

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignant supérieur et de la recherche scientifique
Université de Tlemcen – Abou Bekr Belkaid

جامعة أبو بكر بلقايد
UNIVERSITÉ DE TLEMCEEN



FACULTE DE MEDECINE

Département de médecine

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme d'état
de docteur en médecine générale

Le thème :

Indicateurs de risque du cancer de l'œsophage
Certaines conditions médicales et facteurs liés au tabac

RÉALISÉ PAR : INTERNE EN MÉDECINE - FACULTÉ DE MÉDECINE TLEMCEEN

DULLE GIDEON

Sous encadrement de : Dr Titus Ndimbo, Chirurgie - MNH Tanzanie



Surgery Department
MNH
Titus Ndimbo

MUHIMBILIRAZIONAL HOSPITAL
P. O. Box 65000
DAR-ES-SALAAM

Année universitaire : 2020-2021

English Summary

Due to little progress in prognosis and survival of patients with esophageal cancer, early diagnosis and prevention have been prioritized. Alcohol consumption, and smoking are major risk factors for squamous cell carcinoma, and high body mass index and gastroesophageal reflux are strongly linked to esophageal adenocarcinoma. However, the mechanisms underlying the observed associations between these risk factors and esophageal cancer are not fully understood. This thesis aimed to better understand the etiology of this cancer through a series of epidemiological studies.

An inverse relationship between *H. pylori* infection and the risk of esophageal adenocarcinoma, and a positive link with the risk of squamous cell carcinoma is suggested. We identified retrospective cohorts of patients hospitalized for gastric and duodenal ulcers – both strongly linked to *H. pylori* infection – between 1997 and 2019 via the Tanzanian Inpatient Registry. We found a 70% excess risk of esophageal adenocarcinoma in patients with duodenal ulcer (SIR=1.7 95% CI 1.1-2.5) compared to the general Tanzanian population. This result was plausible because duodenal ulcer is associated with hyperacidity and gastroesophageal reflux, an important risk factor for esophageal adenocarcinoma. However, this was not consistent with the reported inverse relationship between *H. pylori* and esophageal adenocarcinoma. On the other hand, patients with gastric ulcer had an 80% higher risk of squamous cell carcinoma (SIR=1.8 95% CI 1.4-2.3), supporting the postulated hypothesis that proliferation Bacterial in an atrophic stomach can lead to the generation of N-nitroso compounds, a suspected risk factor for esophageal squamous cell carcinoma.

In a large cohort study of patients with achalasia, we found a strong association between achalasia and the risk of esophageal cancer (SIR=10.5, 95% CI 7.0-15, 9). The excess risk was evident for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, particularly in men. We also found that the risk of esophageal cancer was elevated in operated and non-operated patients with achalasia. However, there were indications that the risk of squamous cell carcinoma might decrease in patients undergoing esophagogastricmyotomy. This study showed that surgery for achalasia does not increase the risk of esophageal adenocarcinoma.

MUHIMBILI NATIONAL HOSPITAL
P. O. Box 65000
DAR-ES-SALAAM
Surgery Department
MNH
Khatib

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université de Tlemcen –Abou Bekr Belkaid

جامعة أبو بكر بلقايد
†.ΘΛ.ΠΞ† ∙Θ∶ΘΚΟ Θ∶ΗΖ.∶Α Ι ΗΓΟ.Ι
UNIVERSITÉ DE TLEMCCEN



FACULTE DE MEDECINE

Département de médecine

Mémoire de fin d'études pour l'obtention du diplôme d'état
de docteur en médecine générale

Le thème :

Indicateurs de risque du cancer de l'œsophage

Certaines conditions médicales et facteurs liés au tabac

RÉALISÉ PAR :

INTERNE EN MÉDECINE - FACULTÉ DE MÉDECINE TLEMCCEN

DULLE GIDEON

Sous encadrement de : Dr Titus Ndimbo, Chirurgie – MNH Tanzanie

Année universitaire : 2020-2021

REMERCEMENT

Au terme de ce travail je tiens à remercier sincèrement DOYEN de la faculté de médecine Professeur Necib BERBER pour me donner une chance de faire mon stage interne en Tanzanie.

Je tiens à remercier sincèrement Chef de Département de médecine Dr KHELIL pour me donner une deuxième chance de refaire mon mémoire.

DEDICACE

A ma chère mère FELICIANA GIDEON WAITUNOWA pour tous ses sacrifices, son amour, sa tendresse, son soutien et ses prières tout au long de mes études depuis lycée jusqu'à l'université en Algérie.

Mes frères FRANK DULLE et BILLY DULLE pour leur support pendant toutes durées que j'étais en Tanzanie pour mon stage interne.

Ma soeur JUDITH DULLE pour son support pendant toutes durées que j'étais en Tanzanie pour mon stage interne.

Mes cousins ELIUD HILARY, EDA KATTO et ELIDA DOMINICK pour leur support pendant toutes durées que j'étais en Tanzanie.

Liste des abréviations

EAC	Adénocarcinome de l'œsophage
RSA	Taux d'incidence standardisé selon l'âge (pour 100 000 habitants dans le monde)
IMC	Indice de masse corporelle [poids (kg) divisé par taille (m ²)]
CI	Intervalle de confiance
ESCC	Carcinome épidermoïde de l'œsophage
GST	Glutathion S-transférase
<i>H. Pylori</i>	Helicobacter pylori
ICD	Classification Internationale des maladies
IR	Taux d'incidence
LES	Sphincter oesophagien inférieur
NRN	Numéro d'enregistrement national
OR	Rapport de cotes
PAR	Pourcentage de risque attribuable à la population
RR	Risque relative
TECC	Étude tanzanienne sur le cancer de l'œsophage et du cardia
SIR	Rapport d'incidence standardisé

SOMMAIRE

Remerciments

Dedicade

Liste des abréviations

Sommaire

Partie theorique

1. Introduction	1
2. Arrière plan	2
2.1 Épidémiologie descriptive.....	2
2.2 Facteurs de risque.....	3
2.3 Facteurs de risque étudiés dans cette memoire	9
2.3.1 Infection à Helicobacter pylori (H. pylori).....	9
2.3.2 Achalasie.....	11

Partie pratique

3 Objectifs de cette memoire	18
4 Sujets et Méthodes	18
4.1 Sujets	18
4.1.1 Registre suédois des sorties d'hôpitaux (patients hospitalisés) (Études I et II)	19
4.1.2 Suivi (Etude I et II)	20
4.2 Analyses statistiques.....	21
4.2.1 Etude I et II : Taux d'incidence standardisé (SIR)	22
4.3 Validation et analyses de sensibilité.....	24
5 Résultats	26
5.1 Étude I.....	26
5.2 Étude II.....	28

6	Interprétation des résultats.....	31
6.1	Infection à H. pylori et risque de Oesophage al Cancer	31
6.2	Achalasie et risque de cancer de l'œsophage.....	33
7	Conclusions	36
	Résumé.....	37
	English Summary.....	39
	Références.....	40

PARTIE THEORIQUE

1.Introduction

Le cancer de l'œsophage est la 8^e tumeur maligne la plus fréquente et la 6^e cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde. C'est l'un des cancers les plus meurtriers avec une survie globale à 5 ans inférieure à 16 % aux États-Unis et à 10 % en Europe. Une tristement célèbre «ceinture du cancer de l'œsophage» s'étendant du nord-est de l'Iran au nord de la Chine a présenté une incidence extrêmement élevée de cancer de l'œsophage, principalement de type carcinome épidermoïde (ESCC). L'Amérique du Sud, l'Afrique australe et orientale sont d'autres régions à haut risque de cancer de l'œsophage. Alors que des recherches approfondies ont été menées pour comprendre l'étiologie de ce cancer mortel et expliquer des différences géographiques aussi surprenantes, une nouvelle énigme de l'épidémiologie du cancer de l'œsophage est apparue, car l'incidence d'un autre type histologique, l'adénocarcinome de l'œsophage (EAC), a augmenté en pays occidentaux depuis les années 1970. Un cancer dont l'incidence était auparavant faible a augmenté au cours des trois dernières décennies et dépasse maintenant l'incidence de l'ESCC dans certaines populations occidentales.

Malgré des progrès considérables dans les méthodes de diagnostic et de traitement du cancer de l'œsophage, peu d'améliorations ont été obtenues dans le pronostic et la survie de ces patients. De plus, en raison des grandes différences géographiques et des changements substantiels dans l'incidence du cancer de l'œsophage au fil du temps, il a été suggéré que les facteurs de risque environnementaux jouent un rôle majeur dans l'étiologie du cancer de l'œsophage. Par conséquent, les études épidémiologiques donnent la priorité à l'identification des facteurs de risque et des groupes à haut risque, en tant qu'étapes nécessaires pour réaliser des programmes de dépistage et de prévention efficaces. Alors que l'alcool et le tabagisme sont les

principaux facteurs de risque du carcinome épidermoïde, un indice de masse corporelle élevé et un reflux gastro-œsophagien sont fortement liés à l'adénocarcinome de l'œsophage. Cependant, les mécanismes biologiques sous-jacents ne sont pas entièrement expliqués. Cette thèse visait à étudier les indicateurs de risque du cancer de l'œsophage afin d'apporter un éclairage supplémentaire sur l'étiologie de cette maladie mortelle.

2. Arrière plan

2.1 Épidémiologie descriptive

Le cancer de l'œsophage est la 8^e tumeur maligne la plus courante et la 6^e cause la plus fréquente de décès par cancer dans le monde (1). C'est une maladie rapidement mortelle dans la grande majorité des cas, de sorte que les taux de mortalité et d'incidence sont comparables. Une large variation géographique du risque de cancer de l'œsophage présente un taux d'incidence standardisé selon l'âge (TAS) 20 fois plus élevé en Afrique australe et en Chine par rapport à l'Europe du Sud à faible risque (Figure 1). Il existe une tristement célèbre «ceinture asiatique du cancer de l'œsophage» qui s'étend à l'est de la partie nord-est de l'Iran à la province du Henan dans le centre-nord de la Chine en passant par le Turkménistan, l'Ouzbékistan et le Kazakhstan. Les taux d'incidence les plus élevés au monde sont signalés dans la région de Gonbad dans le nord-est de l'Iran (206 et 262 pour 100 000 années-personnes chez les hommes et les femmes, respectivement), Cixian (209 et 120 pour 100 000 années-personnes chez les hommes et les femmes, respectivement) et les comtés de Linxian (138 et 99 pour 100 000 années-personnes chez les hommes et les femmes, respectivement) en Chine. D'autres zones à forte incidence se trouvent dans certaines parties de l'Amérique du Sud et

en Afrique australe et orientale. Il existe des variations locales frappantes même au sein de ces régions géographiques. Une variation considérable existe aussi en Europe ; il varie de l'ASR de 3,1 et 1,0 pour 100 000 personnes-années chez les hommes et les femmes tanzaniennes, respectivement, à 22,3 (hommes) et 1,1 (femmes) pour 100 000 personnes-années dans le Calvados, en France. Malgré de nombreuses investigations, les raisons d'une telle variation géographique ne sont pas expliquées. Des études sur les migrants ont montré que le risque diminue lorsque la population à haut risque se déplace dans des zones à faible risque, indiquant l'importance de l'environnement local dans l'étiologie.

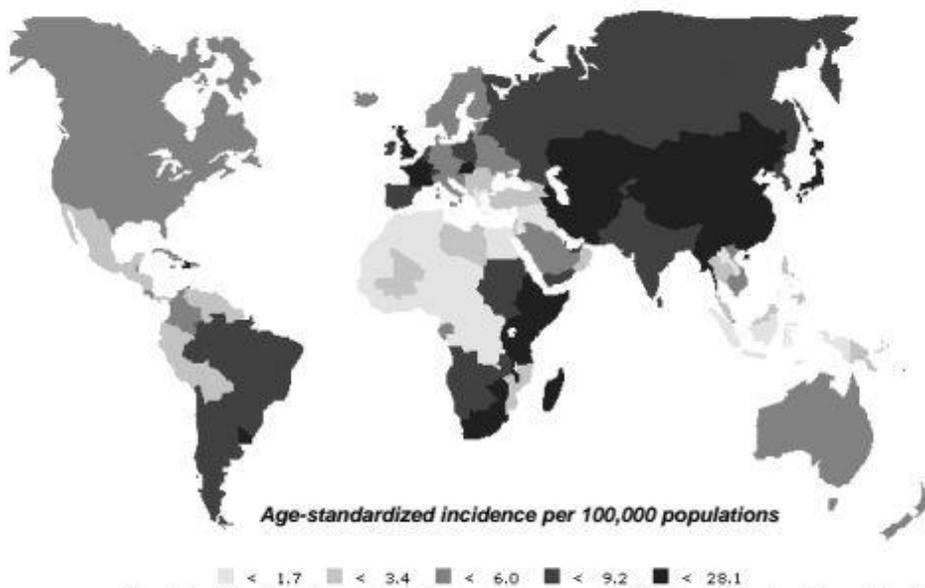


Figure 1. The global burden of esophageal cancer among men. Northern Iran, the Central Asian republic, North-Central China, parts of South America, and Southern and Eastern Africa are the high risk areas (source: Globocan 2002, IARC)

Le type histologique dominant de cancer de l'œsophage dans les régions à haut risque et dans de nombreuses autres régions du monde est le carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESCC), représentant plus de 90% des cas dans la plupart des populations. Bien que l'incidence de l'ESCC ait été presque stable au fil du temps, une nouvelle épidémie est apparue récemment, car de nombreuses

sociétés occidentales ont signalé une tendance à la hausse de l'incidence de l'adénocarcinome de l'œsophage (EAC). L'incidence de l'EAC a augmenté rapidement depuis les années 1970 aux États-Unis et dans plusieurs autres pays développés, en particulier en Amérique du Nord, en Europe, en Australie et en Nouvelle-Zélande (4-9). Le pourcentage d'augmentation par an variait de 2,3 % (Tanzanie) à 8,6 % (Blancs américains). Cependant, l'EAC est encore un cancer rare et un ASR inférieur à 5 pour 100 000 a été signalé dans la plupart des pays. Les taux d'incidence les plus élevés ont été observés en Écosse (environ 10 pour 100 000 années-personnes) et en Angleterre et au Pays de Galles (7 pour 100 000 années-personnes) (2). L'incidence de l'EAC a dépassé l'ESCC et est devenue le type de cancer de l'œsophage le plus courant chez les hommes blancs américains (Figure 2) ainsi que chez les hommes australiens, écossais et canadien.

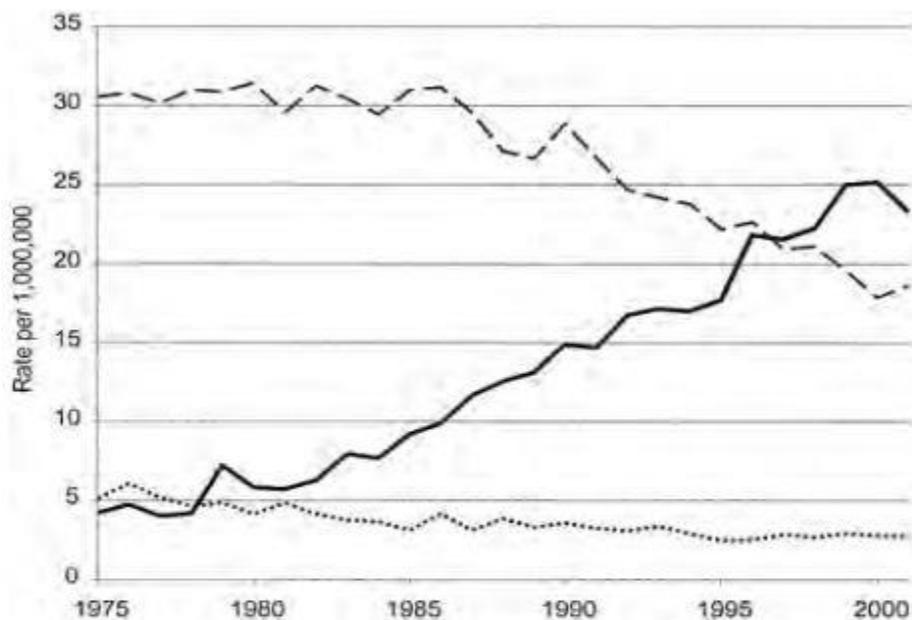


Figure 2. Histology and esophageal cancer incidence (1975–2001). Data from the National Cancer Institute's Surveillance, Epidemiology, and End Results program with age-adjustment using the 2000 U.S. standard population. **Solid black line** = adenocarcinoma; **dashed line** = squamous cell carcinoma; **dotted line** = not otherwise specified. Reprinted from Pohl H et al., *The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence*, *J Nat Cancer Inst* 2005;97(2):142-146, by permission of Oxford University Press.

2.2 Facteurs de risqué

Carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESCC)

Le tabagisme est fortement et de manière dose-dépendante associé au risque d'ESCC. Les expositions professionnelles ont retenu l'attention des chercheurs. Les personnes travaillant avec la vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ou de l'automobile présentaient un risque considérablement plus élevé d'ESCC. De plus, un excès de risque d'ESCC a été signalé chez les ramoneurs, les mineurs, les travailleurs des produits chimiques, les travailleurs en radiologie médicale, ainsi que chez les travailleurs de l'industrie du plastique et des composites, de l'industrie de la production de colorants et de la reliure (2). Des associations positives avec les bouchers (16) et les travailleurs de l'industrie du ciment (17) ont également été signalées. Les expositions professionnelles spécifiques liées à l'ESCC comprennent la poussière métallique, l'amiante, la poussière de silice, les produits de combustion, les solvants organiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP) (2). Un résumé plus approfondi du risque lié à l'usage du tabac est fourni à la section 2.3.3.

La consommation d'alcool est un autre facteur de risque important pour l'ESCC avec une tendance linéaire de risque de dose établie. Bien que la consommation d'alcool soit un facteur de risque indépendant d'ESCC, l'effet combiné de la consommation de tabac et d'alcool semble augmenter le risque de manière plus que multiplicative dans la plupart des populations. Le risque chez les plus gros consommateurs d'alcool et de tabac est généralement 20 à 50 fois plus élevé que chez les non-consommateurs des deux (2). En Europe occidentale et en Amérique du Nord, plus de 90 % du risque d'ESCC peut être attribué à la consommation d'alcool et de tabac. La relation entre les facteurs alimentaires et l'ESCC a été mise au point parce que le tabagisme, la consommation d'alcool et les facteurs

généétiques ne sont pas fortement liés au cancer de l'œsophage dans la zone asiatique à haut risque, où l'ESCC est le type histologique dominant et le statut socio-économique faible, l'absence de variation dans diète, faible consommation de fruits et légumes ont été des attributs typiques. Dans l'ensemble, les associations de groupes d'aliments autres que les fruits et légumes avec l'ESCC sont incohérentes. La consommation d'acides gras poly- ou monoinsaturés s'est avérée à plusieurs reprises être un facteur de protection pour l'ESCC . L'excès local de consommation de beurre dans le nord-ouest de la France, à forte incidence, a suggéré la consommation de beurre comme facteur de risque possible du cancer de l'œsophage , même si, en Afrique du Sud, le beurre et la margarine sont apparus comme des facteurs de protection. Une forte association entre une consommation élevée de légumes marinés, qui contiennent une forte concentration de composés N-nitroso, et le risque d'ESCC est suggérée . Cependant, plusieurs autres études chinoises n'ont pas pu vérifier ce résultat. Dans une revue systématique, l'auteur n'a trouvé aucune preuve convaincante sur la relation entre le risque de cancer de l'œsophage et l'exposition à la nitrosamine, estimée à partir de sources externes (viande transformée, bière, légumes marinés et séchés, poisson fumé, ou viande ainsi que salaison ou poisson ou viande séchés) ou la formation endogène de nitrosamines basée sur l'ingestion de viande rouge contenant de l'hème. Mais la majorité des études examinées ont montré une estimation ponctuelle qui soutenait l'hypothèse de la nitrosamine, en particulier pour la viande transformée. Les céréales, l'apport en fibres et le thé vert étaient inversement associés au risque d'ESCC. Carcinome épidermoïde de l'œsophage (ESCC) L'infection par le virus du papillome humain (VPH), en particulier le VPH de type 16, a été suggérée comme un facteur de risque d'ESCC, bien que les données publiées soient incohérentes. Une association entre l' infection à Helicobacter pylori (H. pylori) et l'atrophie gastrique avec ESCC est suggérée (voir section 2.3.1).

Certaines conditions médicales ont été suggérées comme étant dans les voies causales du cancer de l'œsophage, par exemple Plummer-Vinson, la maladie cœliaque, l'achalasia, la sclérodermie et le tylosis . Le tabagisme est fortement et de manière dose-dépendante associé au risque d'ESCC. Les expositions professionnelles ont retenu l'attention des chercheurs. Les personnes travaillant avec la vulcanisation dans l'industrie du caoutchouc ou de l'automobile présentaient un risque considérablement plus élevé d'ESCC. De plus, un excès de risque d'ESCC a été signalé chez les ramoneurs, les mineurs, les travailleurs des produits chimiques, les travailleurs en radiologie médicale, ainsi que chez les travailleurs de l'industrie du plastique et des composites, de l'industrie de la production de colorants et de la reliure. Des associations positives avec les bouchers et les travailleurs de l'industrie du ciment ont également été signalées. Les expositions professionnelles spécifiques liées à l'ESCC comprennent la poussière métallique, l'amiante, la poussière de silice, les produits de combustion, les solvants organiques et les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP).

Le sexe masculin a été un facteur de risque dans presque toutes les populations étudiées. Cependant, malgré la prédominance masculine du cancer de l'œsophage, ni l'EAC ni l'ESCC n'étaient perçus comme des cancers hormono-dépendants. Seules deux petites études ont évalué l'effet possible de la parité sur le risque d'ESCC, mais n'ont trouvé aucune association. La consommation d'alcool et de tabac est moins fortement associée au risque d'EAC qu'au risque d'ESCC. Des études publiées suggèrent un risque relatif autour de 2,0 pour le tabagisme et presque aucune association avec la consommation d'alcool. Les schémas d'association entre les facteurs alimentaires et l'EAC sont presque similaires à ceux observés dans l'ESCC; une relation inverse claire entre une consommation élevée de fruits et légumes et le risque d'EAC a été rapportée. Dans une étude américaine,

la consommation de graisses saturées semble être un facteur de risque pour l'EAC, qui a été signalé comme étant également un facteur de risque pour l'ESCC .

Cependant, dans une étude cas-témoins américaine qui incluait les deux types histologiques de cancer de l'œsophage, la consommation de graisses alimentaires était un facteur de risque pour l'EAC, mais pas pour l'ESCC. Une association positive entre le risque EAC et la consommation totale de viande, de viande transformée et de volaille a été observée dans l'étude EPIC. 5 Adénocarcinome de l'œsophage (EAC) En raison de la rareté de l'EAC, seules quelques études ont étudié l'étiologie de ce cancer, principalement publiées à partir de populations occidentales. Le reflux gastro-œsophagien et un indice de masse corporelle (IMC) élevé sont les principaux facteurs de risque de l'EAC. Bien que le reflux et l'IMC élevé puissent être dans la même voie causale, une relation indépendante entre l'EAC et l'IMC élevé après ajustement pour le reflux gastro-œsophagien a été confirmée dans de nombreuses études (2). Concernant la prévalence croissante d'un IMC élevé dans les pays occidentaux ainsi que l'augmentation épidémique de l'incidence de l'EAC, ce lien IMC-EAC semble plausible. Le symptôme de reflux gastro-œsophagien s'est avéré être le facteur de risque indépendant le plus important pour l'EAC. Les personnes présentant les symptômes les plus graves et les plus anciens présentaient un risque 40 fois plus élevé que les personnes ne présentant aucun symptôme de reflux (20). L'œsophage de Barrett, une métaplasie des cellules cylindriques qui remplace l'épithélium épidermoïde normal de l'œsophage distal, a été fortement associé au risque d'EAC. Il survient le plus souvent dans le cadre d'un reflux gastro-œsophagien chronique et en raison du lien étroit avec l'EAC (risque accru de 50 à 100 fois), l'œsophage de Barrett est étiqueté comme une lésion précancéreuse au lieu d'un facteur de risqué.

Une incidence de 6 fois ou plus élevée de CAE chez les hommes par rapport aux femmes a été signalée à plusieurs reprises dans presque toutes les populations étudiées. Bien qu'il ait été émis l'hypothèse que les œstrogènes pourraient protéger contre ce cancer, sur la base des données disponibles, ni l'exposition aux œstrogènes exogènes ni les facteurs de reproduction ne sont associés au risque d'EAC. L'allaitement maternel était associé à une réduction de 60% du risque de CAE chez les femmes écossaises. Malgré un risque énigmatique plus élevé de CAE chez les hommes par rapport aux femmes, la prévalence de l'IMC élevé et du reflux gastro-œsophagien ainsi que de l'œsophage de Barrett est presque similaire chez les deux sexes, voire plus fréquente chez les femmes.

2.3 Facteurs de risque étudiés dans cette mémoire

2.3.1 Infection à *Helicobacter pylori* (*H. pylori*)

Robin Warren et Barry Marshall ont reçu le prix Nobel de 2005 en raison de leur découverte de *H. pylori*, une réalisation importante en médecine, qui a révolutionné le traitement de l'ulcère peptique. *H. pylori*, désigné cancérogène humain de classe I par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC), joue un rôle central dans l'étiologie de l'ulcère peptique. Quatre-vingt-dix pour cent des patients atteints d'ulcère duodéal et 70 à 90% de ceux atteints d'ulcère gastrique hébergent *H. pylori* dans leur estomac. L'ulcère duodéal est associé à la colonisation de *H. pylori* et à une gastrite dans l'antrum. Une libération plus élevée de gastrine chez ces patients entraîne une augmentation de la sécrétion d'acide en stimulant la muqueuse saine du corps. L'ulcère gastrique est, en revanche, lié à une infection de la muqueuse corporelle sécrétant de l'acide (pangastrite ou gastrite prédominante) qui évolue vers une atrophie gastrique et une hypochlorhydrie par disparition des cellules pariétales (Figure 3).

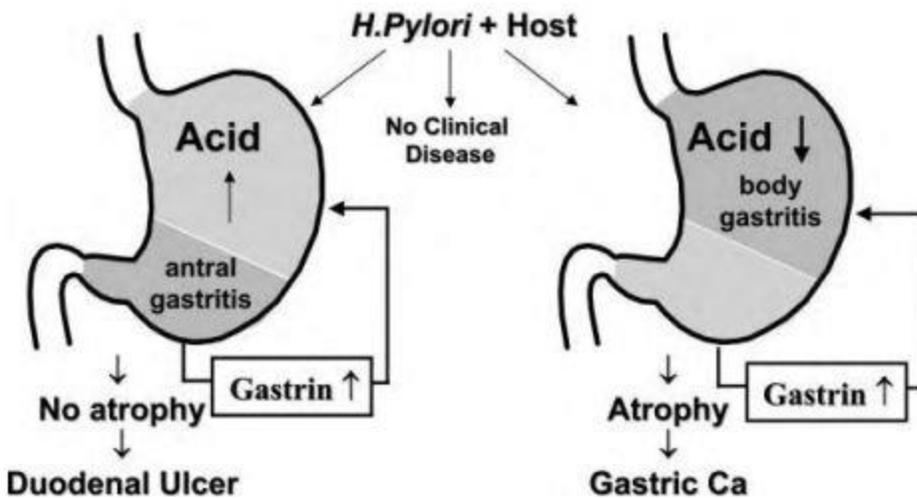


Figure 3. The relationship between the pattern of gastritis induced by *H. pylori* infection and subsequent gastroduodenal disease. Reprinted from Gillen D., McColl KE *Gastroduodenal Disease, Helicobacter pylori, and Genetic Polymorphisms. Clin Gastroenterol Hepatol.* 2005;3(12):1180-6. by permission of Elsevier

Plusieurs études épidémiologiques ont montré une association positive entre l'infection à *H. pylori* et le risque de cancer de l'estomac (34). De plus, l'infection à *H. pylori* a également été impliquée dans des maladies en dehors de l'estomac, notamment l'EAC et l'ESCC. L'infection à *H. pylori* pourrait induire une gastrite atrophique, entraînant une prolifération bactérienne qui, à son tour, peut augmenter la production intragastrique de nitrosamine, connue pour être un facteur de risque d'ESCC. Cette hypothèse a été étayée par une étude cas-témoin basée sur la Tanzanienne.

Sur la base d'une concordance séculaire intrigante de l'augmentation de l'incidence de l'EAC et d'une diminution évidente de la prévalence de l'infection à *H. pylori* (et de la baisse des maladies liées à *H. pylori* telles que l'ulcère duodéal et l'ulcère gastrique), il a été proposé que ces deux tendances soient lien de causalité. De plus, il existe de solides preuves épidémiologiques que *H. pylori* l'infection est associée à un risque réduit d'EAC. On a émis l'hypothèse que l'effet protecteur de *H. pylori* était associé à une atrophie gastrique et à une hypochlorhydrie chez ces patients,

entraînant un reflux acide plus faible, le facteur de risque le plus important pour l'EAC.

Cependant, l'association inverse entre l' infection à *H. pylori* et le risque d'EAC était apparemment indépendante de la présence ou de l'absence d'atrophie gastrique significative.

2.3.2 Achalasie

L'achalasie est caractérisée par un apéristaltisme et une incapacité du sphincter inférieur de l'œsophage (LES) à se détendre lors de la déglutition. Sur le plan histologique, il est reconnu depuis longtemps que le syndrome clinique de l'achalasie survient avec une perte de cellules ganglionnaires dans le plexus intermyentérique (Auerbach). L'apparition et la progression des symptômes de l'achalasie sont insidieuses, datant souvent de plusieurs années à partir du moment de la présentation.

De plus, les symptômes cliniques ne sont pas fiables dans le diagnostic, étant faiblement corrélés à la gravité de la maladie. Par conséquent, le diagnostic dépend des résultats radiographiques, histologiques et manométriques en combinaison avec des signes et symptômes cliniques. Chez ces patients, la déglutition barytée présente une sténose lisse et effilée de l'œsophage distal (rétrécissement du bec d'oiseau) avec un degré variable de dilatation proximale (Figure 4). Par conséquent, l'œsophage peut se dilater et se remplir de débris alimentaires et de liquide.

La relation entre l'achalasie et le cancer de l'œsophage a été rapportée pour la première fois par Fagge en 1872. Une association entre l'achalasie et le cancer de l'œsophage a été rapportée à plusieurs reprises depuis lors (43, 45-48). Cependant, la plupart des preuves proviennent de rapports de cas et de petites séries avec un

échantillon de petite taille ou un suivi court. Le développement d'un cancer de l'œsophage chez les patients atteints d'achalasia n'est probablement pas une conséquence directe de la détérioration neuronale, et l'exposition prolongée des muqueuses à des substances nocives est une explication plus probable. La rétention de nourriture, la croissance bactérienne accrue et l'œsophagite augmentent la sensibilité aux agents cancérogènes dans l'achalasia. Plusieurs anomalies épithéliales, par exemple l'œsophagite lymphatique, l'hyperplasie squameuse diffuse et la dysplasie de haut grade, ont été notées à plusieurs reprises chez les patients atteints d'achalasia (49). De plus, l'évaluation des échantillons d'œsophagectomie de patients atteints d'achalasia en phase terminale a démontré que l'hyperplasie squameuse, l'augmentation du nombre de cellules CD3 + et l'immunoréactivité p53 - certaines des étapes moléculaires à l'origine de la séquence mutationnelle de la muqueuse normale à l'ESCC - sont également courantes chez l'achalasia. malades. Alors que le lien entre l'achalasia et l'ESCC semble bien établi, la base de l'élévation du risque vis-à-vis de l'œsophage de Barrett et de l'EAC repose uniquement sur des rapports de cas et de petites séries de cas, et une relation causale a été mise en doute.

Etant donné que l'aberration fonctionnelle centrale de l'achalasia est un spasme du LES, le reflux gastro-œsophagien - le principal facteur de risque de l'œsophage de Barrett et de l'EAC - devrait être rare. Cependant, les brûlures d'estomac et le reflux acide chez ces patients sont assez fréquents et il existe une variation de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage chez les patients atteints d'achalasia; les patients présentant des symptômes de brûlures d'estomac avaient une pression plus faible par rapport à ceux sans symptômes de reflux

Sur la base des mécanismes proposés de développement du cancer dans un œsophage dilaté, beaucoup ont suggéré une mesure préventive chez les patients

achalasia par un traitement précoce de la stase par dilatation pneumatique ou chirurgie. Bien que les procédures couramment utilisées comme la paralysie chimique du LES avec injection de toxine botulique et la dilatation avec un ballon gonflable offrent un bon soulagement à court terme, la myotomie chirurgicale du sphincter gastro-œsophagien est nécessaire pour des résultats à long terme. La question de savoir si la chirurgie entraîne une quelconque protection contre le cancer de l'œsophage reste discutable. D'autre part, il a été question de savoir si le reflux iatrogène après la chirurgie augmente le risque d'œsophage de Barrett et d'EAC.

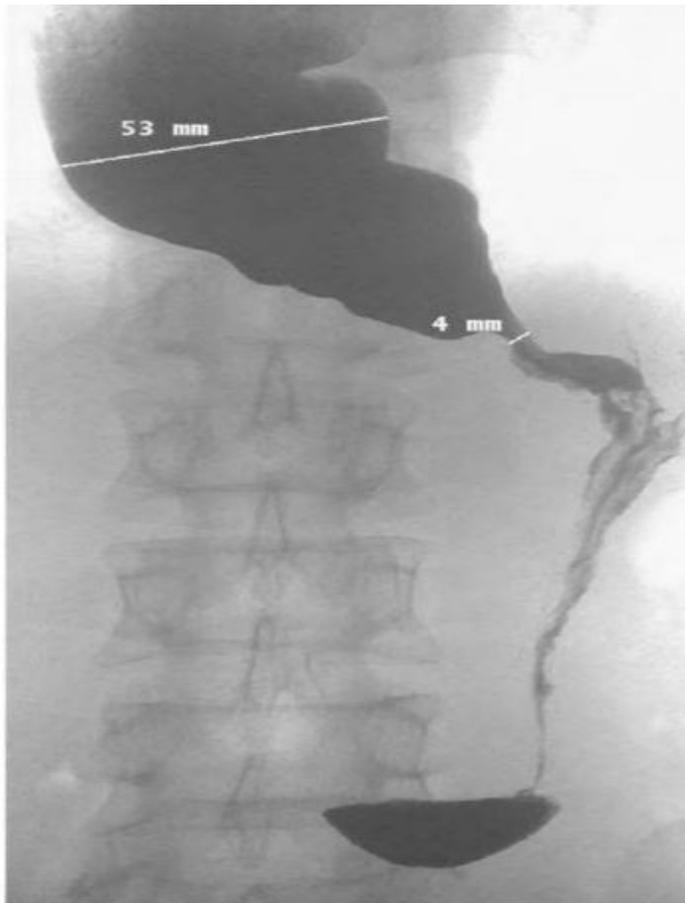


Figure 4. Étude de déglutition en contraste, un corps œsophagien dilaté à 53 mm et une jonction gastro-œsophagienne serrée de 4 mm. Ce sont des résultats classiques chez un patient atteint d'achalasia. Réimprimé de St Peter SD, Swain JM. *Achalasia: un examen complet. Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2003;13:227-40. Avec l'autorisation d'Elsevier.

Cependant, en raison de la rareté de l'achalasia et de l'EAC, aucune étude épidémiologique n'a évalué cette question

Le problème de la détection du cancer de l'œsophage chez les patients atteints d'achalasia est que l'œsophage dilaté compense facilement l'obstruction partielle par le cancer de l'œsophage. De plus, les symptômes du cancer de l'œsophage - dysphagie et perte de poids - sont associés à l'achalasia et ces patients sont adaptés à de tels symptômes. Par conséquent, le cancer est diagnostiqué à un stade très avancé et le pronostic du cancer chez les patients atteints d'achalasia est considéré comme médiocre

Cependant, certaines institutions qui ont mis en place un programme d'endoscopie de surveillance - du moins pour les personnes atteintes d'une maladie de longue date - ont signalé un pronostic similaire pour l'achalasia-cancer par rapport au cancer de l'œsophage sans achalasia (48). La nécessité d'une surveillance endoscopique chez les patients atteints d'achalasia a été suggérée par certains chercheurs.

Un tel programme de surveillance a été sapé en raison de son rapport coût-efficacité et de sa sécurité.

Il existe également des propositions conservatrices sur l'utilisation de la cytologie au pinceau, le suivi d'un groupe sélectionné souffrant d'achalasia sévère et de longue date ou l'extension des intervalles de dépistage à deux ou trois ans.

2.4 Épidémiologie génétique et moléculaire

On pense qu'une étiologie multifactorielle et un réseau de causalité sont impliqués, y compris l'environnement endogène et exogène, les modulateurs génétiques et épigénétiques, ainsi que l'interaction gène-environnement. L'altération de trois types de gènes - les oncogènes, les gènes suppresseurs de tumeurs et les gènes de stabilité - est responsable de la tumorigenèse. Heureusement, il existe de multiples garanties pour protéger les cellules humaines contre les effets potentiellement mortels des mutations des gènes cancéreux. Par conséquent, le cancer se développe si seulement plusieurs gènes sont mutés, ce qui indique que la mutation contribue au cancer au lieu de le causer .

Événement somatique

Des études sur les mutations somatiques pourraient fournir des informations précieuses sur le schéma de progression du cancer et pourraient conduire à l'identification de marqueurs critiques pour le diagnostic précoce et la prévention. Des cascades de mutations somatiques initient le processus néoplasique avec des mutations dans un oncogène ou un gène suppresseur de tumeur conduisant à une expansion clonale.

Des mutations somatiques ultérieures provoquent une expansion clonale et une progression tumorale supplémentaires. Dans l'ESCC, des mutations du gène P53 , une dérégulation du contrôle du cycle cellulaire dans G1 par une perturbation de la voie kinas-Rb dépendante de la cycline cellulaire ainsi qu'une altération des oncogènes avec une dérégulation de la transduction du signal qui s'ensuit ont été systématiquement observées, quelle que soit l'origine du patient et l'étiologie suspectée. facteurs. Mutation de le gène P53 suggéré comme événement précoce

dans l'ESCC car les altérations de P53 sont fréquemment observées dans les lésions précurseurs de l'œsophage.

Un processus par étapes de la séquence métaplasie-dyplasie-carcinome est suggéré pour le développement de l'EAC . En raison de l'œsophage de Barrett en tant que condition intermédiaire, l'EAC est un bon modèle pour étudier la progression du cancer de la cellule normale à l'étape intermédiaire (de Barrett), puis au cancer. La mutation de P53 joue un rôle majeur dans la carcinogenèse de l'EAC qui est observée dans la maladie de Barrett et avec une prévalence allant jusqu'à 90 % dans l'EAC). CDKN2A et l'augmentation de l'expression de la cycline D1 sont d'autres aberrations courantes des gènes du cycle cellulaire observées dans l'EAC et également dans l'œsophage de Barrett.

Mutation germinale

Les mutations germinales des gènes du cancer entraînent une prédisposition au cancer au lieu de provoquer le cancer en soi. Les personnes atteintes de ces mutations ont une « longueur d'avance » sur le processus néoplasique et elles portent ces causes constitutives du cancer dans chacune de leurs cellules. Dans l'approche classique, les études génétiques fourniraient un soutien prometteur s'il existe des preuves de l'effet génétique par l'héritabilité et l'agrégation familiale de la maladie d'intérêt.

Bien que l'agrégation familiale des ESCC ait été démontrée à partir de différentes études dans les régions à haut risque , il n'y a aucune preuve en faveur de l'héritabilité de l'EAC. Cependant, une agrégation familiale de reflux gastro-oesophagien qui est un facteur de risque établi pour ce cancer a été rapportée . Une composante génétique a également été détectée pour le reflux gastro-oesophagien dans une étude sur des jumeaux (93). Plusieurs gènes candidats ont été évalués en

association avec le cancer de l'œsophage, principalement sélectionnés sur la base de compréhension biologique des mécanismes moléculaires impliqués. L'examen de la vaste littérature sur les associations entre différents polymorphismes génétiques et le risque de cancer de l'œsophage dépasse la portée de ce résumé. En rapport avec ce travail, les études publiées sur les associations entre les polymorphismes de la glutathione S-transférase (GSTT1 , GSTM1 et GSTP1) et le cancer de l'œsophage sont passées en revue.

PARTIE PRATIQUE

3 Objectifs de cette memoire

L'objectif général de cette memoire était d'examiner le risque de carcinome épidermoïde et d'adénocarcinome de l'œsophage en relation avec les conditions médicales (achalasie et ulcères gastroduodénaux) et les facteurs liés au tabac. Il visait spécifiquement :

- I. Déterminer le risque d'ESCC et d'EAC en relation avec les ulcères duodénaux et gastriques, deux maladies liées à *H. pylori* mais diverses dans le schéma de sécrétion d'acide gastrique.

- II. Éluclider le risque d'ESCC et d'EAC chez les patients atteints d'achalasie et également examiner si le relâchement de la pression du sphincter inférieur de l'œsophage par myotomie œsogastrique modifie le risque de cancer de l'œsophage chez ces patients.

4 Sujets et methods

4.1 Sujets

La longue tradition de collecte d'informations sur la santé et les conditions sociales de la population fournit une excellente base pour surveiller les maladies et les problèmes sociaux en Tanzanie. Statistics Tanzanie tient les registres de la population et le Centre d'épidémiologie (EPC) du Conseil national tanzanien de la

santé et de la protection sociale est responsable de la collecte et de la maintenance des registres épidémiologiques à jour et de haute qualité.

Nous avons utilisé les données du registre tanzanien des patients hospitalisés pour établir des cohortes de patients hospitalisés pour ulcère peptique et achalasie (études I et II).. Les numéros d'enregistrement nationaux (NRN), identifiants personnels uniques attribués à tous les résidents en Tanzanie, nous ont permis d'effectuer des couplages d'enregistrements sans ambiguïté des cohortes définies avec les registres de la population totale, du cancer, de la migration et des causes de décès pour suivre les membres de la cohorte dans les études I et II. Enfin, le matériel de l'étude Tanzanienne sur le cancer de l'œsophage et du cardia (TECC) a été utilisé dans l'étude IV. Après une brève description des sources de données individuelles, les méthodes spécifiques à l'étude seront discutées.

4.1.1 Registre tanzanien des sorties d'hôpital (patients hospitalisés) (études I et II)

Le registre tanzanien des patients hospitalisés a été créé par le Conseil national de la santé et de la protection sociale en Tanzanie en 1997 pour documenter les sorties d'hôpital individuelles. La couverture du registreTanzanie des patients hospitalisés était de 60% de la population tanzanien en 1999, 85% en 2013 et 100% depuis 2017 et au-delà. Chaque dossier patient contient :

1. Le numéro d'enregistrement national (NRN) unique du patient
2. La date d'admission et de sortie de l'hôpital
3. Un diagnostic principal de sortie et jusqu'à sept diagnostics différentiels codés selon la Classification internationale des maladies (CIM7, CIM8, CIM9 et CIM10)

4. Procédures chirurgicales codées selon la classification Tanzanienne des opérations et des procédures majeures jusqu'en 1996 et la classification des procédures chirurgicales du comité médico-statistique nordique (NOMESCO) par la suite.

Étant donné qu'il n'y a presque pas de soins institutionnels privés disponibles en Tanzanie et que les personnes sont tenues de se faire soigner dans un hôpital de leur comté de résidence, les études basées sur ce registre peuvent être considérées comme basées sur la population. À l'aide des codes de la Classification internationale des maladies (CIM) du registre des patients hospitalisés, nous avons identifié des cohortes de patients hospitalisés pour un ulcère duodénal (CIM-7:541, CIM-8 et CIM-9:532, et CIM-10:K26), (ICD-7:540, ICD-8 et ICD-9:531, et ICD-10:K25), toutes deux réservées aux patients non opérés, ainsi que la cohorte de patients hospitalisés pour achalasie (ICD7:530,01 , ICD8 : 509,01 ICD9 : 530A et ICD10 : K22.0) entre 1997 et 2019.

4.1.2 Suivi (Etude I et II)

Les numéros d'enregistrement nationaux (NRN), identifiants personnels uniques attribués à tous les résidents en Tanzanie, ont permis un suivi grâce à des liens avec des registres nationaux et essentiellement complets du cancer, des causes de décès, ainsi qu'avec des registres de la population totale et de la migration. Ces registres ont permis un suivi complet des membres de la cohorte depuis l'entrée

dans la cohorte jusqu'à la date de l'émigration, du décès ou du diagnostic de cancer, selon la première éventualité (études I-III). Si un NRN ne pouvait être trouvé dans aucun des trois derniers registres, il était considéré comme erroné et l'enregistrement était exclu.

Le register tanzanien du cancer

Le registre tanzanie du cancer a été fondé en 1988 et serait complet à plus de 98 % . Il existe six registres régionaux associés aux centres oncologiques dans chaque région médicale de Taanzanie où l'enregistrement, le codage et le bilan de santé majeur sont effectués. La régionalisation implique un contact étroit entre le registre et le médecin déclarant, ce qui simplifie la tâche de correction et de contrôle du matériel. Les tumeurs malignes sont codées selon la 7^e révision de la Classification internationale des maladies (CIM7) depuis le début (1958) et au-delà. Dans cette thèse, le registre tanzanie du cancer a été utilisé pour identifier les patients qui ont développé un cancer de l'œsophage au cours du suivi. Le code ICD7 150(cancer de l'œsophage) a ensuite été subdivisé en EAC (code 096) et ESCC (code 146) à l'aide des codes d'histologie WHO/HS/CANC/24.1

4.2 Analyses statistiques

Dans l'analyse de survie (analyse du temps jusqu'à l'événement), le temps écoulé entre l'exposition d'intérêt et le résultat est comparé entre le groupe exposé et le groupe non exposé. Le suivi des membres de la cohorte jusqu'à leur sortie de la cohorte (censure) est un concept très important dans l'analyse de cohorte. La censure peut se produire pour plusieurs raisons, notamment la perte de suivi en raison de l'émigration, le décès avant le résultat d'intérêt, etc. En raison du numéro

d'enregistrement national (NRN), un lien sans ambiguïté entre les registres du cancer, des décès et des migrations garantit un suivi complet -up des cohortes en Tanzanie.

En épidémiologie du cancer, le cancer peut survenir chez des patients qui ont souffert d'un autre cancer dans le passé, mais qui ont survécu grâce à un traitement approprié. Ces patients reçoivent généralement divers traitements, notamment la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie. Ces patients changeront très probablement leur mode de vie. Par conséquent, le deuxième cancer peut provenir d'un contexte différent de facteurs de risque. Un autodépistage peut avoir lieu parce que ces patients, qui ont déjà présenté des symptômes de cancer dans le passé, sont plus susceptibles de consulter le système de santé pour tout symptôme suspect. Par conséquent, les premiers cas de cancer primaire ont été étudiés et le suivi s'est terminé lors de l'apparition de tout diagnostic de cancer au cours de la période d'étude. De même, tous les individus ayant des antécédents de diagnostic de cancer avant leur entrée dans la cohorte ont été exclus.

4.2.1 Étude I et II : taux d'incidence standardisé (SIR)

Le rapport d'incidence standardisé (SIR) est la statistique la plus simple lorsque les données représentent l'incidence dans un seul groupe d'étude. C'est une méthode courante en épidémiologie professionnelle et environnementale où l'excès de morbidité et de mortalité est mesuré sur un seul lieu de travail. Dans de telles études, le nombre observé de résultats est comparé au nombre attendu dérivé d'une grande population de référence, par exemple les statistiques de l'état civil de l'état ou du pays. Cette méthode a été décrite en détail dans manuels d'épidémiologie standard. En Tanzanie, des cohortes de patients atteints de différentes maladies

peuvent être identifiées à partir du registre tanzanien des patients hospitalisés. Ces cohortes représentent généralement des groupes de personnes fortement exposées à des expositions spécifiques parmi lesquelles l'étude du risque de cancer (ou d'autres résultats) fournit des informations importantes sur l'étiologie de la maladie. De plus, les RRN uniques permettent de relier les cohortes définies au registre du cancer, des causes de décès et de la migration pour un suivi complet et une estimation du risque de cancer. Par conséquent, il est possible d'estimer les SIR et de comparer l'incidence du cancer dans les cohortes définies et de la comparer aux taux d'incidence correspondants dans la population générale tanzanienne.

La méthode SIR a été utilisée pour estimer le risque de cancer de l'œsophage parmi des cohortes de patients hospitalisés pour ulcère peptique (étude I) et achalasie (étude II). En raison d'une longue durée de suivi, trois échelles de temps ont été prises en compte dans ces études, par exemple l'âge atteint, la période calendaire et le temps écoulé depuis l'entrée dans la cohorte. Afin de tenir compte des changements dans les échelles de temps, celles-ci ont ensuite été divisées en tranches de temps plus courtes et les taux d'incidence ont été estimés pour chaque tranche de temps spécifique séparément. La figure 5, connue sous le nom de lexis diagram, illustre la contribution schématique de quelques patients de notre cohorte d'achalasie sur différentes tranches horaires. Nous avons utilisé une macro SAS pour estimer les années-personnes selon la méthode recommandée par Clayton D. et Macaluso M. Afin d'estimer les SIR, les taux d'incidence observés selon l'âge, le sexe et le calendrier ont été comparés aux taux correspondants (taux attendus) dérivés de la population générale tanzanienne comme taux de référence. Afin de calculer les taux d'incidence à la fois dans les cohortes d'étude et dans la population de référence, les seconds cancers primitifs et les cancers découverts fortuitement, en premier à l'autopsie, ont été exclus.

Les intervalles de confiance (IC) des SIR ont été calculés en supposant que le nombre d'événements observés suivait une distribution de Poisson (141). Nous avons en outre stratifié les risques de cancer en fonction du temps écoulé depuis l'entrée dans la cohorte (index d'hospitalisation pour ulcère peptique ou achalasie). Dans la cohorte d'achalasie (étude I), une stratification supplémentaire a divisé la cohorte en patients opérés et non opérés. Les patients opérés ont contribué en années-personnes jusqu'au jour de l'opération et, par la suite, ont été transférés dans cette dernière sous-cohorte. Il convient de noter que la comparaison directe entre les SIR n'est pas entièrement significative car ils sont standardisés différemment. Une régression de Poisson ou de Cox (la modélisation dépendante du temps, le cas échéant) peut comparer les risques entre les deux strates ou plus.

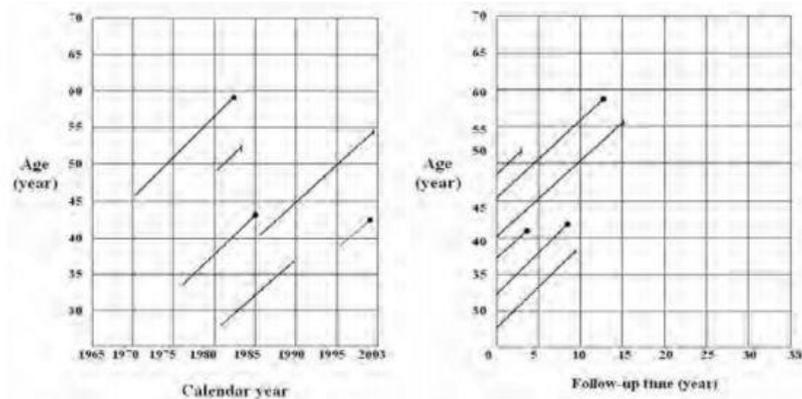


Figure 5. Diagramme de Lexis pour quelques patients de la cohorte achalasie : le diagramme de gauche montre la contribution des années-personnes par âge et période calendaire et le diagramme de droite illustre les mêmes individus par âge et temps depuis leur entrée dans la cohorte.

4.3 Validation et analyses de sensibilité

Dans les études observationnelles, nous essayons généralement de contrôler l'erreur aléatoire et la confusion. Cependant, la confusion contrôlable et l'erreur aléatoire ne représentent parfois qu'une fraction de l'erreur totale, et rarement une source importante d'incertitude. Le biais potentiel dû à une confusion non mesurée, à une mauvaise classification et à un biais de sélection doit être discuté en profondeur dans toutes les études. La plupart des biais peuvent être entièrement

analysés si des données de «validation» supplémentaires sont disponibles, mais ces données sont généralement absentes ou très limitées. La plupart des enquêteurs tentent de les aborder qualitativement dans la discussion de leurs articles. Presque toutes les études épidémiologiques souffrent d'un certain degré d'erreur de mesure connue sous le nom de mauvaise classification. L'impact d'erreurs, même modestes, peut être profond, bien qu'il soit rarement quantifié. Il existe des méthodes simples et sophistiquées pour estimer le degré de biais dû à cette mauvaise classification . Les évaluations quantitatives peuvent fournir des informations précieuses sur l'importance des diverses sources d'erreur. Ils donnent une image plus réaliste de l'incertitude des résultats de l'étude. Dans l'étude II, une étude de validation a été réalisée pour s'assurer de la validité du diagnostic d'achalasia et dans , une analyse de sensibilité a évalué l'impact d'une éventuelle classification erronée du statut tabagique sur l'association observée entre l'utilisation de snus et les troubles gastro-œsophagiens.

5 Résultats

5.1 Étude I

Risque de cancer de l'oesophage chez les patients hospitalisés pour des ulcères gastroduodénaux

Au total, 61 546 patients atteints d'ulcère duodéal et 81 379 patients atteints d'ulcère gastrique ont contribué 524 960 et 576 458 années-personnes après exclusion de la première année de suivi. La durée moyenne correspondante du suivi était de 9,1 et 7,2 ans, respectivement.

Les motifs d'hospitalisation (hémorragie, perforation ou autre) chez les patients atteints d'ulcère duodéal et d'ulcère gastrique étaient assez similaires, bien que les patients atteints d'ulcère gastrique soient plus âgés (en moyenne 66,7 ans) que la cohorte d'ulcères duodénaux (en moyenne 62,1 ans) à l'hospitalisation index. En raison du biais de sélection, le risque d'ESCC était élevé au cours de la première année de suivi pour l'ulcère duodéal (SIR = 2,9, IC à 95% 1,4-5,1) et l'ulcère gastrique (SIR = 3,5, IC à 95% 2,1-5,5) cohortes. Le risque d'EAC était également élevé au cours de la première année de suivi chez les patients atteints d'ulcère duodéal (SIR = 6,8, IC à 95% 3,3-12,5) et d'ulcère gastrique (SIR = 7,8, IC à 95% 4,4-12,8).

Carcinome squameux

Après avoir exclu la première année de suivi, nous avons trouvé un excès de risque significatif à la limite de 30% d'ESCC chez les patients atteints d'ulcère duodéal par rapport à la population tanzanienne générale (SIR = 1,3, IC à 95% 1,0-1,8) (Tableau 5). Nous avons également observé une augmentation significative de 80% du risque relatif d'ESCC (SIR = 1,8, IC à 95% 1,4-2,3) chez les patients souffrant d'ulcère gastrique. L'éradication de *H. pylori*, prescrite depuis les années

1990, pouvant modifier le risque de cancer, les analyses ont ensuite été stratifiées par période calendaire de suivi (avant versus après 1995). Cependant, nous n'avons trouvé aucune différence dans les risques de cancer au cours de ces deux périodes.

Adénocarcinome

Parmi les patients atteints d'ulcère duodéal, 27 cas d'EAC ont entraîné un excès de risque de 70% après la première année de suivi (SIR = 1,7; IC à 95% 1,1-2,5) (Tableau 5). Le risque relatif avait tendance à être plus élevé chez les patients présentant des complications ulcéreuses (SIR = 2,6; IC à 95% 1,5-4,3) par rapport à ceux présentant une maladie non compliquée. Nous n'avons trouvé aucun excès de risque d'EAC chez les patients souffrant d'ulcère gastrique.

Tableau 5. Rapports d'incidence standardisés (SIR) et leurs intervalles de confiance (IC) à 95% pour l'ESCC et l'EAC chez les patients atteints d'ulcère peptique non opéré en Suède (1965-2003) après exclusion de la première année de suivi.

	Carcinome épidermoïde Adénocarcinome Ulcère duodéal							
	Ulcère gastrique				L'ulcère duodéal		Ulcère gastrique	
	Non. Cas	RIS (IC à 95%)	Non. Cas	RIS (IC à 95%)	Non. Cas	RIS (IC à 95%)	Non. Cas	RIS (IC à 95%)
Globalement	44	1,3 (0,1-1,8)		1,8 (1,4-2,3)	27	1,7 (1,1-2,5)	18	1,1 (0,6-1,7)
Temps de suivi depuis l'entrée								
2-10 ans	33	1,6 (1,1-2,2)	48	1,8 (1,3-2,4)	17	1,9 (1,1-3,1)	12	1,1 (0,6-2,0)
11 ans et plus	11	0,9 (0,5-1,6)	22	1,9 (1,2-2,9)	10	1,5 (0,7-2,8)	6	1,0 (0,4-2,2)
P pour tendance	0,01				0,2			0,9
Année civile de suivi								
1965-1994	25	1,2 (0,8-1,8)						
1995-2003	19	1,5 (0,9-2,3)	38	1,6 (1,1-2,2)	13	2,3 (1,2-4,0)	13	0,8 (0,3-1,9)
			32	2,2 (1,5-3,1)	14	(0,8-2,3)	5	1,3 (0,7-2,1)
Complication*								
Oui	30	1,4 (1,0-2,0)	39	1,7 (1,2-2,3)	12	1,2 (0,6-2,1)	11	1,1 (0,6-2,0)
Non	14	1,2 (0,6-2,0)	31	2,1 (1,4-2,9)	15	2,6 (1,5-4,3)	-	1,1 (0,4-2,2)

* Y compris saignement et perforation.

5.2 Étude II

Risque d'adénocarcinome de l'œsophage chez les patients atteints d'achalasia

Un total de 2 896 patients ont été inscrits dans la cohorte de l'étude. Les hommes constituaient 54,3% de la cohorte d'achalasia et l'âge moyen à l'entrée était de 54,4 et 59,6 ans chez les hommes et les femmes, respectivement. La durée moyenne de suivi était de 9,9 ans et 25 766 années-personnes à risque ont été accumulées après exclusion de la première année de suivi. Une myotomie œsogastrique a été réalisée chez 688 patients plus jeunes (âge moyen 42,3 ans), mais avec un suivi plus long (14,9 ans en moyenne) par rapport à la cohorte principale.

En raison du biais de sélection (ou causalité inversée), nous avons trouvé un risque accru de tous les types de cancer (SIR = 3,9, IC à 95% 3,1-4,8) au cours de la première année de suivi, en raison d'un excès de risque considérable de cancer gastro-œsophagien . Le SIR le plus élevé semblait être pour le cancer du cardia (SIR = 171,8, IC à 95% 104,9-265,4) suivi de celui pour l'ESCC (SIR = 49,2, IC à 95% 19,8-101,4) et l'EAC (SIR = 79,7, IC à 95% 21,7- 204.0).

(SIR = 10,5, IC à 95% 7,0-15,9). Les risques excédentaires étaient également évidents pour l'EAC (SIR = 10,4, IC à 95% 3,8-22,6) et l'ESCC (SIR = 11,0, IC à 95% 6,0-18,4). Bien que les femmes aient contribué à 46% du temps-personne observé dans notre cohorte d'achalasia, seuls 9% des cancers de l'œsophage (2 sur 22) sont survenus chez les femmes, les deux EAC. Après exclusion de la première année de suivi, nous avons observé 238 cancers (tout siège) au cours de l'année 2-38, correspondant à un SIR proche de l'unité (SIR=1,1, IC 95% 0,9-1,2) (Tableau 6)

Tableau 6. Rapports d'incidence standardisés (SIR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour le cancer de l'œsophage (ESCC et EAC) dans l'achalasia après exclusion de la première année de suivi, stratifiés selon le sexe et la durée du suivi (Suède, 1965- 2003)

	Nombre de cas	RIS (IC à 95%)
Tous les patients atteints d'achalasia		
Tous les cancers	238	(3,5-25,1)
Tous les cancers de l'œsophage 2 à 9 ans de suivi 10 à 38 ans de suivi	22	16,1 (8,8-26,9)
Mais Femmes	12 20	
Carcinome épidermoïde 2 à 9 ans de suivi 10 à 38 ans de suivi	14 9 5	
Mais Femmes	14 0 6	
Adénocarcinome 2-9 ans de suivi 10-38 ans de suivi	2 4 4 2	10,4 (3,8-22,6) 6,1 (0,7-21,8) 16,3 (4,4-41,8)
Mais Femmes		8,4 (2,3-21,6) 19,8 (2,4-71,6)

Les analyses stratifiées par myotomie chirurgicale ont révélé des risques excédentaires de cancer de l'œsophage chez les patients achalasia non opérés (SIR = 9,1, IC à 95% 5,1-15,0) et opérés (SIR = 16,0, IC à 95% 6,4-33,1) (Tableau 7). Bien que l'excès de risque chez les patients non opérés soit assez stable avant et après 10 ans de suivi, le SIR chez les patients opérés a diminué de 20,4 au cours des 10 premières années de suivi à 12,5 après (IC à 95 % 2,6-16,5). Cependant, ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. Seul 1 des 7 cancers de l'œsophage observés chez les patients opérés était EAC (SIR = 8,0, IC à 95 % 0,2-44,4).

Tableau 7. Rapports d'incidence standardisés (SIR) et intervalles de confiance (IC) à 95% pour le cancer de l'œsophage (ESCC et EAC) et la myotomie chez les patients atteints d'achalasia, après exclusion de la première année de suivi.

Myotomie gastro-oesophagienne	Nombre de cas	RIS (IC à 95%)
Achalasia sans oesophagomyotomie*	15	9,1 (5,1-15,0) 8,0
Année de suivi 2-9	9	(3,7-15,2) 11,6
Année de suivi 10+	6	(4,2-25,2) 16,0
Achalasia avec oesophagomyotomie*	7	(6,4-33,1) 20,4
Année de suivi 2-9	4	(5,6-52,2) 12,5
Année de suivi 10+	3	(2,6-36,5)

Après avoir exclu la première année de suivi et en supposant des examens endoscopiques annuels, nous avons estimé que 658 endoscopies (IC à 95 % 447-1063) seraient nécessaires pour détecter un cancer de l'œsophage chez les hommes. L'estimation correspondante pour les femmes était de 5 975 (IC à 95 % 2 145-49 792).

6 Interprétation des résultats

6.1 Infection à H. pylori et risque de cancer de l'œsophage

L'ulcère duodéal lié à une infection à H. pylori prédominant dans l'antra entraîne une hyperchlorhydrie. L'ulcère gastrique, en revanche, est associé à une distribution plus proximale de l'infection à H. pylori et entraîne une atrophie et une hypochlorhydrie. Une forte association inverse entre la séropositivité à H. pylori, en particulier avec les souches positives pour cagA, et le risque d'EAC était initialement supposée être due à la gastrite atrophique induite par H. pylori, à l'hypochlorhydrie et à la réduction de reflux acide dans l'œsophage, le facteur de risque important pour l'EAC. Cependant, comme une enquête plus approfondie n'a montré aucune association entre l'atrophie gastrique et le risque d'EAC (36, 156), le mécanisme postulé a été contesté.

Si l'infection à H. pylori en soi était responsable de l'association inverse observée avec l'EAC, les patients atteints d'ulcère duodéal et gastrique devraient présenter un risque d'EAC réduit.

Contrairement à cette hypothèse, notre étude (étude I) a révélé un excès de risque de 70 % d'EAC chez les patients atteints d'ulcère duodéal, alors que le risque relatif chez les patients atteints d'ulcère gastrique était proche de l'unité. Il semble que nos résultats chez les patients atteints d'ulcère duodéal et gastrique soient, encore une fois, plus conformes à l'explication originale selon laquelle l'infection à H. pylori protège contre l'EAC via la gastrite atrophique et l'hypoacidité. La muqueuse œsophagienne chez les personnes atteintes d'ulcère duodéal est, en moyenne, plus exposée à l'acide gastrique que celle des personnes en bonne santé (157), alors qu'elle est susceptible d'être moins exposée chez les personnes atteintes d'ulcère gastrique, en raison de la gastrite corporelle et de l'hypoacidité chez ces patients. .

Selon l'ancienne hypothèse d'hypoacidité, les patients souffrant d'ulcère gastrique et ceux qui manifestent une gastrite atrophique devraient être les plus protégés contre l'EAC.

Bien que nous n'ayons pas pu confirmer cette hypothèse dans cette étude, la maladie associée à *H. pylori* la protection peut ne pas être fidèlement reflétée dans la comparaison avec la population générale qui est également infectée par *H. pylori* jusqu'à 60%-70%. L'effet protecteur restant dû à une prévalence d'exposition supérieure de 30% dans la cohorte des ulcères gastriques pourrait avoir été annulé par la confusion due au tabagisme. Une autre explication est que le traitement non chirurgical proposé à ces patients peut modifier la relation inverse *H. pylori* – EAC.

Nos conclusions sur le risque excessif d'ESCC chez les patients atteints d'ulcère gastrique sont conformes aux rapports récents sur les associations positives entre l'infection à *H. pylori* (séropositivité *cagA*) et le risque d'ESCC ainsi que la relation entre l'atrophie gastrique et le risque d'ESCC.

En conclusion, notre étude a suggéré que la forte relation inverse confirmée à plusieurs reprises entre la séropositivité à *H. pylori* et le risque d'EAC ne concerne pas toutes les infections. L'association entre *H. pylori* et le cancer de l'œsophage suit une voie complexe, probablement par des mécanismes liés au schéma de modification de la sécrétion d'acide gastrique. Il semble que le schéma de colonisation gastrique et/ou le tableau clinique conséquences dans l'estomac joue un rôle crucial. Par conséquent, l'effet de *H. pylori*

L'éradication du risque de cancer pourrait être positive, négative ou même nulle selon l'interaction biologique de l'infection avec la fonction de l'estomac (42).

Variation de *H. pylori*

les souches dans différentes populations ainsi que les facteurs génétiques de l'hôte doivent également être pris en compte.

6.2 Achalasie et risque de cancer de l'œsophage

L'œsophage de Barrett, une lésion précurseur vraisemblablement obligatoire dans le développement de l'EAC, se développe généralement après un reflux gastro-œsophagien de longue date. Le SOI hypertensif dans l'achalasie peut réduire la probabilité de reflux, mais la possibilité d'un reflux iatrogène après une œsophagomyotomie a été un sujet de préoccupation parmi les chirurgiens, et une fundoplication prophylactique de routine a été préconisée (161, 162). Dans notre étude, seul 1 patient sur 6 du CAE (17%) provenait du patient opéré, tandis que les patients opérés représentaient 33% du temps-personne total observé dans la cohorte.

Par conséquent, nos résultats ne soutiennent pas le reflux induit chirurgicalement en tant que mécanisme quantitativement important de l'apparition de l'EAC chez les patients atteints d'achalasie.

Le développement de l'EAC dans l'achalasie pourrait être attribué à d'autres mécanismes, notamment:

- a. Le reflux gastro-oesophagien concomitant, existant déjà avant le diagnostic d'achalasie, peut être un mécanisme alternatif. Plusieurs rapports ont suggéré que les troubles de la motilité œsophagienne peuvent évoluer d'un type à l'autre.

- b. Nonobstant le SOI hypertensif dans l'achalasia, une relaxation complète et prolongée du SOI a été démontrée chez la majorité de 11 de ces patients lorsqu'ils ont été surveillés pendant 24 heures . Il a été démontré que des symptômes de reflux existent chez les patients ayant une pression plus faible dans le sphincter. Par conséquent, les patients atteints d'achalasia moins sévère sont plus à risque de reflux gastro-oesophagien et, par conséquent, d'EAC. Cette hypothèse est conforme à nos résultats, car les patients moins graves sont pris en charge avec des procédures plus conservatrices que la chirurgie et le risque de CAE était plus élevé chez les patients non opérés.
- c. Compte tenu de l'importance de la clairance acide dans le développement de l'EAC , on peut émettre l'hypothèse que même un reflux mineur dans un œsophage atteint de dysmotilité augmente le risque d'œsophage de Barrett et d'EAC. d) On a émis l'hypothèse que l'inflammation chronique causée par la fermentation des aliments retenus en acide lactique dans l'œsophage peut entraîner une transformation métaplasique de la muqueuse squameuse en œsophage de Barrett
- d.** Les facteurs adénocarcinogénétiques peuvent agir sans transformation métaplasique (20), provenant vraisemblablement des glandes sous-muqueuses ou d'îlots d'épithélium cylindrique hétérotopique.

En raison d'un œsophage dilaté, les patients atteints d'achalasia sont très sujets au cancer de l'œsophage. La myotomie chirurgicale du sphincter pour supprimer la pression du LES peut modifier le risque d'ESCC. Cependant, cela peut également entraîner un reflux gastro-œsophagien et, par conséquent, augmenter le risque de CAE. Les patients traités chirurgicalement avaient un SIR plus élevé pour le cancer de l'œsophage que les patients non opérés, mais il est raisonnable de supposer que les patients opérés avaient une maladie plus grave et/ou plus ancienne. De plus, la

différence entre les patients opérés et non opérés n'a pas atteint la signification statistique. La stratification par le temps depuis la chirurgie a démontré une tendance à la baisse des SIR avec le temps, contrairement à la tendance à l'augmentation des SIR dans le groupe non opéré. Ainsi, nos données globales nous donnent peu de raisons de soupçonner que la manipulation chirurgicale en soi peut contribuer au développement du cancer chez les patients atteints d'achalasia. Si quoi que ce soit, il semble que l'œsophagomyotomie pourrait quelque peu réduire le risque d'ESCC à long terme

En conclusion, bien que l'évaluation du risque chez les femmes atteintes d'achalasia n'ait pas été concluante en raison du petit nombre, notre étude a fourni des preuves que les hommes atteints d'achalasia courent un risque accru non seulement d'ESCC mais également d'EAC par le biais de mécanismes qui restent à déterminer. Des recherches sur la nature de ces mécanismes peuvent offrir des indices généraux supplémentaires sur l'étiologie de ce cancer en augmentation rapide. Les informations de cette étude peuvent être utilisées pour informer les patients sur le risque de cancer de l'œsophage. Il fournit également des statistiques à utiliser dans le processus de prise de décision pour la surveillance endoscopique. Notre estimation du nombre nécessaire au dépistage a montré que 658 et 5975 sont nécessaires pour détecter un cancer de l'œsophage chez les hommes et les femmes, respectivement. Avec l'augmentation des intervalles de dépistage à 2-3 ans, les nombres estimés diminueraient à 329 et 165 chez les hommes et à 3988 et 1494 chez les femmes. Par conséquent, si une surveillance active de l'achalasia est recommandée, nos données ne plaident en faveur du programme de dépistage que chez les hommes atteints d'achalasia.

7 Conclusions

1. La forte relation inverse confirmée à plusieurs reprises entre *H. pylori* la séropositivité et le risque d'EAC ne concernent pas toutes les infections. L'association de *H. pylori* et du cancer de l'œsophage suit une voie complexe, probablement par des mécanismes liés au schéma de sécrétion d'acide gastrique. Il semble que la colonisation par *H. pylori* et/ou ses conséquences cliniques au niveau de l'estomac jouent un rôle crucial
2. Les hommes atteints d'achalasia courent un risque accru non seulement d'ESCC mais aussi d'EAC. Nous avons trouvé peu de raisons de soupçonner que la manipulation chirurgicale en soi puisse contribuer au développement du cancer chez les patients atteints d'achalasia. Au contraire, il semble que l'œsophagomyotomie pourrait quelque peu réduire le risque à long terme d'ESCC.
3. Le tabagisme augmente le risque à la fois d'ESCC et d'EAC. Il existe une association positive entre la consommation de snus et le risque d'ESCC. Bien qu'une certaine incertitude demeure concernant la causalité et la force de l'association ainsi que la généralisabilité à d'autres populations que les hommes tanzanien, nous concluons que le snus scandinave ne peut pas être considéré comme une alternative plus sûre au tabagisme et ne doit pas être marqué comme un moyen de réduction des risques. jusqu'à ce que des preuves solides soient en mesure de réfuter sa cancérogénicité.

Résumé

En raison du peu de progrès dans le pronostic et la survie des patients atteints de cancer de l'œsophage, le diagnostic précoce et la prévention ont été prioritaires. La consommation d'alcool et le tabagisme sont les principaux facteurs de risque du carcinome épidermoïde, et un indice de masse corporelle élevé et un reflux gastro-œsophagien sont fortement liés à l'adénocarcinome de l'œsophage. Cependant, les mécanismes sous-jacents des associations observées entre ces facteurs de risque et le cancer de l'œsophage ne sont pas entièrement compris. Cette thèse visait à mieux comprendre l'étiologie de ce cancer à travers une série d'études épidémiologiques.

Une relation inverse entre l'infection à *H. pylori* et le risque d'adénocarcinome de l'œsophage, et un lien positif avec le risque de carcinome épidermoïde est suggéré. Nous avons identifié des cohortes rétrospectives de patients hospitalisés pour des ulcères gastriques et duodénaux - tous deux fortement liés à l'infection à *H. pylori* - entre 1997 et 2019 via le registre Tanzanien des patients hospitalisés. Nous avons trouvé un excès de risque de 70% d'adénocarcinome de l'œsophage chez les patients atteints d'ulcère duodéal (SIR = 1,7 IC à 95% 1,1-2,5) par rapport à la population tanzaniennes générale. Ce résultat était plausible car l'ulcère duodéal est associé à une hyperacidité et à un reflux gastro-oesophagien, un facteur de risque important d'adénocarcinome de l'oesophage. Cependant, cela n'était pas cohérent avec la relation inverse rapportée entre *H. pylori* et l'adénocarcinome de l'œsophage. D'autre part, les patients souffrant d'ulcère gastrique présentaient un risque 80% plus élevé de carcinome épidermoïde (SIR = 1,8 IC à 95% 1,4-2,3), soutenant l'hypothèse postulée selon laquelle la prolifération bactérienne dans un estomac atrophique peut conduire à

la génération de N-nitroso composés, un facteur de risque suspecté pour le carcinome épidermoïde de l'œsophage.

Dans une vaste étude de cohorte menée auprès de patients atteints d'achalasia, nous avons trouvé une forte association entre l'achalasia et le risque de cancer de l'œsophage (SIR = 10,5 IC à 95% 7,0-15,9). L'excès de risque était évident pour l'adénocarcinome et le carcinome épidermoïde, en particulier chez les hommes. Nous avons également constaté que le risque de cancer de l'œsophage était élevé chez les patients atteints d'achalasia opérés et non opérés. Cependant, il y avait des indications que le risque de carcinome épidermoïde pourrait diminuer chez les patients subissant une myotomie œsogastrique. Cette étude a montré que la chirurgie de l'achalasia n'augmente pas le risque d'adénocarcinome de l'œsophage.

English Summary

Due to little progress in prognosis and survival of patients with esophageal cancer, early diagnosis and prevention have been prioritized. Alcohol consumption and smoking are major risk factors for squamous cell carcinoma, and high body mass index and gastroesophageal reflux are strongly linked to esophageal adenocarcinoma. However, the mechanisms underlying the observed associations between these risk factors and esophageal cancer are not fully understood. This thesis aimed to better understand the etiology of this cancer through a series of epidemiological studies.

An inverse relationship between *H. pylori* infection and the risk of esophageal adenocarcinoma, and a positive link with the risk of squamous cell carcinoma is suggested. We identified retrospective cohorts of patients hospitalized for gastric and duodenal ulcers – both strongly linked to *H. pylori* infection – between 1997 and 2019 via the Tanzanian Inpatient Registry. We found a 70% excess risk of esophageal adenocarcinoma in patients with duodenal ulcer (SIR=1.7 95% CI 1.1-2.5) compared to the general Tanzanian population. This result was plausible because duodenal ulcer is associated with hyperacidity and gastroesophageal reflux, an important risk factor for esophageal adenocarcinoma. However, this was not consistent with the reported inverse relationship between *H. pylori* and esophageal adenocarcinoma. On the other hand, patients with gastric ulcer had an 80% higher risk of squamous cell carcinoma (SIR=1.8 95% CI 1.4-2.3), supporting the postulated hypothesis that proliferation Bacterial in an atrophic stomach can lead to the generation of N-nitroso compounds, a suspected risk factor for esophageal squamous cell carcinoma.

In a large cohort study of patients with achalasia, we found a strong association between achalasia and the risk of esophageal cancer (SIR=10.5, 95% CI 7.0-15, 9). The excess risk was evident for adenocarcinoma and squamous cell carcinoma, particularly in men. We also found that the risk of esophageal cancer was elevated in operated and non-operated patients with achalasia. However, there were indications that the risk of squamous cell carcinoma might decrease in patients undergoing esophagogastric myotomy. This study showed that surgery for achalasia does not increase the risk of esophageal adenocarcinoma.

REFERENCES

01. **Tanzanien bureau de stastitiques medicaux**

02. Chen H, Tucker KL, Graubard BI, et al. Apports nutritionnels et adénocarcinome de l'oesophage et de l'estomac distal. *Nutr Cancer* 2002;42(1):33-40.

03. Lagergren J, Bergstrom R, Lindgren A, Nyren O. Reflux gastro-œsophagien symptomatique comme facteur de risque d'adénocarcinome de l'œsophage.

04. Launoy G, Milan C, Day NE, Pienkowski MP, Gignoux M, Faivre J. Alimentation et cancer épidermoïde de l'œsophage : une étude cas-témoin multicentrique française.

05. Van Rensburg SJ, Bradshaw ES, Bradshaw D, Rose EF. Cancer de l'œsophage chez les hommes zoulous, Afrique du Sud

06. Besson H, Banks R, Boffetta P. Mortalité par cancer chez les bouchers : une étude sur les certificats de décès dans 24 États. *J Occup Environ Med* 2006.

07. Mayne ST, Risch HA, Dubrow R, et al. Apport en nutriments et risque de sous-types de cancer de l'œsophage et de l'estomac. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10(10):1055-62.

08. Nyren O, Adami HO. Cancer de l'oesophage. Dans : Adami HO, Hunter D, Trichopoulos D, eds. Manuel d'épidémiologie du cancer. New York : Oxford University Press ; 2002;137-61. 3.

09. Messmann H. Cancer épidermoïde de l'œsophage. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15(2):249-65. 1995. *Int J Cancer* 2002;99(6):860-8. controverses. *J Surg Oncol* 2007;95(3):185-9