exprimé à la surface des lymphocytes T, inhibe la prolifération, la survie et les fonctions effectrices (cytotoxicité, libération de cytokines). De plus, l'interaction (PD-1/PD-L1) conduit à l'apoptose des lymphocytes T spécifiques de la tumeur, et oriente la différenciation des lymphocytes T CD4+ en lymphocytes Treg régulateurs FoxP3+, augmentant la résistance tumorale aux attaques lymphocytaires T [23].

– antécédent de gastrectomie partielle ancienne (plus de 10 ans). À noter que la présence d'EBV est plus fréquente dans les cancers gastriques post-chirurgie (27 %) [24].

■ L'infection à *Helicobacter pylori* multiplie par 17 le risque de gastrite chronique atrophique. Un taux de vitamine B12 bas majore le risque de cancer gastrique de 5,8 fois ■

Focus sur l'infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

H. pylori est une bactérie spiralée, gram-négative, flagellée, capable de coloniser la muqueuse gastrique.

Cette bactérie est acquise dans l'enfance, et la transmission est féco-orale ou oro-orale.

Dans la population générale, l'infection à *H. pylori* atteint une prévalence de 60 %, mais est plus fréquente en cas de cancer gastrique (jusqu'à 84 %) voire même inévitable [25].

L'infection chronique aurait une influence sur les stades précoces de la carcinogénèse gastrique, mais une interaction avec les facteurs environnementaux, le polymorphisme génétique de l'hôte et la virulence bactérienne semblent influencer fortement la traduction clinique de la colonisation chronique à *H. pylori*.

Elle possède de nombreux facteurs de virulence qui lui permettent de survivre dans le milieu acide gastrique, notamment :

- une activité uréasique : cette dernière permet, via la production de CO₂, la neutralisation de l'activité bactéricide du peroxy-nitrite ONOO- [26].
- un îlot de pathogénicité, appelé *cag* : présent chez certaines souches de *H. pylori*, le plus souvent associé à des maladies sévères chez l'Homme. Cet îlot *cag* porte des gènes dont l'expression permet la production de l'effecteur CagA : ce dernier est alors injecté dans les cellules de la muqueuse gastrique interagissant avec de nombreuses protéines intracellulaires [27].

La CagA altère ainsi les voies de signalisation intracellulaire, réarrange le cytosquelette cellulaire, et provoque une apoptose des cellules épithéliales, avec perte d'adhérence à la muqueuse gastrique.

TABEAU 1 • Indication de la recherche et de l'éradication de *H.pylori* en prévention du cancer gastrique. Source : Haute Autorité de Santé – Mai 2017 [28].

Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non).
Avant prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal.
Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale.
Anémie ferriprive sans cause ou résistante à un traitement oral par fer.
Carence en vitamine B12 sans cause trouvée.
Facteurs de risque de cancer gastrique : – personne apparentée à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) – patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch) – patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques – patient avec lésions pré-néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie)
Lymphome gastrique du MALT (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>).
Patient devant avoir une intervention bariatrique, isolant une partie de l'estomac.
Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

/// Dans la population générale, l'infection à *H. pylori* atteint une prévalence de 60 %, mais est plus fréquente en cas de cancer gastrique ///

Il est recommandé de chercher et traiter systématiquement *H. pylori* dans certaines situations particulières [28] (tableau 1).

/// Le risque de cancer gastrique augmente avec la posologie et la durée de prise des inhibiteurs de la pompe à protons ///

Adénocarcinome du cardia

Les facteurs de risque de l'adénocarcinome du cardia diffèrent de ceux de l'adénocarcinome gastrique :

- IMC > 25 kg/m² [15]
- Reflux gastro-œsophagien : odd-ratio de 4,4 [29].
- Tabagisme : une étude néerlandaise de 2007 montre une diminution de l'incidence du cancer du cardia en rapport avec une réduction de la consommation de tabac [30].
- Faible apports en fruits et légumes : la consommation de fruits et légumes réduit de manière significative le risque



TAKE HOME MESSAGES

- L'incidence du cancer de l'estomac est en diminution depuis 50 ans dans les pays occidentaux, mais ce cancer reste fréquent et grave. Il représente la 3^e cause de décès par cancer dans le monde avec le cancer du foie et la 5^e cause de cancer en termes d'incidence.
- Une plus grande disponibilité de fruits et légumes frais, une diminution de la conservation des aliments par salaison, une réduction de l'infection chronique par *H. pylori* par progrès sanitaires et développement des antibiothérapies contribuent certainement à cette évolution épidémiologique.
- Dans la population générale, l'infection à *H. pylori* atteint une prévalence de 60 %, mais est plus fréquente en cas de cancer gastrique.
- L'infection à *H. pylori* multiplie par 17 le risque de cancer gastrique et un taux de vitamine B12 bas majore le risque de cancer gastrique de 5,8 fois.
- Il est recommandé de chercher et d'éradiquer *H. pylori* dans certaines situations en prévention du cancer gastrique, notamment en cas d'ulcère gastro-duodénal, de lymphome du MALT (*Mucosa-Associated Lymphoid Tissue*), de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine ou d'inhibiteurs de la pompe à protons au long cours.
- Le risque de cancer gastrique augmente avec la posologie et la durée de prise des inhibiteurs de la pompe à protons.
- Peu de données épidémiologiques exclusives du cardia sont actuellement disponibles mais son incidence est en augmentation, parallèlement à l'augmentation de la prévalence de l'obésité dans les pays développés.
- Les principaux facteurs de risque du cancer du cardia sont environnementaux, avec un rôle probable du microbiote gastrique, en cours d'étude.

de cancer du cardia (odd-ratio respectivement de 0,58 (IC 95 % : 0,38-0,89) et 0,63 (IC 95 % : 0,50-0,79) [31].

– Bas niveau socio-économique : réduction du risque de cancer du cardia chez les patients avec haut niveau socio-économique (hazard ratio = 0,42, IC 95 % : 0,20-0,89), avec probablement un moindre tabagisme et une meilleure hygiène alimentaire [20].

– Rôle du microbiote gastrique : les facteurs génétiques de l'hôte, les expositions environnementales et le régime alimentaire semblent influencer la composition du microbiote gastrique. *Bacteroidetes* est le 3^e phylum le plus fréquent du microbiote gastrique, suivi par *Proteobacteria* et *Firmicutes*. L'étude de Yu *et al.* en 2017, réalisée à Shanxi en Chine [32] où la prévalence des cancers gastriques et notamment du cardia est la plus

importante du pays, suggère que la présence de *Bacteroidetes* soit associée à une moindre progression tumorale cardiaque. Les *Lactobacillales*, flore saprophyte parmi les *Firmicutes*, étaient associées de manière négative à l'évolution métastatique. Ces résultats préliminaires sont à confirmer sur des effectifs plus importants.



Liens d'intérêts :

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt en rapport avec l'article.

Références

Les références importantes apparaissent en gras.

- 1 • Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018 : GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries : Global Cancer Statistics 2018. *CA Cancer J Clin* 2018 ; 68 : 394-424.
- 2 • Sitarz R, Skierucha M, Mielko J, Offerhaus GJA, Maciejewski R, Polkowski WP. Gastric cancer : epidemiology, prevention, classification, and treatment. *Cancer Manag Res* 2018 ; 10 : 239-48.
- 3 • Skierucha M, Milne AN, Offerhaus GJA, Polkowski WP, Maciejewski R, Sitarz R. Molecular alterations in gastric cancer with special reference to the early-onset subtype. *World J Gastroenterol* 2016 ; 22 : 2460-74.
- 4 • Oliveira C, Sousa S, Pinheiro H, et al. Quantification of Epigenetic and Genetic 2nd Hits in CDH1 During Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome Progression. *Gastroenterology* 2009 ; 136 : 2137-48.
- 5 • Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg* 1998 ; 85 : 1457-9.
- 6 • Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide : sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015 ; ; 359-86.
- 7 • Corley DA, Kubo A. Influence of Site Classification on Cancer Incidence Rates : An Analysis of Gastric Cardia Carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 2004 ; 96 : 1383-7.
- 8 • Colquhoun A, Arnold M, Ferlay J, Goodman KJ, Forman D, Soerjomataram I. Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut* 2015 ; 64 : 1881-8.
- 9 • Arnold M, Karim-Kos HE, Coebergh JW, et al. Recent trends in incidence of five common cancers in 26 European countries since 1988 : Analysis of the European Cancer Observatory. *Eur J Cancer* 2015 ; 51 : 1164-87.
- 10 • Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe : Estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013 ; 49 : 1374-403.
- 11 • Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer : A global overview. *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 666-73.
- 12 • Belot A, Grosclaude P, Bossard N, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1980-2005. *Revue d'Epidémiologie et de Santé Publique* 2008 ; 56 : 159-75.
- 13 • Jéhannin-Ligier K, Dantony E, Bossard N, Molinié F, Defossez G, Daubisse-Marliac L, Delafosse P, Remontet L, Uhry Z. Projection de l'incidence et de la mortalité par cancer en France métropolitaine en 2017. Rapport technique. Saint-Maurice : Santé publique France, 2017. 80 p.
- 14 • Robinwarren J. Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* 1983 ; 321 : 1273-5.
- 15 • Rogel A. IARC (2018). Les cancers attribuables au mode de vie et à l'environnement en France métropolitaine. Lyon : International Agency for Research on Cancer. http://gco.iarc.fr/resources/paf-France_fr.php.
- 16 • Miranti EH, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Low vitamin B₁₂ increases risk of gastric cancer : A prospective study of one-carbon metabolism nutrients and risk of upper gastrointestinal tract cancer : B-vitamins and UGI cancer. *Int J Cancer* 2017 ; 141 : 1120-9.
- 17 • Cheung KS, Chan EW, Wong AYS, Chen L, Wong ICK, Leung WK. Long-term proton pump inhibitors and risk of gastric cancer development after treatment for *Helicobacter pylori* : a population-based study. *Gut* 2018 ; 67 : 28-35.
- 18 • Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al. International Gastric Cancer Linkage Consortium. Hereditary diffuse gastric cancer : updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 2010 ; 47 : 436-44.
- 19 • Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al. Smoking and gastric cancer : systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 689-701.
- 20 • Nagel G, Linseisen J, Boshuizen HC, et al. Socioeconomic position and the risk of gastric and oesophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). *Int J Epidemiol* 2007 ; 36 : 66-76.
- 21 • Wang T, Cai H, Sasazuki S, et al. Fruit and vegetable consumption, *Helicobacter pylori* antibodies, and gastric cancer risk : A pooled analysis of prospective studies in China, Japan, and Korea: Fruit, vegetables, H. pylori, and gastric cancer. *Int J Cancer* 2017 ; 140 : 591-9.
- 22 • Chen X-Z, Chen H, Castro FA, Hu J-K, Brenner H. Epstein-Barr Virus Infection and Gastric Cancer. *Medicine (Baltimore)* 2015 ; 94(20) : e792.
- 23 • Cho J, Kang M-S, Kim K-M. Epstein-Barr Virus-Associated Gastric Carcinoma and Specific Features of the Accompanying Immune Response. *J Gastric Cancer* 2016 ; 16 : 1-7.
- 24 • Yamamoto N, Tokunaga M, Uemura Y, et al. Epstein-Barr virus and gastric remnant cancer. *Cancer* 1994 ; 74 : 805-9.
- 25 • González CA, Megraud F, Buissonniere A, et al. *Helicobacter pylori* infection assessed by ELISA and by immunoblot and noncardia gastric cancer risk in a prospective study: the Eurgast-EPIC project. *Ann Oncol* 2012 ; 23 : 1320-4.
- 26 • Kuwahara H, Miyamoto Y, Akaike T, et al. *Helicobacter pylori* Urease Suppresses Bactericidal Activity of Peroxynitrite via Carbon Dioxide Production. *Infect Immun* 2000 ; 68 : 4378-83.
- 27 • Park J, Forman D, Waskito L, et al. Epidemiology of *Helicobacter pylori* and CagA-Positive Infections and Global Variations in Gastric Cancer. *Toxins* 2018 ; 10 : 163.
- 28 • Traitement de l'infection par *Helicobacter pylori* chez l'adulte. 2017. www.has-sante.fr.
- 29 • Carneiro F, Chaves P. Pathologic risk factors of adenocarcinoma of the gastric cardia and gastroesophageal junction. *Surg Oncol Clin N Am* 2006 ; 15 : 697-714.
- 30 • van Blankenstein M, Looman CW, Siersema PD, Kuipers EJ, Coebergh JW. Trends in the incidence of adenocarcinoma of the oesophagus and cardia in the Netherlands 1989-2003. *Br J Cancer* 2007 ; 96 : 1767-71.
- 31 • Lunet N, Valbuena C, Vieira AL, Lopes C, Lopes C, David L, Carneiro F, Barros H. Fruit and vegetable consumption and gastric cancer by location and histological type : case-control and meta-analysis. *Eur J Cancer Prev* 2007 ; 16 : 312-27.
- 32 • Yu G, Hu N, Wang L, Wang C, Han X-Y, Humphry M, et al. Gastric microbiota features associated with cancer risk factors and clinical outcomes : A pilot study in gastric cardia cancer patients from Shanxi, China : Gastric microbiota, cancer risk factors and clinical outcomes. *Int J Cancer* 2017 ; 141 : 45-51.