

Année: 2021

Thèse N°: 27

L'implication de l'helicobacter pylori dans les adénocarcinomes gastriques

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2021

PAR

Madame Sara DRISSI EL BOUZAI

Née le 30 Avril 1993 à Taounate

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : *helicobacter pylori-estomac-adénocarcinome gastrique-traitement*

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Président

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Rapporteur

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Juge

Madame Mariama CHADLI

Professeur de Microbiologie

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 31

صَلَّى اللَّهُ عَلَيْهِ وَسَلَّمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969: Professeur_Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantes</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* ***Enseignants Militaires***

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – Clinique Royale
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. TAZI Saoud Anas

Gynécologie -Obstétrique
Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUDA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid

Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des Orangers

Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Chimie thérapeutique_____

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUDA Adil
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Anesthésie Réanimation
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* Enseignants Militaires

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

* Enseignants Militaires

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale Directeur Hôpital Ibn Sina
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Dir.-Adj. HMI Mohammed V
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique

* Enseignants Militaires

Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH EI Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie
Pédiatrie

[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)

* **Enseignants Militaires**

Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (mise en disponibilité)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale

* Enseignants Militaires

Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nouridine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Noureddine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *

Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie

* Enseignants Militaires

Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamyia
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir

Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie *Directeur Hôp.des Spécialités*
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie
Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice

* Enseignants Militaires

Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil *
Pr. BENCHEBBA Driss *
Pr. DRISSI Mohamed *
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane *
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. RAISSOUNI Maha *

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
Pr. BENSGHIR Mustapha *
Pr. BENYAHIA Mohammed *
Pr. BOUATIA Mustapha
Pr. BOUABID Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjoub
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek

Pharmacologie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique et Bromatologie
Traumatologie orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed *	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed *	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim *	Ophtalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua *	Gastro-Entérologie
Pr SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan *	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie Pédiatrique
Pr. ZINE Ali *	Traumatologie Orthopédie

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Pr. BENCHAKROUN Mohammed *

Pr. BOUCHIKH Mohammed

Pr. EL KABBAJ Driss *

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *

Pr. HARDIZI Houyam

Pr. HASSANI Amale *

Pr. HERRAK Laila

Pr. JANANE Abdellah *

Pr. JEAIDI Anass *

Pr. KOUACH Jaouad*

Pr. LEMNOUER Abdelhay*

Pr. MAKRAM Sanaa *

Pr. OULAHYANE Rachid*

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

Pr. SEKKACH Youssef*

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Chirurgie Thoracique

Traumatologie- Orthopédie

Chirurgie Thoracique

Néphrologie

Biochimie-Chimie

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pédiatrie

Pneumologie

Urologie

Hématologie Biologique

Génycologie-Obstétrique

Microbiologie

Pharmacologie

Chirurgie Pédiatrique

CCV

Médecine Interne

Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Pr. BEKKALI Hicham *

Pr. BENZAOU Salma

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Pr. BOUCHRIK Mourad*

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pr. DOBLALI Taoufik

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Pr. FEJJAL Nawfal

Pr. JAHIDI Mohamed*

Pr. LAKHAL Zouhair*

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Pr. RAMI Mohamed

Pr. SABIR Maria

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie

Médecine Légale

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Maxillo-Faciale

Biochimie-Chimie

Parasitologie

Pharmacie Clinique

Microbiologie

Anatomie

Anesthésie-Réanimation

Radiothérapie

Chirurgie Réparatrice et Plastique

O.R.L

Cardiologie

Anesthésie-Réanimation

Chirurgie Pédiatrique

Psychiatrie

Médecine préventive, santé publique et Hyg.

* Enseignants Militaires

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAYTI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie

* Enseignants Militaires

Pr. CHAFRY Bouchaib *	Traumatologie-orthopédie
Pr. CHAHDI Hafsa *	Anatomie Pathologique
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *	Neurochirurgie
Pr. DAMIRI Amal *	Anatomie Pathologique
Pr. DOGHMI Nawfal *	Anesthésie-réanimation
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir	Pharmacie Galénique
Pr. EL ANNAZ Hicham *	Virologie
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *	Gynécologie-obstétrique
Pr. EL HJOUJI Abderrahman *	Chirurgie Générale
Pr. EL KAOUI Hakim *	Chirurgie Générale
Pr. EL WALI Abderrahman *	Anesthésie-réanimation
Pr. EN-NAFAA Issam *	Radiologie
Pr. HAMAMA Jalal *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *	O.R.L
Pr. HJIRA Naoufal *	Dermatologie
Pr. JIRA Mohamed *	Médecine Interne
Pr. JNIE NE Asmaa	Physiologie
Pr. LARAQUI Hicham *	Chirurgie Générale
Pr. MAHFOUD Tarik *	Oncologie Médicale
Pr. MEZIANE Mohammed *	Anesthésie-réanimation
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *	Chirurgie Cardio-vasculaire
Pr. MOUZARI Yassine *	Ophtalmologie
Pr. NAOUI Hafida *	Parasitologie-Mycologie
Pr. OBTEL Majdouline	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. OURRAI Abdelhakim *	Pédiatrie
Pr. SAOUAB Rachida *	Radiologie
Pr. SBITTI Yassir *	Oncologie Médicale
Pr. ZADDOUG Omar *	Traumatologie Orthopédie
Pr. ZIDOUH Saad *	Anesthésie-réanimation

* Enseignants Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement, Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

* Enseignants Militaires



Dédicaces

Je dédie cette thèse à...



A ALLAH

Je remercie le bon dieu

Tout puissant

De m'avoir donné la force

Pour survivre, ainsi que l'audace

Pour dépasser toutes

Les difficultés



A l'âme de ma mère, partie trop tôt.

*Latifa **DRISSI EL BOUZAI**DI*

A celle à qui je dois la vie,

Ton âme si belle s'est envolée au paradis, je garde en mémoire des souvenirs impérissables et reste persuadée que les forces que j'ai acquise me proviennent de toi, que les bases sur lesquelles je continue de forger ma forteresse, c'est toi qui me les a enseignées, maman ce que tu m'as transmis en si peu de temps relève presque du miracle.

Encore aujourd'hui, ta mort reste l'épreuve la plus difficile, la plus lourde, la plus triste, mais surtout la plus vide de sens et rien au monde ne peut alléger cette immense peine.

13 ans après ton départ, me voila entrain de réaliser ton vœu « devenir médecin », j'espère que j'étais à la hauteur de tes espérances.

J'imagine quelle serait ta joie et combien tu aurais pu être fière, mais dieu en a décidé autrement.

Maman, j'ai travaillé durement pour honorer ta mémoire et si ces mots se rendent à toi saches qu'aucun mot, ne saurait exprimer mon respect, ma reconnaissance, mon amour, que je porte pour toi.

Je te dois ma vie et ma survie.

« J'ai la nostalgie du café de ma mère, du pain de ma mère, des caresses de ma mère... et l'enfance grandit en moi, jour après jour, et je chéris ma vie, car si je mourais, j'aurais honte des larmes de ma mère. »

Mahmoud Darwich



A mon cher père Larbi DRISSI EL BOUZAI

Merci d'être le père que tu es

*Merci pour ta gentillesse, ton soutien, ton humour
et ton originalité qui ont soufflé sur ma vie.*

*Merci de m'avoir aimé, supporté, encouragé
dans ce long parcours.*

*Tu as toujours été présent pour moi, toujours fier de moi,
tu m'as poussé à réaliser notre rêve et tu as tout mis
en œuvre pour que je puisse le faire.*

*Je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour,
puisse Dieu vous préserver, et vous accorder santé,
bonheur et longue vie.*

Je t'aime !



A mes sœurs, Samya, Samiha, Nabila, Wafae

*Il se dit qu'on ne choisit pas sa famille,
mais je vous assure que si je ne vous ai pas eu comme sœurs,
je vous aurai cherchés car ma vie n'aurait aucun sens
sans vous et serait vide.*

*Après de vous l'insurmontable devient surmontable
et la vie parait plus facile et moins compliquée.*

*Je ne vous échangerai contre rien au monde,
vous faites partie de mon cœur.*

*Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi,
vous étiez toujours à mes cotés dans le meilleur et dans le pire.*

Je vous aime !



A mes frères Oussama et Anas

Rien n'est plus beau dans la vie que d'avoir des frères comme vous.

Je ne saurais exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour vous.

*En gage de ma profonde estime pour l'aide que vous m'avez apporté,
vous m'avez soutenu, réconforté et encouragé.*

Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus

Je vous aime !

. A mes neveux et nièces Aymane, Yanis, Yazid,

Rayane, Sofia, Yasmine, Ines

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour que je porte pour vous,
puisse dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à
votre tour vos vœux les plus chers*

Je vous aime !

A mes cousins Oulaya DRISSI EL BOUZAI

DI et Mohamed DRISSI EL BOUZAI



***A A mes sœurs « amies » Samiha DEKKAN
et Sofia GHAIMOURA***

*Nous sommes restées amies dans les hauts et les bas de nos vies,
je veux que vous sachiez combien je chéris notre amitié.*

Je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés.

*Ce qu'il y a de plus beau en notre amitié, c'est qu'il n'y a pas
de dette à rembourser. si c'était le cas, je serais en déficit !*

merci pour votre présence et votre aide au quotidien.

Vous savez toujours me faire rire même aux moments les plus difficiles.

*Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour cette chaleur humaine qui
me redonne toujours confiance en moi.*

Je vous aime !



A ma sœur « amie » Lamy DEFAA

*Peut être n'as-tu pas conscience de l'importance
que tu as pour moi. J'aime tant passer du temps avec toi :
tu trouves toujours les mots pour me consoler de mes peines de cœur.
Tu es la personne sur qui je peux toujours compter.*

*Tu es surtout la personne avec qui je peux parler de tout et de rien,
la personne qui m'écoute et ne me juge pas.*

*Tu es une si belle âme, une très bonne personne
et notre amitié fait partie des choses
que je ne veux jamais voir changer.*

Je t'aime !



***A la famille MESKI et plus précisément Nejma MESKI
A ma cousine et amie Ghabab DRISSI EL BOUZAI***

Ma chère amie belle , intelligente et dynamique.la vie t'a donné un coup dur mais elle veut également faire de toi une figure incontournable .réveille la guerrière qui sommeille en toi , tu es forte.je t'aime !





Remerciements

***A notre Président de thèse
Monsieur le Professeur Mimoun ZOUHDI
Professeur Microbiologie***

*Nous sommes très honorés de vous inviter à présider
le jury de notre thèse.*

*Nous vous remercions pour votre gentillesse et votre spontanéité
avec lesquelles vous avez bien voulu présider ce travail.*

*Cher professeur, veuillez exprimer notre haut respect,
notre sincère gratitude et notre profond respect dans
cet humble travail.*



***A notre maitre et Rapporteur de thèse
Monsieur le Professeur Yassine SEKHSOKH
Professeur de Microbiologie***

*Nous sommes très heureux de travailler sous votre direction
et avons trouvé auprès de vous le conseiller et le guide
qui nous a reçu en toute circonstance avec sympathie et bienveillance.*

*Votre indéniable capacité professionnelle et vos qualités
humanistes ont gagné l'admiration et le respect de tous.*

*Dans nos rangs, vous êtes et vous serez notre exemple
de rigueur et de droiture dans l'exercice de la profession.*

Vous trouverez ici l'expression de mes vifs

Remerciement pour avoir bien voulu juger ce travail.



***A notre maitre et juge de thèse
monsieur le Ahmed GAOUZI
Professeur de de Pédiatrie***

C'est un grand honneur pour nous de vous voir siéger dans notre jury.

*Nous vous sommes très reconnaissants de la spontanéité et de
L'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger notre travail.*

Cher Maître, veuillez trouver notre gratitude et notre profond respect.



*A notre maître et juge de thèse
Madame le Professeur Mariama CHADLI
Professeur de Microbiologie*

*Nous sommes particulièrement touchés par la gentillesse
avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail.*

*Veillez trouver ici l'expression de mes vifs remerciements pour avoir
bien voulu faire partie du jury et juger ce travail*

*Et permettez-moi de vous faire part de l'admiration que je porte pour
vous et pour la femme que vous êtes.*





***Liste
des abréviations***

LISTE DES ABREVIATIONS

ACE	: antigène carcinoembryonnaire
ADK	: adénocarcinome
AINS	: anti-inflammatoires non stéroïdiens
Anti-H2	: les antihistaminiques H2
CA	: l'anhydrase carbonique
CDH1	: cadhérine E
CG	: cancer gastrique
COX-1,-2	: les cyclo-oxygénase 1 et 2
ECG	: électrocardiogramme
EGF	: facteur de croissance épidermique
ELISA	: la méthode immuno-enzymatique
Fnr	: régulation des fumarates et des nitrates
GAPPS	: adénocarcinome gastrique et la polypose proximale de l'estomac
GEFH	: groupe d'études français des helicobacter
HDGC	: cancer gastrique héréditaire à double fusion
HP	: helicobacter pylori
HP-NAP	: protéine d'activation neutrophile de l'helicobacter pylori
IDH	: indice de développement humain
IPP	: inhibiteurs de la pompe à proton
IS	: séquence d'insertion
LNH	: lymphome non hodgkinien
LPS	: lipopolysaccharide
MALT	: lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses

ME	: mucosectomie endoscopique
OMP	: protéines à membrane externe
OMS	: organisation mondiale de la santé
OR	: Odds ratio
OxyR	: stress oxydatif
PAF	: polypose adénomateuse familiale
PCR	: la méthode d'amplification en chaîne par polymérase
PFO	: la ferrédoxine oxydoréductase
PLA2	: enzyme phospholipase A2
R-M	: restriction modification
TDM	: tomodensitométrie
Tis	: carcinome in situ
TNM	: tumeur, nodes, métastases
UFT	: le tégafure uracile
VP-16	: etoposide



***Liste
des illustrations***

LISTE DES FIGURES

Figure 1: configuration externe de l'estomac	47
Figure 2: les rapports de l'estomac.	48
Figure 3: Hydrolyse de l'urée par l'urease	59
Figure 4. Prévalence de l'infection à <i>H. pylori</i> dans le monde D'après Azevedo <i>et al.</i>	67
Figure 5. Le graphique montre l'incidence et la prévalence estimées des cas de cancer dans le monde, pour les deux sexes, tous âges.(reproduit à partir de http://globocan.iarc.fr/).....	93
Figure 6. La carte montre les taux d'incidence (mondiaux) du cancer de l'estomac, normalisés par âge, estimés pour 2018, pour les deux sexes, tous âges confondus (reproduit à partir de http://globocan.iarc.fr/)	93
Figure 7. Le graphique montre les taux de mortalité par âge estimés (monde) en 2018, dans le monde entier, hommes et femmes, tous âges confondus (reproduit à partir de http://globocan.iarc.fr/ [121]) .	95
Figure 8: TDM abdominopelvienne hélicoïdale, coupes axiales, injectée et opacifiée par voie haute par de la Gastrografinet diluée. Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque antérieur (flèche noire)	104
Figure9: principes de la gastrectomie polaire inferieure	109
Figure10. Histoire naturelle de l'infection par <i>Helicobacter pylori</i> (<i>H. pylori</i>).	122

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les molécules des traitements médicamenteux et leurs doses	84
Tableau 2: classification TNM des cancers gastriques (AJCC2002)	106
Tableau 3: regroupement en stade (AJCC2002)	107
Tableau 4: Variation des groupes ganglionnaires selon la localisation tumorale.....	110



Sommaire

SOMMAIRE

INTRODUCTION	44
RAPPEL	46
1-CONFIGURATION EXTERNE DE L'ESTOMAC :	47
2-CONFIGURATION INTERNE :	48
3-RAPPORTS DE L'ESTOMAC :	48
4-VASCULARISATION ET INNERVATION :	49
5. PHYSIOLOGIE DE L'ESTOMAC :	50
PREMIERE PARTIE : HELICOBACTER PYLORI	52
1-HISTORIQUE :	53
2-BACTERIOLOGIE :	55
a-Taxonomie :	55
b-Caractéristiques morphologiques :	55
c-Caractéristique génotypiques :	55
d-Characteristiques biochimiques et enzymatiques :	59
e-Facteurs de virulence :	62
f. Le pouvoir pathogène de la bactérie :	63
3-EPIDEMIOLOGIE :	66
3.1. Prévalence, incidence et réinfection	66
3.2. Réservoir de virus	67
3.2.1. Arguments en faveur de l'eau	67
3.2.2. Arguments en faveur des aliments	68
3.2.3. Arguments en faveur du tractus digestif des animaux	69
3.3. Transmission de l'infection par H. pylori	70
3.3.1. Voies de transmission de l'infection	70
3.3.1.1. Arguments en faveur de la transmission gastro-orale	70
3.3.1.2. Arguments en faveur de la transmission oro-orale	71
3.3.1.3. Arguments en faveur de la transmission féco-orale	72
3.3.2. Mode de transmission de l'infection	73

3.3.3. Facteurs influençant la transmission de H. pylori.....	74
4-PATHOLOGIES ASSOCIES A L'HP :	76
4.1. Pathologies associées aux infections à H. pylori.....	76
4.2. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à H. pylori.....	78
4.2.1. Ulcère gastrique et duodéal.....	78
4.2.2. Lymphome du MALT	79
4.2.3. Cancer gastrique et lésions pré-néoplasiques	79
5-DIAGNOSTIC :.....	81
6. LE TRAITEMENT :	84
6.1Le traitement médicamenteux :	84
6.2 La trithérapie classique :	84
a. La trithérapie :.....	84
b. Echec du traitement :.....	85
6.3 La nouvelle thérapie :	86
a . La Quadrithérapie bismuthé :	86
b.Le traitement séquentiel :	87
6.4 Traitement chirurgical :	88
6.5 Traitement adjuvant :.....	88
6.6 Le contrôle de l'éradication :	89
DEUXIEME PARTIE CANCER GASTRIQUE.....	91
1-DEFINITION ET GENERALITES :.....	92
2-EPIDEMIOLOGIE :	92
2.1-Incidence.....	92
2.2-mortalité :.....	95
3-FACTEURS DE RISQUE :	97
3.1 Génétiques :.....	97
3.2 Helicobacter pylori :	98
3.3 Tabac :.....	99
3.4 Alcool :.....	99
3.5 Le régime alimentaire :	100

4-DIAGNOSTIC :	102
a. Clinique :	102
a.1 signes fonctionnels :	102
a.2 signes physiques :	102
b.Paraclinique :	103
b.1 La fibroscopie œsogastroduodénale :	103
b.2 Bilan d’extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne :	103
b.3 Marqueurs tumoraux :	104
5-STADE ET CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :	105
6-TRAITEMENT :	108
6.1 La chirurgie :	108
6.1.1 Resection curative :	108
6.1.2 Résection palliative :	110
6.2 Endoscopie :	111
6.3 Chimiothérapie :	112
a. Antimétabolites :	112
b. Alkylants :	113
c. Inhibiteurs de la topoisomerase :	113
d. Taxanes :	113
e. Oncovin :	114
f. Prednisone :	114
g. Imatinib :	114
6.4 Radiothérapie :	114
a. Volume cible :	114
b. Organes cibles :	115
c. Dose :	115
6.5 Thérapie ciblée :	115

TROISIEME PARTIE : L'IMPLICATION DE L'HP DANS LES

ADENOCARCINOMES GASTRIQUES :	116
1. DEFINITION :	117
2. EPIDEMIOLOGIE :	118
3. PHYSIOPATHOLOGIE :	124
3.1 Urease	124
3.2 Anhydrase carbonique	125
3.3 Antigène de Lewis	126
3.4 VacA	127
3.5 CagA	128
3.6 Protéines externes (BabA2)	129
3.7 Réponse humaine.....	130
3.8 β -Caténine	130
3.9 EGFR	130
3.10 Inflammation résultant des interactions entre Helicobacter Pylori-Humain.....	131
3.11 Phospholipase A2 (PLA2)	132
3.12 Enzyme 1 et 2 de la cyclo-oxygénase (COX-1,-2).....	132
3.13 Leucotriène.....	132
3.14 Considérations acido-basiques dans l'étiopathogénèse et la thérapie.....	133
4. DIAGNOSTIC :	134
5. TRAITEMENT :	141
6. DEPISTAGE ET SURVEILLANCE :	147
CONCLUSION	154
RESUMES	156
BIBLIOGRAPHIE	160



En **1866**, Kussmaul a suggéré l'utilisation des sels de bismuth pour le traitement des ulcères gastro-intestinaux [1]. Comme le bismuth a un effet oligodynamique (toxique pour les bactéries en quantité minuscule), ce fut probablement la première preuve publiée du rôle des bactéries dans la cause des ulcères gastro-duodénaux. Après plus de 100 ans, les scientifiques utilisent le subsalicylate de bismuth dans le traitement de la gastrite après que les antibiotiques classiques n'aient pas réussi à en améliorer les symptômes [2]. En 1875, Bottcher et Letulle ont émis l'hypothèse que les ulcères sont causés par des bactéries [1]. Plus d'un siècle plus tard, Marshal et Warren ont isolé une bactérie en spirale qui provoque une gastrite en 1983 et 1984 [3, 4]. Après cela, le dogme médical dominant de la gastrite a été déplacé de la gastrite induite par le stress pour être défini comme une maladie infectieuse. En 1997, Tomb et al. ont publié la séquence complète du génome de cette bactérie spirale, appelée *Campylobacter pylori* [5] et devenue plus tard *Helicobacter pylori* (HP) [6].

Helicobacter pylori (HP) a été identifiée comme une cause fréquente de gastrite chronique [3, 4]. La gastrite chronique, peut-être due à des modifications du pH des muqueuses et à l'activation de carcinogènes chimiques, peut entraîner non seulement des ulcères gastriques, mais aussi des cancers de l'estomac et d'autres malignités du tractus gastro-intestinal [7]. Dans ce contexte, nous discutons du rôle de la HP dans le cancer gastrique et des nouvelles mesures possibles de prévention et de traitement.



l'estomac constitue une glande digestive et véritable réservoir alimentaire en forme de J majuscule située entre l'œsophage et le duodénum, étendu entre deux orifices fixes le cardia, zone d'adhérence avec l'œsophage et le pylore, zone d'adhérence avec le duodénum. il mesure 20 cm de long, 10 à 12 cm de largeur, 8 à 9 mm d'épaisseur, une capacité de 1.5 à 3 litres et un pH qui varie entre 1.5 et 5

1-CONFIGURATION EXTERNE DE L'ESTOMAC :

L'estomac présente deux courbures, la petite et grande et deux faces, postérieure et antérieure [8]

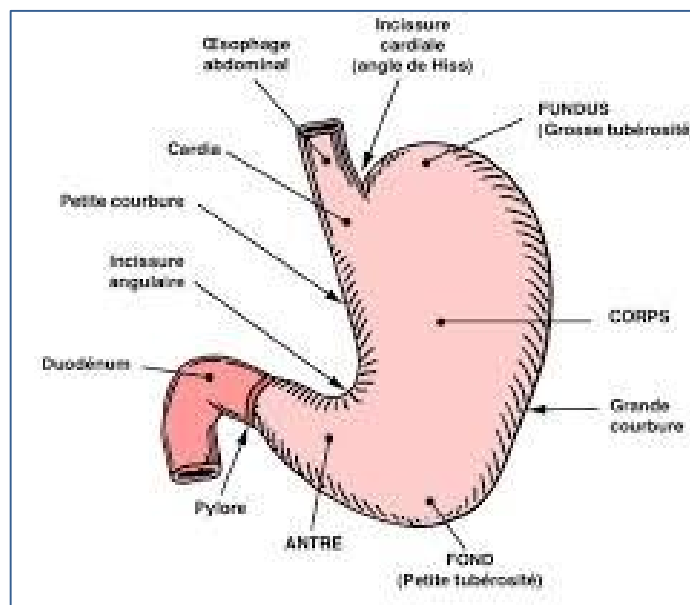


Figure 1: configuration externe de l'estomac

2-CONFIGURATION INTERNE :

La paroi de l'estomac comporte de dehors en dedans une longitudinale externe, une circulaire moyenne, une musculuse oblique interne, sous muqueuse et la muqueuse glandulaire rosée L'ensemble est recouvert d'une séreuse (péritoine viscéral) [8]

3-RAPPORTS DE L'ESTOMAC :

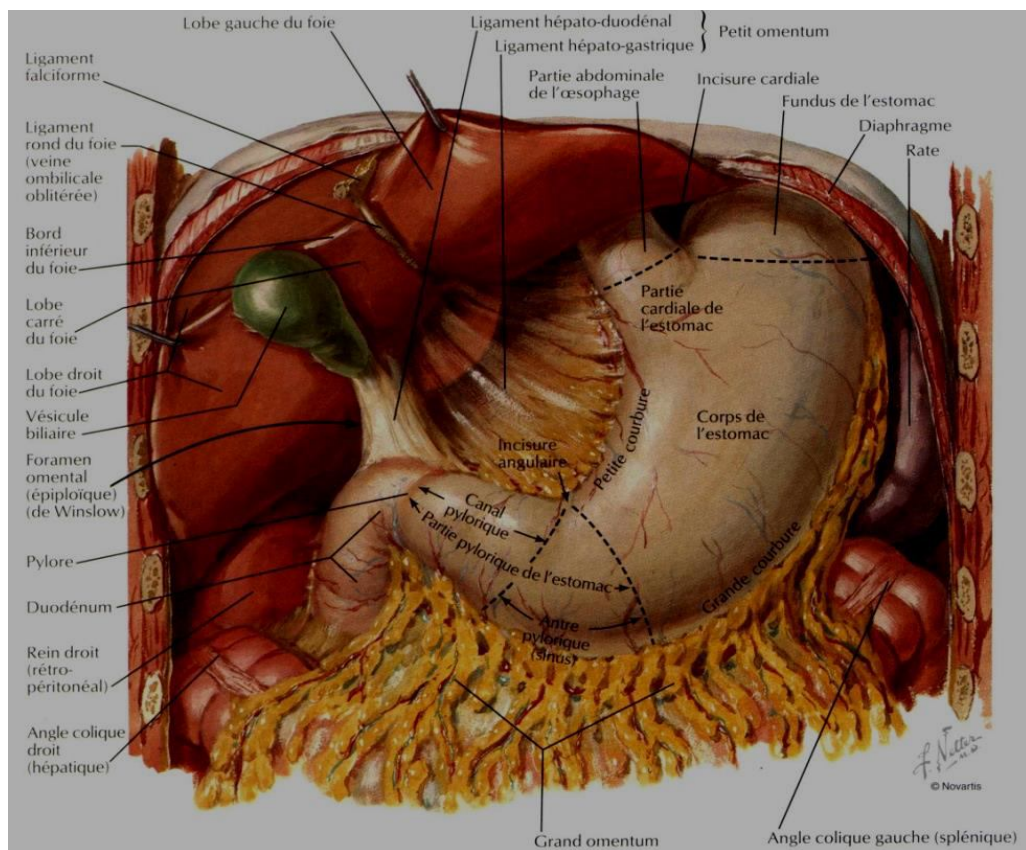


Figure 2: les rapports de l'estomac.

4-VASCULARISATION ET INNERVATION :

Elle dépend entièrement du tronc coeliaque qui naît de l'aorte. On décrit deux cercles artériels le long des deux courbures de l'estomac:

- Cercle de la petite courbure : artère gastrique gauche qui naît directement du tronc coeliaque et longe la petite courbure. Elle s'anastomose avec l'artère gastrique droite qui naît de l'artère hépatique propre et qui vascularise également le pylore.
- Cercle de la grande courbure : les deux artères gastro-épiploïques droite (qui naît de la bifurcation de l'artère gastro-duodénale) et gauche (branche de division de l'artère splénique) qui longent la grande courbure et s'anastomosent entre elles.

Le reste de la vascularisation est assurée par les 6 à 8 vaisseaux courts pour la grosse tubérosité qui naissent de l'artère splénique. [9]

Les veines sont parallèles aux artères et se jettent dans le système porte : directement dans la veine porte pour les veines gastriques droite et gauche, dans la veine splénique pour la gastro-épiploïque gauche et dans la veine mésentérique supérieure pour la gastro-épiploïque droite.

Les lymphatiques sont très nombreux et placés le long des veines.

L'innervation parasympathique provient des deux nerfs vagues antérieur et postérieur (motricité et tonicité du pylore). L'innervation sympathique provient des nerfs splanchniques accompagnant les artères gastriques (sensibilité, tonus vasomoteur). [9]

5. PHYSIOLOGIE DE L'ESTOMAC :

La sécrétion d'acide gastrique est causée par des cellules situées au bas de l'estomac. [10] Les cellules pariétales communiquent avec la cavité de la glande par l'invagination de la membrane apicale et les tubules endocriniens sont tapissés de microvillosités. Au repos, la taille des tubules sécréteurs diminue et le cytoplasme contient un grand nombre de vésicules microtubulaires. Après stimulation, les capsules du tubule rénal migrent et fusionnent avec la membrane apicale, augmentant ainsi le nombre de microvillosités à la surface du microcanal. La sécrétion d'acide gastrique est produite par trois médicaments puissants [10] L'acétylcholine (par l'action centrale du nerf vague), la gastrine et l'histamine (médiateurs locaux) stimulent les récepteurs de la base des cellules pariétales) . • Le mécanisme par lequel les mastocytes sont libérés de la muqueuse gastrique n'est pas clair. Toutes les voies neurosécrétoires (acétylcholine); endocrinienne (gastrine) et paracrine (histamine) convergent vers la pompe à protons, qui est le dernier maillon de la sécrétion d'acide gastrique, quel que soit le mécanisme de stimulation initial. L'ATPase (H^+ , K^+) ou pompe à protons [10] est localisée sur la membrane apicale des cellules apicales ou au niveau des vésicules tubulaires rénales en phase de repos. Lors de la stimulation, il représente plus de 85% des protéines membranaires de surface. Cette ATPase (H^+ , K^+) ne se trouve que dans les cellules pariétales gastriques, et il existe d'autres ATPases H^+ , K^+ au niveau des reins et des coliques. À partir de la 13e semaine de grossesse, elle existe dans les cellules pariétales du fœtus humain [11]. Il se compose de deux sous-unités α et β différentes combinées sous forme de dimères ou tétramères.

La sous-unité alpha est la structure qui confère son activité enzymatique à l'ATPase H^+ , K^+ [10].

La sécrétion de HCL est assurée par le transport des ions H^+ combinés avec K^+ . Le canal chlorure associé au système ATPase (H^+ , K^+) permet aux ions chlorure de sortir et les ions K^+ sont recyclés par l'ATPase (H^+ , K^+). La protection des cellules gastroduodénales est conçue en trois niveaux [12]: la première ligne de défense est dans la sécrétion de mucus et de bicarbonate, la deuxième ligne est dans les cellules de la muqueuse gastrique et la troisième ligne est dans la fine couche de vascularisation riche. inhérent. La couche de mucus recouvrant les cellules épithéliales gastriques a une épaisseur considérable et permet aux ions H^+ de se diffuser très lentement. Celles-ci sont simultanément neutralisées par le bicarbonate de mucus [13], et sa sécrétion représente 10% de la sécrétion acide.

Les sels biliaires, l'aspirine ou les anti-inflammatoires et l'alcool peuvent inhiber la sécrétion de la couche de mucus [14]. Les cellules de la muqueuse gastrique ont un épithélium spécialisé, qui peut résister à la rétrodiffusion acide. Les prostaglandines peuvent jouer un rôle protecteur majeur à tous les niveaux de protection des cellules gastriques [12]: en favorisant l'épaississement du gel muqueux, en augmentant la sécrétion de bicarbonate dans le mucus et en maintenant le flux sanguin dans la muqueuse [13] Et inhibe la sécrétion d'acide gastrique via des récepteurs spécifiques [12] L'épithélium du facteur de croissance est produit par les glandes salivaires, le pancréas et les glandes duodénales [12]. On pense qu'il peut participer à la protection par de multiples mécanismes (diminution de la sécrétion d'acide gastrique et augmentation de la concentration de prostaglandine in situ) et favoriser la croissance épithéliale [13]. On pense également que de nombreux peptides sont impliqués dans l'inhibition de la sécrétion gastrique.

Mais leur mécanisme d'action demeure inconnu.



***Première partie :
helicobacter pylori***

1-HISTORIQUE :

Les médecins australiens Marshall Barry et Warren Robin ont cultivé pour la première fois *Helicobacter pylori* en 1982. C'est une bactérie qui existe à la surface de la muqueuse gastrique, bien que malgré l'acide gastrique et une forte réponse immunitaire, Il peut encore survivre et continuer d'exister. Leur hypothèse est qu'elle pourrait être à l'origine d'une pathologie inflammatoire gastroduodénale chronique (telle que l'ulcère).

Depuis la première culture en 1982, le nombre de publications a augmenté de façon exponentielle. Après un certain scepticisme de la part des médecins, le rôle pathogène d'*H. Pylori* dans le développement des maladies gastroduodénales a été reconnu et a conduit à des changements importants dans la prise en charge de ces maladies sur le plan de la santé publique.

L'existence de bactéries spiralées dans l'estomac humain a été suspectée pendant plus d'un siècle et fut, d'ailleurs, mentionnée dans les travaux de quelques scientifiques. Mais, c'est au cours de l'année 1982, que deux chercheurs australiens, J.R. Warren et B.J.Marshall, confirmèrent l'existence d'une bactérie dans le milieu stomacal. Se référant aux anciennes publications, ils suspectèrent la présence, au niveau de la muqueuse gastrique, d'un microorganisme proche du genre *Campylobacter*, susceptible d'être en cause dans la pathologie ulcéreuse. Ils décidèrent, afin de l'identifier, de mettre en culture des biopsies gastriques et d'utiliser des conditions de croissance similaires, sur gélose au sang cuit et en atmosphère micro-aérophile. Les premières tentatives furent infructueuses en raison d'un temps d'incubation trop court. Puis, suite au long week-end de pâques de cinq jours, l'apparition de colonies a permis l'isolement d'une nouvelle bactérie. Elle fut d'abord baptisée

Campylobacter pylori en raison de sa ressemblance avec le genre Campylobacter, de par sa morphologie spiralée et la présence de flagelles. Par la suite, l'étude de ses propriétés phénotypiques et génotypiques a conduit à la définition d'un nouveau genre nommé Helicobacter. La bactérie est alors renommée, H.pylori en 1989. Cette découverte mit du temps pour qu'elle soit acceptée par l'ensemble de la communauté scientifique car la mise en cause d'un micro-organisme dans la pathologie ulcéreuse leur était difficilement concevable. Cela signifiait également une remise en question totale des théories anciennes. Par la suite, une fois ce postulat accepté, H.pylori révolutionna le monde de la gastro-entérologie. La maladie ulcéreuse, jusqu'alors chronique avec de nombreuses poussées, devint une maladie essentiellement infectieuse, guérissable par simple traitement antibiotique. Dans les années 90, un autre bouleversement s'opéra avec la mise en cause de la bactérie dans deux pathologies tumorales graves, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT, modifiant totalement leur prise en charge. En parallèle de ces révélations, H.pylori, par sa complexité, devint un fabuleux sujet d'étude pour les microbiologistes.

2-BACTERIOLOGIE :

a-Taxonomie :

Elle est classée dans le règne des Bacteria , la division des Proteobacteria, la classe des Epsilonproteobacteria, l'ordre des Campylobacterales, la famille des Helicobacteraceae, le genre des Helicobacter et l'espèce Helicobacter pylori [15] .

A ce jour, le genre Helicobacter regroupe plus de 20 espèces reconnues, avec de nombreuses espèces en attente de reconnaissance. Elles colonisent la muqueuse digestive de l'homme ou d'animaux [16] .

b-Caractéristiques morphologiques :

HP est un bacille à Gram négatif de forme spiralée qui colonise la muqueuse gastrique de l'homme. Elle se présente comme un bacille incurvé en forme de S. Sa taille est de 2,4-4 µm de long et de 0,5-1 µm de large. Elle présente, à une extrémité, cinq à six flagelles qui sont nécessaires pour sa mobilité. [17].

c-Caractéristique génotypiques :

Helicobacter pylori a deux génomes et leur nombre de gènes n'est pas égal. Le premier contient 1587 gènes et le second 1491 gènes. Ils contiennent tous des gènes ARNr 16S, 23S et 5S. Mais ils ne semblent pas porteurs de gènes de résistance aux antibiotiques ou de virulence. Le génome de la souche 26695 est un chromosome circulaire de 1,66 pB. Cinq régions du génome ont une composition significativement différente Deux d'entre eux

Contiennent une ou plusieurs copies de la séquence d'insertion IS605 et sont flanqués d'une séquence d'ARN ribosomal 5S à une extrémité et d'une

répétition de 521bp (répétition 7) près de l'autre. Ces deux régions sont également notables parce qu'elles contiennent des gènes impliqués dans le traitement de l'ADN et l'une contient 2 orthologues du gène *virB4/ptI*, dont le produit est nécessaire pour le transfert de l'ADN T oncogène d'*Agrobacterium* et la sécrétion de la toxine de la coqueluche par *Bordetella pertussis* [18]

❖ ARN et éléments de répétition :

Trente-six espèces d'ARN ont été identifiées. Ceux-ci sont organisés en 7 clusters plus 12 gènes simples. Deux ensembles distincts de gènes 23S-5S et 16S d'ARN ribosomal ont été identifiés, ainsi qu'un gène orphelin 5S et un gène structurel d'ARN associé à chacun des deux groupes de gènes 23S-5S est une répétition de 6 kilo bases (kb) contenant un opéron.

Huit familles récidivistes (.97%identité) variant en longueur de 0.47 à 3.8kb ont été trouvés dans le chromosome. Les membres de la répétition 7 se trouvent dans les régions inter géniques, tandis que les autres sont associés à des séquences de codage et peuvent représenter des duplications de gènes. Les répétitions 1, 2, 3 et 6 sont associées à des gènes qui codent les protéines à membrane externe (OMP). Deux éléments distincts de séquence d'insertion (IS) sont présents [18].

❖ Régulation de l'expression génique :

Les bactéries régulent la transcription de leurs gènes en réponse à de nombreux stimuli environnementaux, tels que la disponibilité des nutriments, la densité cellulaire, le pH, le contact avec les tissus cibles, les agents endommagés par l'ADN, la température et l'osmolarité. Dans le cas des agents pathogènes,

l'expression réglementée de certains gènes clés est essentielle pour réussir l'évasion des réponses et de la colonisation de l'hôte, l'adaptation à différents sites du corps et la survie au fur et à mesure que l'agent pathogène passe aux nouveaux hôtes. chez *H. pylori*, les protéines de régulation sont moins abondantes que chez *E. coli*. Par exemple, les orthologues de nombreuses protéines liant l'ADN qui régulent l'expression de certains opérons tels que l'OxyR (stress oxydatif), le Crp (utilisation du carbone), le RpoH (choc thermique) et la Fnr (régulation des fumarates et des nitrates) sont absents. Seulement quatre protéines *H. pylori* correspondent parfaitement aux motifs hélicetour- hélice (HTH), une signature des facteurs de transcription; une protéine de choc thermique putatif (HspR), deux protéines sans correspondance de base de données (HP1124 and HP1349) et SecA, un composant de la machinerie sécrétrice générale. En revanche, 34 protéines contenant un motif HTH ont été trouvées dans *H. influenzae* et 148 dans *E. coli* [18].

La séquence complète du génome d'*H.pylori* a été trouvé au début du XI siècle [18]

H.pylori est caractérisé par son hétérogénéité c'est pour cela qu'on trouve des souches différentes selon les hôtes contrairement à d'autres agents bactériens. En raison de la méthode de réarrangement de l'ADN et de l'introduction et de la suppression de séquences génétiques étrangères, cette caractéristique peut être expliquée par des maladies gastriques et la réponse immunitaire de l'hôte. Cela implique divers gènes de virulence, tels que les gènes *sabA*, *sabB*, *hopZ* et *oipA*, qui codent pour la membrane externe et le lipopolysaccharide (LPS) [19].

Ce génome est caractérisé par :

- La présence d'un nombre important de systèmes de restriction-modification (R- M),
- Sa richesse en régions homopolymériques.

- La présence de séquences répétées distribuées tout au long de l'ADN chromosomique,
- Son contenu plasmidique variable.
- Ses nombreuses séquences d'insertion.

L'analyse du génome entier de *H. pylori* donne un nouvel aperçu de sa pathogénèse, sa tolérance à l'acidité, sa variation antigénique et son caractère microaérophile.

La disponibilité de la séquence complète du génome permettra une évaluation plus approfondie de la diversité génétique de *H. pylori*. C'est un aspect important de l'épidémiologie de *H. pylori* comme polymorphisme allélique dont plusieurs locis ont été déjà associée à la maladie. L'étendue du mimétisme moléculaire entre *H. pylori* et son hôte humain, un sujet sous-estimé, peut maintenant être pleinement exploré. L'identification de nombreuses nouvelles virulences putatives les déterminants devraient permettre des tests critiques de leurs rôles et donc nouvelle vision des mécanismes de colonisation initiale, persistance de cette bactérie pendant le transport à long terme, et les mécanismes par lequel il favorise diverses maladies gastroduodénales [18].

Bien qu'il ait été largement admis que la variabilité génétique d *H. pylori* constituerait un défi pour le développement de vaccins, une étude récente à démontrer clairement le potentiel de *H. pylori* à utiliser cette variation génétique pour s'adapter aux défis lors de l'adaptation à de nouveaux hôtes et à la pression de sélection induite par le vaccin en inactivant les fonctions non essentielles, y compris les principaux modules de virulence, et potentiellement aussi par modulation de son méthylome [20].

d-Characteristiques biochimiques et enzymatiques :

La positivité de l'uréase, de la catalase et de l'oxydase constituent Les principaux

critères d'identification de *H. pylori* .

L'uréase est produite par de nombreuses bactéries et est La toxicité de certaines bactéries, telles que Proteus Mirabilis, H.Pylori. et Staphylococcus saprophyticus Il est à l'origine de l'importante réponse immunitaire de l'hôte et est nécessaire au métabolisme et à la toxicité de H. Helicobacter pylori est nécessaire à la colonisation de la paroi de l'estomac. Il aide à diagnostiquer les bactéries et à surveiller après le traitement. Avant la découverte d'H. *Pylori* les scientifiques pensaient que l'uréase est produite naturellement par l'estomac de l'homme mais actuellement on sait très bien que l'origine de cet enzyme est due à *H.pylori*.

L'ammoniaque et le carbamate sont tous les deux des produits de l'hydrolyse de la molécule d'urée par L'uréase. Le carbamate va subir une deuxième transformation à l'origine d'ammoniaque et l'acide carbonique.

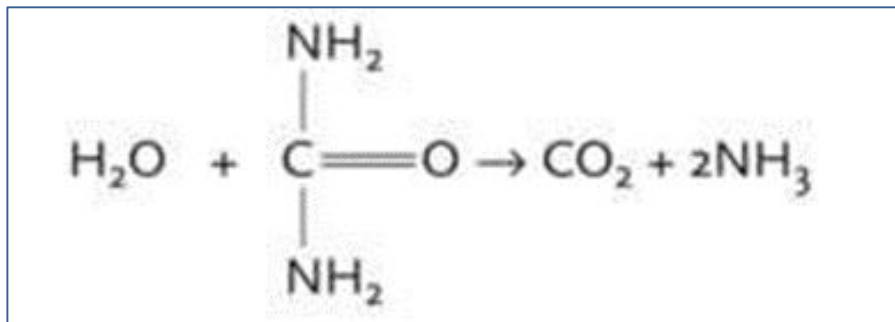


Figure 3: Hydrolyse de l'urée par l'urease

L'urease permet de produire l'azote nécessaire à la croissance à partir d'urée.

Elle permettra de neutraliser le pH de l'environnement gastrique. Elle est donc indispensable pour la survie de la bactérie dans l'estomac humain. L'absence de l'uréase chez certaines espèces les rends incapable à coloniser l'hôte.

Catalase est un catalyseur de la réaction de décomposition du peroxyde d'hydrogène en

H₂O et en O₂, permettant de protéger *H.pylori* des effets dévastants du peroxyde d'oxygène.

Les espèces dépourvues de cette enzyme peuvent survivre in vitro. Mais elle reste considérée parmi les facteurs de virulence.

L'inflammation de la muqueuse gastrique entraîne une augmentation des métabolites toxiques de l'oxygène. L'anion super oxyde, une espèce d'oxygène hautement réactif formé dans le cadre de l'éclatement oxydant des leucocytes polymorphonucléaires, est détruit en H₂O₂ par la super oxyde dismutase ; Le peroxyde d'hydrogène est à son tour converti en oxygène et en eau par la catalase [21].

Oxydase de nombreuses oxydations du substrat sont exploitées par les cellules pour générer de l'énergie métabolique. Un objectif central de la respiration est d'obtenir une puissance réductrice pour dynamiser les systèmes de translocation de protons. Les chaînes respiratoires bactériennes ont un caractère modulaire, comprenant des complexes de déshydrogénase, des pools de quinones et des oxydoréductases terminales. L'accepteur respiratoire terminal peut être de l'oxygène (respiration aérobie) ou d'autres substrats (respiration anaérobie). Outre leur fonction bioénergétique (génération de force motrice des protons), les systèmes respiratoires participent également au maintien de l'équilibre redox

intracellulaire (régénération de NAD⁺) et au contrôle de la concentration en dioxygène (piégeage de l'oxygène) [21].

Métabolisme du glucose : peu de temps après sa découverte, *H. pylori* a été classée comme espèce *Campylobacter* et, comme d'autres membres de ce genre, il a été rapporté qu'elle était incapable de cataboliser les glucides. Plusieurs études de la physiologie de la bactérie ont fourni la preuve qu'elle peut métaboliser le glucose par les voies oxydatives et fermentaires, bien qu'il s'agisse d'un micro aéroophile obligatoire. De plus, le glucose semble être le seul glucide utilisé par la bactérie. Plus récemment, l'analyse du génome entier de *H. pylori* a confirmé ces résultats.

Le glucose est importé dans les cellules par une perméase spécifique au d-glucose et au galactose. Ce transporteur est dépendant du sodium et n'est pas affecté par des inhibiteurs connus pour affecter d'autres perméases bactériennes au glucose. L'analyse du génome a établi la présence du transporteur GluP glucose / galactose, et aucune autre perméase saccharidique n'a été identifiée. La phosphorylation intracellulaire du glucose est effectuée par une glucokinase plutôt que par une hexokinase, et il n'y a aucune preuve pour le système de glucose phosphotransférase impliquant la phosphorylation d'une enzyme E-III. En accord avec ces données, l'analyse du génome de *H. pylori* montre sa capacité à coder pour une glucokinase. Le gène HP1103 présente une similitude de 59,5% avec le gène *glk* d'*E. Coli*, et les gènes codant soit un système de phosphotransférase ou une hexokinase moins spécifique n'ont pas été trouvés par Tomb et al. Cette caractéristique pourrait expliquer la gamme limitée de glucides utilisée par *H. pylori*. L'utilisation du glucose présente des caractéristiques biphasiques, avec une période initiale lente suivie d'un

catabolisme plus rapide. Les taux de baisse du taux de glucose dans les deux phases dépendent des conditions de croissance des bactéries, ce qui suggère que ce métabolite n'est pas un substrat énergétique préféré mais peut être utilisé lorsque d'autres sources d'énergie ont été épuisées. Il serait intéressant d'essayer de relier les caractéristiques de l'absorption du glucose et du catabolisme aux propriétés des protéines spécifiques codées dans le chromosome.

e-Facteurs de virulence :

HP dispose de tout un arsenal de propriétés lui permettant de résister à l'acidité gastrique, elle est capable d'altérer la muqueuse gastrique et plusieurs mécanismes peuvent

contribuer à cet effet [22] ; [23] . Ces propriétés sont les facteurs de virulences bactériennes, qui sont présentés comme suit :

Les facteurs de persistance de la bactérie au niveau de la muqueuse gastrique

- La superoxyde dismutase.
- La catalase.
- L'alkylhydro peroxyde réductase.

Les facteurs de colonisations de la muqueuse gastrique.

Les facteurs de l'inflammation et de l'endommagement tissulaire :

- Mobilité (Flagelles)
- Chimiotactisme
- Uréase.
- Activités lipase et protéase.

- ATPase de type P
- Facteurs d'adhésion.
- Ilot de pathogénicité Cag
- Protéines inflammatoires : OipA et HP-NAP
- Lipopolysaccharide
- Cytotoxine vacuolisante

f. Le pouvoir pathogène de la bactérie :

Le pouvoir pathogène de la bactérie s'exprime par ses facteurs de virulences :

- La mobilité et le chimiotactisme permettent à la bactérie de coloniser la muqueuse gastrique. Parmi les protéines associées à la biogenèse de l'appareil flagellaire : FlgE (protéine crochet), FlagA [24] , et FlagR [25] Le chimiotactisme se fait par l'intermédiaire des protéines MCPs qui par un processus de signalisation, interagissent avec le moteur de l'appareil flagellaire [23].
- L'activité uréase est formée de l'association de deux sous-unités UreA et UreB. Elle est sécrétée et peut agir à distance. Elle est essentielle à la colonisation de la muqueuse gastrique, [26] . Des mutants non uréolytiques sont incapables de coloniser la muqueuse gastriques [27] ; [28].

- L'activité protéase aboutit à la désintégration de la structure polymérique de la mucine, alors que l'activité lipasique, lèse l'intégrité de la structure phospholipidique de l'épithélium de surface [26].
- Les facteurs d'adhésion permettent une adhérence à la surface cellulaire, ce qui la protège du péristaltisme et de la desquamation de la muqueuse gastrique [29]. L'attachement à la paroi est également indispensable pour initier la réponse inflammatoire [26]. Un certain nombre d'adhésines a été identifié ; ce sont les adhésines codées par : le gène babA [23], le gène babB [30], le gène alpA, et le gène alpB [31]. Très récemment, une nouvelle adhésine, codée par le gène sabA a été identifiée [31].
- Trois enzymes permettent à HP de s'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte :
 - ✧ La superoxyde dismutase, l'alkylhydroperoxyde réductase [31]. Il s'agit d'enzymes, piégeurs de radicaux libres qui semblent favoriser l'implantation bactérienne au niveau de la muqueuse gastrique mais également accélérer l'apoptose [26].
 - ✧ La catalase semble importante pour la survie de la bactérie au contact des cellules phagocytaires [33].
- Ilot de pathogénicité Cag : Il est présent chez certaines souches et pas d'autres.
- Certains codent pour un système de sécrétion de type IV [34].

- Les protéines inflammatoires : OipA a été identifiée comme une protéine de la membrane externe capable d'induire la production de l'IL8 [35]. Et HP-NAP se lie à des récepteurs spécifiques de la membrane et par conséquent la stimulation des neutrophiles humains [26].
- Lipopolysaccharide: Il s'agit d'une famille de glycolipides, dont surtout le lipide A, présent dans l'enveloppe cellulaire des bactéries Gram négatif, dont HP. Il stimule la libération de cytokines et possède des activités endotoxiques. Il inhibe la synthèse de la mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène [36].
- Cytotoxine vacuolisante : La cytotoxine VacA est responsable de la vacuolisation de Certaines lignées cellulaires épithéliales gastriques [37].

3-EPIDEMIOLOGIE :

Bien que de nombreuses études aient révélé l'épidémiologie d'*Helicobacter pylori* depuis 1982, de nombreuses questions n'ont pas trouvé de réponse, en particulier le mode de transmission de la bactérie n'a pas été formellement confirmé.

3.1. Prévalence, incidence et réinfection

Lors de l'étude de l'incidence de l'infection, deux paramètres doivent être considérés: i) la population étudiée doit être représentative de la population cible; ii) la méthode de détection choisie doit être suffisamment sensible et spécifique. L'infection à *Helicobacter pylori* touche plus de 50% de la population mondiale. Le taux d'infection dans les pays en développement (80-95%) est beaucoup plus élevé que dans les pays industrialisés (15-30%) (figure 3). Cependant, avec l'amélioration rapide du niveau socio-économique de certaines sous-populations dans les pays en développement et l'utilisation croissante des antibiotiques, cette séparation est devenue de moins en moins claire. Ces dernières années, le taux d'infection dans les pays développés et en développement a considérablement baissé. En raison de l'amélioration des conditions de vie et d'hygiène dans le monde, cette baisse se poursuivra dans le futur [38]; Cette diminution progressive de l'incidence dans les pays développés au cours du siècle dernier a été accompagnée d'une diminution de l'incidence du CG [39].

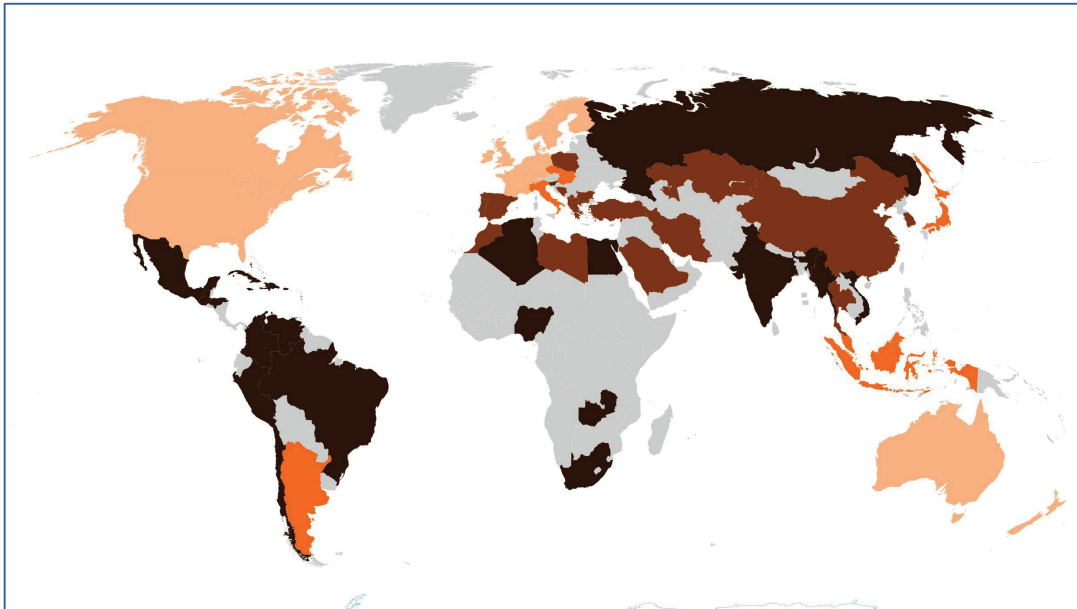


Figure 4. Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans le monde D'après Azevedo *et al.* [40]

L'infection à *Helicobacter pylori* est principalement acquise pendant l'enfance [41]. Dans les pays en développement, l'incidence des enfants est de 3% à 10% par an et dans les pays industrialisés, elle est de 1% par an [42]. Contrairement aux pays en développement, la récurrence de l'infection à *Helicobacter pylori* (réinfection ou mauvais traitement) après éradication de la bactérie de l'estomac dans les pays développés semble être rare [43].

3.2. Réservoir de virus

Le seul réservoir de virus connu est l'estomac humain. Malgré des recherches approfondies, les réservoirs environnementaux n'ont pas été officiellement identifiés. Cependant, il peut jouer un rôle important, en particulier dans les pays en développement [40]. Plusieurs hypothèses ont été explorées: l'eau, la nourriture, les animaux.

3.2.1. Arguments en faveur de l'eau

Un grand nombre d'études épidémiologiques ont identifié l'eau potable comme un facteur de risque d'infection à *Helicobacter pylori* [44]. En utilisant des

techniques de réaction en chaîne par polymérase (PCR) et d'hybridation in situ par fluorescence, l'ADN d'*Helicobacter pylori*, les rivières et les réseaux de distribution ont été trouvés dans des biofilms présents dans l'eau ou les puits [45]. Cependant, la détection de l'ADN d'*Helicobacter pylori* par PCR ne prouve pas que ces bactéries sont viables et peuvent donc se propager. À de très rares exceptions près, les tentatives de culture d'*Helicobacter pylori* à partir d'eau n'ont jamais été couronnées de succès [46].

Des expériences en laboratoire ont montré que la forme globulaire d'*Helicobacter pylori* existe jusqu'à 1 semaine dans de l'eau artificiellement contaminée conservée à + 4 ° C. Il existe différentes opinions sur ces formes sphéroïdes qui ne peuvent pas se diviser dans des conditions de culture normales mais qui maintiennent tout de même un métabolisme basal: on estime que la concentration intracellulaire d'adénosine triphosphate est 1000 fois inférieure à celle de la forme bactérienne [47]. L'auteur pense que ce sont toutes des formes de changement de sexe. Il n'y a pas de virulence chez les porcelets gnotobiotiques infectés expérimentalement [48], et les modifications structurales et métaboliques observées lors de la conversion en forme sphéroïde [47] confortent cette hypothèse. De plus, en raison de l'infection par le bactériophage PhiX174, des changements morphologiques similaires se sont produits dans la lyse de la forme bactérienne d'*Helicobacter pylori* médiée par la protéine E.

D'autres auteurs pensent que les formes de cocci sont viables, qu'elles sont résistantes lorsque le milieu de culture est épuisé, elles peuvent indiquer la propagation de l'infection ou la forme de résistance aux traitements antibiotiques. La recherche sur différentes activités cellulaires semble étayer cette hypothèse [49]. Fait intéressant, il semble que la conversion en forme

sphéroïde soit un phénomène actif, car lorsque le gène *cdrA* (un gène impliqué dans la division cellulaire) est muté, cette conversion peut être empêchée [50]. Ces formes viables et non cultivables de cocci peuvent être une source de contamination, possiblement causée par des biofilms présents dans tous les systèmes de stockage d'eau [51].

3.2.2. Arguments en faveur des aliments

Au moins deux études ont montré un lien entre la consommation de crudités et la propagation d'*Helicobacter pylori* [52]. On dit que la pollution des légumes crus se fait par l'eau polluée utilisée pour l'irrigation ou le lavage, ce qui signifie qu'*Helicobacter pylori* peut survivre dans l'eau. À notre connaissance, aucune recherche n'a tenté de détecter les bactéries directement à partir de ces produits par culture ou PCR. Des études épidémiologiques indiquent également que le lait peut être une source de pollution. Au Mexique, une consommation élevée de lait est associée à un taux d'infection plus élevé, mais c'est l'inverse en Italie [40]. Cette différence s'explique par la différence de qualité microbienne du lait: par rapport au berger, la communauté des éleveurs (98%) et leurs familles (73%) ont une prévalence significativement plus élevée. Le groupe témoin n'a pas touché les brebis (43%) [53].

L'équipe a même réussi à cultiver *Helicobacter pylori* à partir de lait de chèvre cru [53], mais le criblage massif de 400 échantillons par la Turquie n'a pas été confirmé [54]. *Helicobacter pylori* a également été cultivé à partir d'échantillons de lait cru. Dans la même étude, la PCR (gène *ureA*) a été utilisée dans 72% des échantillons de lait cru et 55% des échantillons de lait pasteurisé ont été testés [55]. Grâce à la culture bactérienne de différents aliments conservés à + 4 ° C après contamination artificielle, la viabilité d'*Helicobacter pylori* a été étudiée à

différents intervalles de temps. Les bactéries peuvent se développer à partir du lait ou du tofu jusqu'à 5 jours et de la laitue ou du poulet cru jusqu'à 2 jours. Cependant, il ne peut pas être séparé du yaourt [56]. Ces différences de viabilité peuvent s'expliquer par l'allongement du temps de survie dans des environnements acides et très humides [57].

3.2.3. Arguments en faveur du tractus digestif des animaux

Après la publication de deux études séroépidémiologiques impliquant des travailleurs d'abattoirs et des personnes non apparentées aux animaux en tant que cas témoins, la possibilité qu'*Helicobacter pylori* soit une maladie zoonotique a augmenté. Ces résultats sont controversés en raison des possibles réactions croisées entre *Helicobacter pylori* et *Campylobacter jejuni*, qui sont courantes dans le tractus gastro-intestinal des animaux. Une revue de la littérature montre qu'aucune étude épidémiologique n'indique clairement qu'il existe des réservoirs chez les animaux. Récemment, la présence d'*Helicobacter pylori*. Des tests ont été réalisés sur les excréments et la salive des chats [58]. Bien que 77% des échantillons aient été positifs par PCR, les amorces spécifiques à l'espèce n'ont pas montré d'amplification du gène cible. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour clarifier le rôle de ce réservoir

3.3. Transmission de l'infection par *H. pylori*

3.3.1. Voies de transmission de l'infection

Bien qu'identifiée comme une bactérie strictement humaine, la voie de transmission est encore mal comprise; certains arguments soutiennent la contamination de l'appétit, tandis que d'autres soutiennent une contamination fécale ou orale. En examinant la littérature sur ce sujet en 2008, on constate qu'un grand nombre d'études ne sont pas encore parvenues à un consensus sur la voie de transmission [59].

3.3.1.1. Arguments en faveur de la transmission gastro-orale

Le taux d'infection plus élevé parmi les gastro-entérologues indique une contamination par microgouttes du suc gastrique pendant l'endoscopie [60]. Ce mode de transmission est principalement causé chez les jeunes enfants qui souffrent fréquemment de reflux gastro-intestinal et de vomissements [61]. Une étude épidémiologique récente a fourni un argument indirect, qui a montré que les personnes vivant avec des vomissements de gastro-entérite dans une communauté vivant sous le même toit ont un risque d'infection 6 fois plus élevé [62]. . Dans l'étude de Parsonnet et al., Tous les échantillons de vomissements des personnes infectées étaient positifs, et 37% des échantillons d'air prélevés pendant l'épisode de vomissements étaient également positifs. Deux autres études ont également montré que la présence d'*Helicobacter pylori* peut être trouvée par la culture de vomissements [61]. Récemment, la biologie moléculaire a prouvé que les bactéries sont 600 fois plus abondante dans les vomissements que dans les selles [63].

3.3.1.2. Arguments en faveur de la transmission oro-orale

Au Bangladesh, les mères hindoues, contrairement aux mères musulmanes, appliquent régulièrement de la salive sur leurs mamelons avant d'allaiter. Une étude a révélé que le taux d'infection des bébés hindous est significativement plus élevé que celui des bébés musulmans, ce qui peut être causé par la transmission orale [64]. Certaines personnes suggèrent également que les mères mangent trop tôt, ce qui est une source de pollution pour les enfants de différentes populations [59]. Bien que *Helicobacter pylori* soit rarement trouvé sur les baguettes, il a été confirmé que l'utilisation de baguettes et le partage du même plat au sein de la communauté chinoise sont des facteurs de risque de

transmission [61] . Un contre-argument est qu'il n'y a pas de corrélation claire entre la prévalence des infections et la profession de dentiste [65]. Après avoir détecté *Helicobacter pylori* dans la cavité buccale par PCR et testé *Helicobacter pylori* dans l'estomac par culture, 94 personnes ont été infectées par *Helicobacter pylori*, et 17% d'entre elles ont également introduit la bactérie dans la cavité buccale. Cependant, les résultats de la détection d'*Helicobacter pylori* dans la cavité buccale par PCR sont encore contradictoires. Peu d'études ont décrit la culture de bactéries orales, qui peut être le résultat d'un reflux gastrique transitoire [66]. Des études menées dans un milieu expérimental imitant la salive ont montré que la culture commençait à être inhibée après avoir été placée à 37 ° C pendant 1 heure, mais avec l'ajout de salive humaine, cette inhibition était affaiblie [67]. De plus, la présence de bactéries à un endroit particulier ne prouve pas nécessairement que le site est impliqué dans la transmission.

3.3.1.3. Arguments en faveur de la transmission féco-orale

Bien que *Helicobacter pylori* passe clairement par les intestins, cette bactérie ne convient pas à cet environnement. Elle est sensible à la bile et il est peu probable qu'elle soit transportée par l'intestin [40]. Une étude épidémiologique récente a montré que lorsqu'une des personnes infectées avait la diarrhée, le risque d'infection dans la communauté vivant sous le même toit n'augmentait pas de manière significative [62]. Des études ont utilisé le modèle du virus de l'hépatite A (un virus qui cause une contamination fécale) pour explorer la transmission orale d'*Helicobacter pylori*, mais les résultats sont convaincants [68]. La culture bactérienne dans les selles est rarement réussie, sauf dans de rares études où les selles sont accélérées chez la plupart des patients [66]. Des tests de détection d'*Helicobacter pylori* par PCR ou dosage immunoenzymatique (ELISA) ont

confirmé la présence de bactéries dans les selles de populations infectées [69], Mais il est important de se rappeler que trouver de l'ADN ou des antigènes d'*Helicobacter pylori* ne signifie pas nécessairement que les bactéries sont toujours vivantes.

3.3.2. Mode de transmission de l'infection

Plusieurs études de génotypage ont montré que l'acquisition de l'infection peut se produire à l'intérieur et à l'extérieur de la famille, mais la transmission au sein de la famille est la principale [70]. Cependant, ces études comportent un ou plusieurs biais majeurs: i) La possibilité d'une infection mixte par la même personne complique l'étude du mode de transmission de l'infection, et ce paramètre n'est généralement pas pris en compte. Par conséquent, les plus fréquemment étudiés sont des isolats individuels dans une zone spécifique de l'estomac. ii) Les méthodes utilisées manquent généralement de pouvoir discriminant pour identifier les différences génétiques entre les isolats (typage ribosomal, longueur des fragments de restriction basée sur la PCR Analyse du polymorphisme (PCR-RFLP), analyse de l'ADN polymorphe amplifié au hasard (RAPD), séquençage d'un nombre limité de gènes domestiques). En outre, ces études ont été menées dans des familles vivant dans des pays développés, mais pas dans des pays en développement. Certaines études récentes ont tenté de prendre ces paramètres en considération. La diversité génétique d'*Helicobacter pylori* a été largement étudiée dans l'estomac de familles dont les parents sont nés en Algérie et en France ont quatre enfants [71]. Pour chaque membre de la famille, 9 à 10 isolats de l'antra gastrique et du fond de l'œil ont été caractérisés par séquençage de deux gènes domestiques (*glmM* et *hspA*). Plusieurs clones ont été trouvés dans l'estomac de chacun. La recherche sur la diversité génétique

globale montre que le cycle interne du clonage se déroule entre parents et enfants et entre frères et sœurs. Ce qui est intéressant, c'est qu'un enfant a sa propre pression, ce que les autres membres de la famille n'ont pas. Une autre étude a analysé la diversité génétique des isolats d'*Helicobacter pylori* dans deux familles de 52 individus vivant en milieu rural en Afrique du Sud et dans 11 familles de 43 individus vivant en milieu urbain au Royaume Uni, aux Etats-Unis, en Corée du Sud et en Colombie [72]. En analysant la diversité de sept gènes ménagers. La transmission intra-familiale de la souche est plus fréquente dans les zones urbaines, indiquant une transmission entre parents et enfants ou entre frères et sœurs. Dans les familles sud-africaines, la diversité génétique est plus grande, et il n'y a pas de similitude entre les souches cachées par les parents et les enfants, ou entre les souches qui existent chez les individus sous le même toit. Cependant, en séquençant presque tous les membres de la famille, un isolat isolé de l'antré gastrique et du fond d'œil a été étudié, ce qui signifie que le nombre d'infections mixtes peut être sous-estimé par rapport aux études précédentes. Le mode de transmission d'*Helicobacter pylori* dans les zones à taux d'infection élevé (comme dans les zones rurales d'Afrique du Sud) semble être différent de celui rencontré dans les zones à taux d'infection faibles ou moyens. La diffusion de l'eau et de la nourriture, la promiscuité peuvent jouer un rôle plus important dans les pays en développement, ce qui peut être le résultat de différences de style de vie et de culture. Récemment, en séquençant les gènes de deux familles et en utilisant des membranes hybrides haute densité [71].

Dans les familles françaises, les infections mixtes sont rares car tout le monde ne porte pas une souche dans l'estomac. Famille en Algérie, Plusieurs enfants ont des infections mixtes. Deux à cinq souches ont été transmises dans la même

famille, et la même souche a été retrouvée chez au moins deux membres de la même famille. Ce point de vue soutient l'établissement de modèles de transmission intra-familiale (notamment entre enfants et parents). Et entre frères) et sœurs). Étonnamment, la mère n'a pas participé à la dissémination des deux familles françaises. Ces trois études fournissent de nouvelles idées pour la transmission des infections: i) Les infections mixtes semblent être courantes dans les pays en développement, ii) La transmission intra-familiale se fait dans les pays développés, en particulier entre frères, en particulier entre frères iii) Horizontal Le mode de transmission semble être dominant dans les pays en développement.

3.3.3. Facteurs influençant la transmission de *H. pylori*

De nombreuses études à travers le monde ont montré qu'un niveau socio-économique inférieur est lié à une prévalence plus élevée de l'infection à *Helicobacter pylori*, et que le niveau socio-économique de l'enfance détermine ce risque. Infection acquise [à revoir [59]. Un argument fort est que les jumeaux homozygotes vivant dans un environnement pauvre ont un taux d'infection plus élevé. Les principaux facteurs de risque sont la surpopulation, le manque d'assainissement, l'eau potable contaminée et le partage du lit pendant l'enfance. D'autres facteurs ont également été déterminés comme le faible niveau d'éducation des parents (en particulier les mères),

le fait qu'ils n'allaitent pas, les habitudes culturelles, la prémastication ou la partage de plats, le nombre de personnes dormant dans la même chambre, le nombre de frères et sœurs, un âge plus élevé.

4-PATHOLOGIES ASSOCIES A L'HP :

4.1. Pathologies associées aux infections à *H. pylori*

L'infection à *Helicobacter pylori* est plus fréquente dans l'enfance et dure toute la vie. Certaines pathologies qui lui sont associées n'apparaissent que de nombreuses années plus tard, pour le cancer gastrique (CG) environ 40 ans. L'interaction entre les facteurs pathogènes des bactéries, la sensibilité de l'hôte individuel et l'environnement est à l'origine du processus d'infection. Toute infection de l'estomac par *Helicobacter pylori* provoquera une inflammation de la membrane muqueuse, conduisant à une gastrite histologique. Par conséquent, il n'y a pas de porteurs vraiment sains d'*Helicobacter pylori*. La gastrite est principalement localisée au niveau de l'antrum gastrique. Elle est liée à une hypergastrinémie et une hyperacidité, qui peuvent conduire à une métaplasie épithéliale gastrique au niveau duodénal, qui à son tour conduit à un ulcère duodénal. Dans ce cas, l'effet protecteur sur le développement de CG a été prouvé. Au contraire, la gastrite (infection de l'antrum et du fond de l'estomac) L'hypochlorhydrie associée est liée à une diminution de la sécrétion d'acide. L'évolution de l'infection vers le cancer est la "cascade Correa", de la gastrite à la gastrite atrophique, de la métaplasie intestinale à la dysplasie, puis à la transformation maligne [73] (Figure 2). Environ 90 à 95% des ulcères duodénaux et 70 à 75% des ulcères gastriques sont liés à une infection à *Helicobacter pylori*. Médicaments inflammatoires non stéroïdiens. On estime que les patients infectés par *Helicobacter pylori* ont un risque de 10% de développer un ulcère gastro-duodénal [74]. L'infection à *Helicobacter pylori* est associée à deux types de tumeurs: le lymphome MALT (Mucosal Associated Lymphoïde Tissue) et les adénocarcinomes. Une infection à *Helicobacter pylori* est observée chez 90% des patients atteints d'un lymphome MALT. Les patients

infectés par *Helicobacter pylori* ont un risque à vie d'adénocarcinome de 1 à 4%. La relation entre l'infection à *Helicobacter pylori* et l'adénocarcinome gastrique est principalement proposée par les données épidémiologiques. Une étude cas-témoin de 109 patients CG et 109 sujets témoins appariés a montré que 84% des patients étaient infectés par *Helicobacter pylori*, contre 61% dans le groupe témoin. La cote (OR) (95%) Le pourcentage de CG chez les patients avec une infection à intervalle de confiance était de 3,6 (1,8-7,3) [74]. En 2001, Uemora et al. Les résultats ont montré que sur une série de 1526 patients après 8 ans de suivi, seuls les patients avec une infection à *Helicobacter pylori* CG est apparu (2,9% vs 0%) [75].

Histologiquement parlant, l'adénocarcinome peut être de type intestinal bien différencié ou de type indifférencié diffus. En raison d'une mutation germinale dans le gène suppresseur de tumeur CDH1, qui code pour la molécule d'adhésion intercellulaire E-cadhérine, un petit pourcentage d'adénocarcinomes diffus sont hérités. Des études épidémiologiques ont montré qu'*Helicobacter pylori* joue un rôle clé dans le développement des deux types d'adénocarcinome [75]. Les adénocarcinomes associés à l'atrophie se manifestent par une histologie intestinale diffuse, tandis que les adénocarcinomes sans atrophie gastrique et associés aux manifestations cliniques du reflux gastro-œsophagien se manifestent uniquement sous forme d'histologie intestinale. Une étude rétrospective a également montré que le cancer de l'estomac supérieur (après exclusion soigneuse du cancer au-dessus de l'embranchement) est principalement lié à *Helicobacter pylori* [76].

Actuellement, la CG se classe au quatrième rang parmi les cancers les plus diagnostiqués au monde, avec environ un million de nouveaux cas chaque année, et la deuxième cause de décès parmi les cancers, avec environ 800 000

décès chaque année. Son pronostic est très mauvais, avec un taux de survie à 5 ans de 10% à 15% [77]. Dans les pays développés, bien que la morbidité et la mortalité globales de CG diminuent, dans les pays en développement, son incidence dans les lésions malignes augmente. L'incidence la plus élevée de CG a été observée en Asie de l'Est (Chine, Corée du Sud, Mongolie et Japon) et en Amérique du Sud (Chili, Colombie, Équateur et Pérou). Le risque semble être la mesure préventive la plus efficace.

Les principaux facteurs connus de l'hôte, de l'environnement et des bactéries affecteront le processus pathologique, représenté respectivement en rouge, vert et bleu. Le pourcentage indique le risque de développer une pathologie donnée dans une population infectée.

4.2. Indications de la recherche et du traitement de l'infection à H. pylori

4.2.1. Ulcère gastrique et duodéal

Le rôle de l'éradication d'*Helicobacter pylori* dans la cicatrisation des ulcères diffère selon qu'il s'agit d'un ulcère duodéal ou d'un ulcère gastrique. Une méta-analyse de 53 études a montré que le traitement d'éradication a un taux de guérison plus élevé que le traitement antisécrétoire seul pour les ulcères duodénaux, mais n'a aucun bénéfice pour les ulcères gastriques. . Au contraire, l'éradication a un effet bénéfique important sur la prévention de la récurrence des ulcères duodénaux ou gastriques [78]. Selon une méta-analyse, les taux de récurrence de l'ulcère duodéal et de l'ulcère gastrique 1 an après l'éradication sont respectivement de 1% et 3%, tandis que les bactéries non éradiquées sont de 35% et 40% [79]

4.2.2. Lymphome du MALT

Le taux élevé d'infection à *Helicobacter pylori* chez les patients atteints d'un lymphome MALT (90%) est un argument très fort. Le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* peut amener 60% à 90% des patients à développer une régression du lymphome MALT de bas grade [80]. Selon les premiers résultats de l'étude, 5 à 87% des patients ayant répondu initialement ont maintenu une étude prospective de rémission de 5 ans . Une méta-analyse de 34 études incluant 1271 patients a montré que parmi 1250 patients guéris avec succès de l'infection à *Helicobacter pylori*, 973 (78,5%) des lymphomes du MALT ont disparu [81]. Par conséquent, l'éradication d'*Helicobacter pylori* fait partie du traitement initial de tous les lymphomes gastriques du MALT.

4.2.3. Cancer gastrique et lésions pré-néoplasiques

Les antécédents de CG des parents au premier degré augmentent le risque de cancer chez les patients atteints d'une infection à *Helicobacter pylori*. La recherche de Leung et al. Des études ont montré que la métaplasie intestinale chez ces patients est étroitement liée à l'infection à *Helicobacter pylori*, chez l'homme, à l'âge et à la présence de CG chez les frères et sœurs [82]. Une méta-analyse de 11 études récentes menées par Rokkas a confirmé que ce type de patients infectés par *Helicobacter pylori* présentait une augmentation des lésions préneoplasiques (atrophie intestinale et / ou métaplasie) par rapport au groupe témoin [83].

À ce jour, aucune étude formelle n'a montré que l'éradication d'*Helicobacter pylori* pouvait réduire le risque de CG [84]. Ce type de recherche est difficile à mener car il nécessite un suivi à long terme de grandes cohortes, car la survenue d'un cancer gastrique est un phénomène qui dure plusieurs années et ne concerne qu'un petit nombre de patients infectés [85]. De plus, après le stade de la

métaplasie intestinale, les bactéries ne sont généralement plus détectées dans l'estomac, ce qui rend difficile la preuve de ses caractéristiques et de son implication directe dans la maladie. Une étude comparative a évalué l'effet de l'éradication d'*Helicobacter pylori* sur le cancer Y compris 1630 sujets chinois asymptomatiques qui ont été assignés au hasard pour recevoir un traitement d'éradication ou un placebo [86]. À la fin du suivi de 7,5 ans, il a été constaté que les sujets qui avaient traité avec succès une infection à *Helicobacter pylori* présentaient une tendance significative à la réduction de la CG. L'analyse en sous-groupe a montré qu'il y avait 7 patients (6%) dans le groupe de patients avec des lésions préneoplasiques au départ, alors qu'il n'y avait pas de cancer dans le groupe de patients sans lésions préneoplasiques. Ces résultats indiquent que l'éradication d'*Helicobacter pylori* peut réduire le risque de cancer. Dans une étude portant sur 80255 patients atteints d'ulcère gastro-duodéal, infection à *Helicobacter pylori* à Taiwan Entre 1997 et 2004, Wu et al. Les résultats ont montré que le risque de CG entre le groupe de traitement d'élimination précoce (avant 1 an après la découverte de l'ulcère) et la population générale n'a pas changé (OR = 1,05; IC à 95%: 0,96-1,14). En revanche, l'éradication tardive de l'infection à *Helicobacter pylori* (1 an après la découverte de l'ulcère) est associée à un risque accru de CG (OR = 1,36; IC à 95%: 1,24-1,49) [87]. Une étude de 795 adultes atteints de lésions préneoplasiques en Colombie a montré que la régression des lésions associées à l'éradication d'*Helicobacter pylori* est proportionnelle au carré du temps après traitement [88]. Dans une méta-analyse de six études comparatives sur les effets de l'éradication sur le processus des lésions précancéreuses de la muqueuse gastrique, un risque réduit de progression a été observé dans le groupe de traitement. Quatre de ces études ont été menées dans des zones à forte prévalence de CG en Asie [89].

5-DIAGNOSTIC : [90]

Le groupe d'études français des helicobacter (GEFH) a recommandé le dépistage de H.pylori et l'éradication chez toutes les personnes infectées afin de prévenir la survenue des cancers gastriques. Des outils de diagnostic fiables et non invasifs sont disponibles.

Cette recherche de la présence de H.pylori doit être systématique chez les personnes à risque élevé :

- Les malades ayant un ulcère prouvé
- Les malades ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer
- Les parents du premier degré de malades ayant un cancer gastrique
- Les malades ayant des lésions préneoplasiques (gastrite atrophique)
- Les malades ayant un lymphome de MALT(Mucosa Associated Lymphoid Tissue), tumeur rare susceptible de régresser après traitement H.pylori.

Les méthodes actuelles sont classées en invasives et non invasives , selon qu'elles nécessitent ou non une fibroscopie oseo-gastro-duodénale.

Méthodes non invasives	1 : la sérologie
	2 : le test respiratoire
	3 : la recherche d'antigènes dans les selles
Méthode invasive	4 : biopsie au nombre de trois

1 : la sérologie, méthode non invasive est utile mais cependant réservée à des laboratoires spécialisés. Cependant, elle reste toutefois positive de nombreux mois après l'éradication. La technique la plus utilisée est de type ELISA. La sensibilité et la spécificité varient selon les Kits commercialisés.

❖ Ce test a une sensibilité relative de 93,8% et une spécificité relative de 95,5%

2 : le test respiratoire ou analyse de l'air expiré consiste à faire absorber au patient de l'urée marquée au carbone 12 ou 13, puis à rechercher la présence ou l'absence de l'isotope dans le gaz carbonique expiré.

Si la bactérie est présente dans l'estomac, l'urée se scinde et libère le carbone 12 ou 13 qui passe dans le sang puis les poumons et se retrouve dans l'air expiré. Ce test, fiable à plus de 98%, présente l'avantage de rechercher la présence de bactérie dans la totalité de l'estomac.

3 : La recherche d'antigènes dans les selles présente un intérêt indéniable. Chez des sujets dont l'infection était prouvée par fibroscopie/biopsie, le dosage immunologique des antigènes a révélé une sensibilité de 96%, une spécificité de 93% et des valeurs prédictives positives de 92% et négative de 96%.

4 : la méthode invasive fait appel à des biopsies (surtout au niveau de l'antrum et du fundus) lors d'une endoscopie, par exemple pour un malade réagit peu au traitement. Il est alors possible après culture d'effectuer un antibiogramme et de vérifier la sensibilité au traitement.

De manière idéale, trois biopsies devraient être réalisées dont une pour un examen anatomo-pathologique. L'examen des biopsies par la coloration de Warthin Starry ou celle de Gram permet de mettre en évidence des bactéries

incurvées à la surface de l'épithélium de la muqueuse et parfois dans le cytoplasme des cellules.

La deuxième biopsie permet la réalisation d'un test rapide à l'urée par simple virage d'un inducteur de PH après incubation de 24h à 37°C.

La troisième biopsie permet la réalisation de cultures au laboratoire, qui est broyée avec du bouillon nutritif (0,3ml) dans un appareil de Potter et ensemencée :

- Sur une gélose sélective *Helicobacter pylori*
- Sur une gélose Columbia/brucella/Wilkins Chalgren à 10% de sang de cheval

Les boîtes sont placées en atmosphère microaéroophile et examinées après 4 jours, puis tous les 3-4 jours pendant 15 jours.

Après une incubation de 2 à 5 jours à 37°C et dans une atmosphère appauvrie en oxygène, la croissance obtenue sur une gélose chocolat ou enrichie au sang de mouton se traduit par l'apparition de colonies translucides, non pigmentées et d'un diamètre de 1 mm.

Les méthodes moléculaires telles l'amplification génique (PCR) suivie ou non d'un séquençage sont peu utilisées dans la recherche directe ou après culture. L'amplification des gènes codant pour les ARNr 16S (suivie du séquençage des amplicons) ou encore du gène *cagA* est possible pour confirmer rapidement le diagnostic.

La PCR de l'ARNr 23S permet de diagnostiquer la résistance acquise aux macrolides (clarithromycine).

6. LE TRAITEMENT :

6.1 Le traitement médicamenteux :

Les antiulcéreux et les antibiotiques sont prescrits avec une posologie de 2 fois par jour :

Tableau 1: Les molécules des traitements médicamenteux et leurs doses [91]

Anti ulcéreux	Dose	antibiotique	dose
Esoméprazole	20 mg	Amoxicilline	1 g
Lanzoprazole	30 mg	Clarithromycine	500 mg
Oméprazole	20 mg	Métronidazole/Tinidazole	500 mg
Pantoprazole	40 mg	Lévofloxacine	500 mg
Rabéprazole	20 mg	Rifabutine	150 mg

6.2 La trithérapie classique :

a. La trithérapie :

La trithérapie a vu le jour en 1993. Depuis la conférence de consensus de 1999, le traitement probabiliste recommandé pour l'éradication de HP est, en effet, la trithérapie associant IPP, Clarithromycine et Amoxicilline [92] ou à un Imidazolé : Métronidazole ou Tinidazole (en cas d'intolérance à l'Amoxicilline [93]).

En ce qui concerne les anti-sécrétoires, les IPP sont manifestement plus efficaces que les anti-H2. Une double dose paraît également plus efficace qu'une simple dose d'IPP [94].

L'ajout d'un IPP aux deux antibiotiques augmente le taux d'éradication, réduit l'impact de la résistance primaire et diminue le risque de résistance secondaire.

L'IPP doit être maintenu tant que l'éradication n'a pas été obtenue afin de prévenir la récurrence ulcéreuse [91].

Cependant, l'efficacité de cette trithérapie décroît régulièrement (environ 30 % d'échecs), principalement en raison de l'augmentation des résistances aux antibiotiques (Clarithromycine et/ou Imidazolé) [95].

L'usage d'un anti-H2 (Ranitidine) à double dose en deux prises, pendant 14 jours, soit 300mg matin et soir, n'est plus recommandé et reste réservé en cas de contre-indication et/ou d'allergie aux IPP, ce qui est exceptionnel [96].

b. Echec du traitement :

La conférence européenne a proposé trois lignes de traitement. La Lévofoxacine est réservée au traitement de recours après un échec et donc ne peut être recommandée que sur la base des résultats d'un antibiogramme [97] ; [98].

C'est ainsi que l'efficacité sur HP de nouveaux antibiotiques a été également testée. Les résultats de l'association Oméprazole-Amoxicilline-Ciprofloxacine chez les malades ayant une double résistance au Métronidazole et à la Clarithromycine ont été décevants (25 % d'éradication) [99]. Enfin il est possible que le Nitazoxanide, nouvel Imidazolé dépourvu de résistance croisée avec le Métronidazole, se montre efficace en cas d'échec des trithérapies classiques [91].

La durée du traitement de la trithérapie est habituellement 7 jours, l'allongement de la durée du traitement de 7 à 14 jours donne des résultats équivalents ou un peu supérieurs [97].

La Rifabutine peut remplacer l'Amoxicilline en cas d'allergie [100] ; [92].

1e Ligne IPP-AMOX-CLARITH pendant 7 à 14 jours **Si échec**

IPP-AMOX-IMIDAZ

2e Ligne pendant 14 jours **Si échec**

Antibiogramme Pas d'antibiogramme

3e Ligne

Souche quinolonerésistante

Souche quinolonesensible

IPP-AMOX-Rifabutine pendant 10 jours

IPP-AMOX-LEVO pendant 10 à 14 jours

Ou IPP-LEVO-Rifabutine pendant 10à 14 jours

6.3 La nouvelle thérapie :

Afin d'augmenter l'efficacité de l'éradication de HP, différentes propositions ont été proposé, on note : la quadrithérapie bismuthé, le traitement séquentiel, les traitements adjuvants comme les probiotiques [101] ; [102], ainsi les chercheurs tendent à développer un vaccin anti-HP afin de prévenir la survenue de l'infection [103].

Récemment, une nouvelle thérapie a été développé du point de vue de la forme galénique médicamenteuse : celle des micro et nanoparticules pour leurs capacité d'être en contact directe avec la bactérie, mais aussi pour leurs mode de libérations ciblé et contrôlé [104].

a . La Quadrithérapie bismuthé :

La quadrithérapie à base de bismuth est proposée dans de nombreux pays. Ce traitement peut cependant être une solution thérapeutique d'exception après échec des traitements habituels. Il se compose de : un IPP 2 fois par jour, du citrate de bismuth 120 mg, du métronidazole 400 mg et de la tétracycline 500mg 4 fois par jour pour au moins 7 jours [105].

Actuellement, cette quadrithérapie bismuthé est administré sous forme d'une seule gélule, on parle de la spécialité Pylera®. Elle est commercialisée en France depuis le mois d'avril 2013 [106], c'est une association triple, fixe, elle associe trois principes actifs : 140 mg de sous citrate de bismuth potassique, 125 mg de métronidazole et 125 mg de chlorhydrate de tétracycline. La tétracycline est encapsulée dans une gélule plus petite pour créer une barrière évitant le contact avec le sous-citrate de bismuth potassique. Le traitement recommandé est de dix jours : 3 gélules de Pylera® quatre fois par jour, associées simultanément à 20 mg d'oméprazole, deux fois par jour [107].

b.Le traitement séquentiel :

L'année 2000 a vu naître la notion de traitement séquentiel, qui constitue le traitement probabiliste de référence. Administré au patient pendant dix jours [108]. Le traitement séquentiel comporte deux phases de 5 jours chacune combinant successivement IPP et

Amoxicilline puis IPP, Clarithromycine et Imidazolé, [93]. Ces deux périodes successives de cinq jours sont suivies de la prise d'un IPP seul, durant quatre à huit semaines, selon l'indication. Ce schéma ne peut cependant pas être utilisé en cas d'allergie à la pénicilline [91].

L'Amoxicilline a été choisie dans la phase initiale du traitement séquentiel d'une part vu que son taux de résistance est très faible et d'une autre part vu son rôle dans la prévention de la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine qui a été démontré [109]. Le rationnel d'une telle approche est que l'Amoxicilline pourrait fragiliser la paroi bactérienne et inhiber certaines pompes d'efflux qui ont la Clarithromycine comme substrat. Ainsi, au cours de la deuxième phase du traitement, les concentrations intra-bactériennes de la

Clarithromycine seraient supérieures et l'activité de l'antibiotique également [110] ; [111].

Par conséquent, l'Amoxicilline dans la phase initiale du traitement séquentiel pourrait empêcher la sélection de résistance secondaire à la Clarithromycine et pourrait accroître l'efficacité de cette molécule dans la deuxième phase du traitement [109] ; [112].

Chez l'enfant, les associations thérapeutiques sont identiques seules les doses changent.

En cas de contre-indication, la trithérapie peut être adaptée. La quadrithérapie à base de bismuth est non disponible à cause de la contre-indication de la tétracycline chez l'enfant. Le traitement séquentiel doit être prescrit en première ligne [91].

6.4 Traitement chirurgical :

La chirurgie pour l'ulcère gastrique ou duodénal est réalisable devant un ulcère persistant et/ou malin ou des conditions d'urgence comme une hémorragie ou une perforation.

Il s'agit dans la majorité des cas pour l'ulcère gastrique d'une gastrectomie partielle distale, associée à une vagotomie tronculaire. Pour l'ulcère duodénal une vagotomie hypersélective (fundique) ou une vagotomie tronculaire avec antrectomie associée à une pyloroplastie. La chirurgie est rare en dehors de ces complications [113].

6.5 Traitement adjuvant :

- Les probiotiques peuvent être ajoutés à l'ensemble des schémas thérapeutiques anti-HP. La majorité des études effectuées suggèrent que

l'adjonction des probiotiques entraînent une diminution des effets secondaires gastro-intestinaux avec comme conséquence directe l'amélioration de la compliance des patients [97]; [114] ; [115].

- La N-acétylcystéine est un dérivé synthétique de la cystéine. Grâce à ses propriétés mucolytiques, un prétraitement à la N-acétylcystéine pourrait dissoudre le biofilm de HP et rendre les bactéries plus vulnérables à l'attaque des antibiotiques.
- La réglisse (extrait aqueux et/ou acide glycyrrhétinique) inhibe la croissance du pathogène et son adhésion aux cellules gastriques, et favorise le maintien des fonctions des muqueuses de l'estomac et de l'intestin [116].
- La vitamine C (associée ou non à la vitamine E) a un effet adjuvant, en combinaison de la trithérapie classique. Une étude publiée en 2013, a prouvé l'intérêt de compléter en vitamines C et E les patients infectés par HP sous trithérapie Amoxicilline, Clarithromycine et Lansoprazole [117].

6.6 Le contrôle de l'éradication :

En raison du risque d'échec du traitement d'éradication, un contrôle est nécessaire après toute tentative d'éradication de la bactérie. Des tests au nombre de trois sont essentiellement demandés pour le contrôle de l'éradication : l'examen anatomopathologie, le test respiratoire et la recherche d'antigènes dans les selles [118].

Si une endoscopie n'est pas indiquée, ce qui est le plus fréquent, il se fait par un test non invasif. Les tests doivent être pratiqués avant tout traitement ou 15 jours après l'arrêt du traitement [119]. Pour le test respiratoire, les conditions de la réalisation de ce test pour le contrôle de l'éradication sont les mêmes que lors du diagnostic. Il faut surtout respecter un délai minimum recommandé après la fin des traitements antibiotiques de 4 semaines, mais lorsque cela est possible, un délai de 6 à 8 semaines paraît préférable afin d'éviter des résultats faussement négatifs [118].



Deuxième Partie
Cancer gastrique

1-DEFINITION ET GENERALITES :

L'estomac peut être le siège du développement de tumeurs, les cancers de l'estomac ou **cancers gastriques**. Une cellule de l'estomac, initialement normale, se transforme et donne naissance à une tumeur maligne.

Dans neuf cas sur 10, le cancer de l'estomac est un **adénocarcinome**, c'est-à-dire que la cellule à l'origine de la tumeur est issue de la muqueuse interne de l'estomac. Toutes les zones de l'estomac peuvent être touchées. La tumeur initiale peut se propager à :

- D'autres couches de la paroi gastrique ;
- D'autres organes situés près de l'estomac ;
- D'autres organes, en donnant des métastases au niveau des poumons, des ovaires, des os ou encore du péritoine.

2-EPIDEMIOLOGIE :

2.1-Incidence

Plus d'un million de cas de cancer gastrique sont diagnostiqués chaque année dans le monde. Le cancer de l'estomac est le 5^e cancer le plus souvent diagnostiqué dans le monde, et le 7^e en matière de prévalence. Le cumul de risque de développer un cancer gastrique de la naissance à l'âge de 74 ans est de 1,87 % chez les hommes et de 0,79 % chez les femmes dans le monde [120].

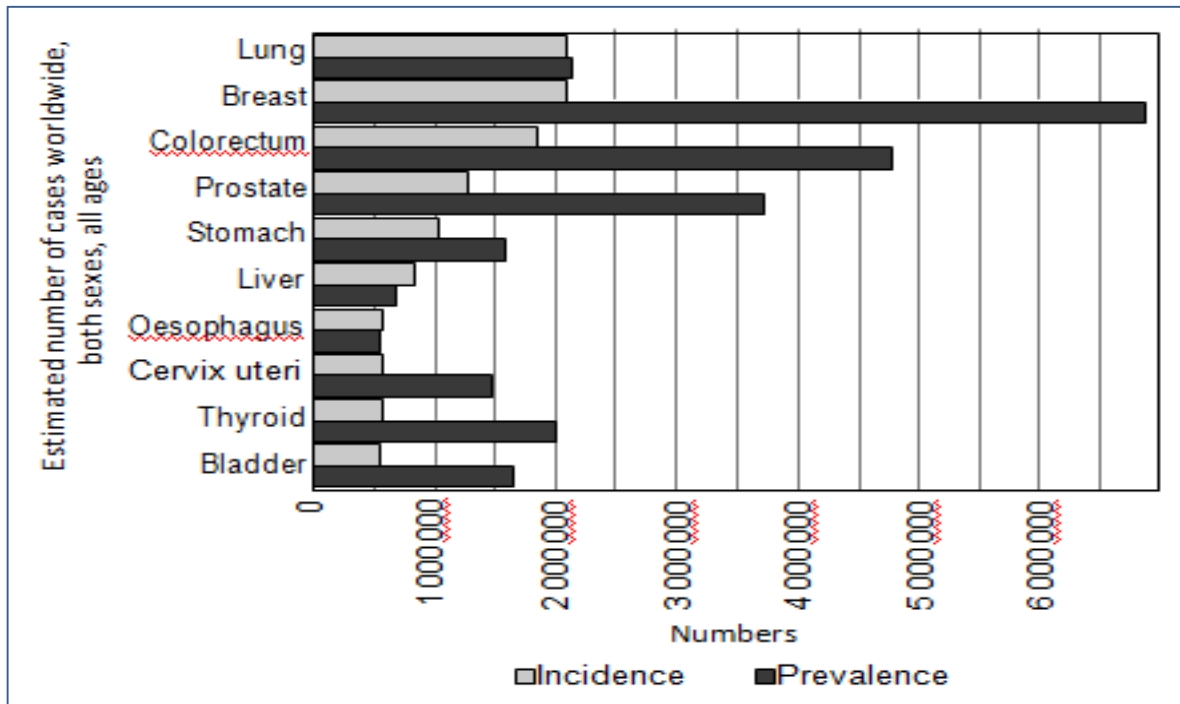


Figure 5. Le graphique montre l'incidence et la prévalence estimées des cas de cancer dans le monde, pour les deux sexes, tous âges.(reproduit à partir de <http://globocan.iarc.fr/>) [121]

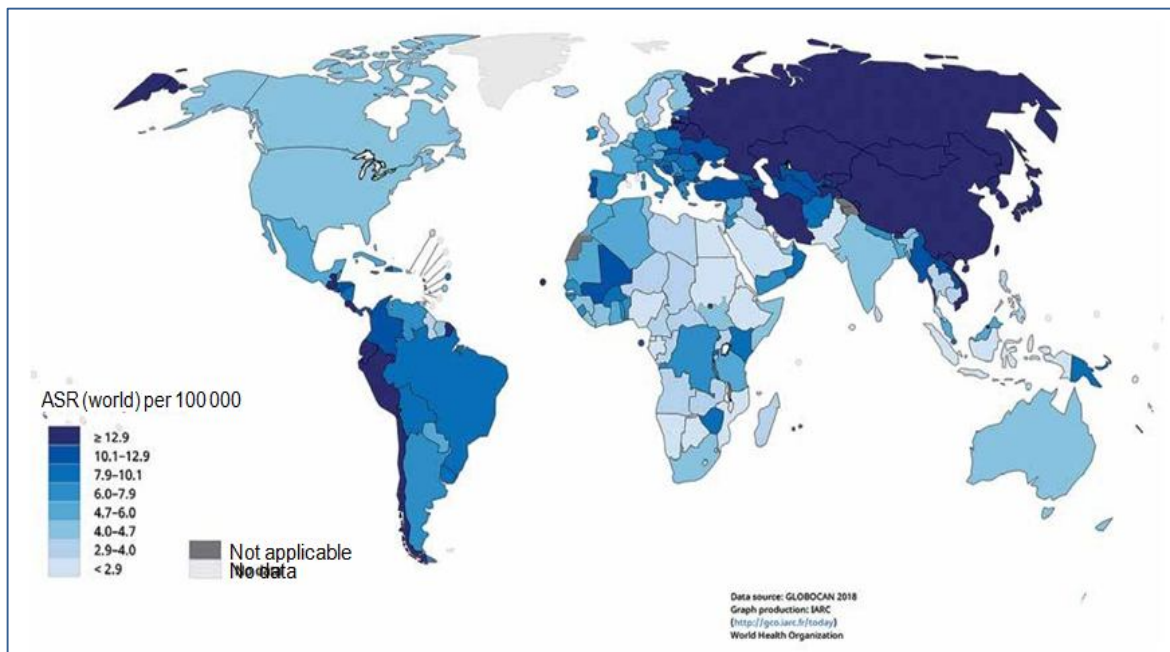


Figure 6. La carte montre les taux d'incidence (mondiaux) du cancer de l'estomac, normalisés par âge, estimés pour 2018, pour les deux sexes, tous âges confondus (reproduit à partir de <http://globocan.iarc.fr/> [121])

Le cancer de l'estomac est plus fréquent chez les hommes. Dans les pays développés, le risque de développer le cancer de l'estomac est 2,2 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes.

Les cancers de l'estomac sont plus fréquemment diagnostiqués dans les pays développés. Le taux d'incidence moyen parmi les pays à indice de développement humain (IDH) moyen-élevé est de 20 pour 100 000 pour les hommes, alors que le taux moyen parmi les pays à IDH faible à moyen est de 6,6 pour 100 000 . [120]

L'incidence du cancer gastrique est très variable selon la région et la culture. Les taux d'incidence sont plus élevés en Asie centrale et orientale et en Amérique latine (figure 2).[122]

La République de Corée présente l'incidence nationale la plus élevée, avec près de 60 pour 100 000 nouveaux cas par an pour les hommes et 25 pour 100 000 pour les femmes.

En Asie de l'Est, l'incidence moyenne du cancer gastrique est de 32,1 pour 100 000 chez les hommes et 13,2 chez les femmes. En Amérique du Nord, cette incidence est de 5,6 pour 100 000.

Par ailleurs, en Afrique du Nord et de l'Est, on note 4,7 de diagnostics annuels pour 100 000 hommes.

Bien que son incidence diminue, le cancer de l'estomac non cardiaque continue d'être diagnostiqué deux fois plus souvent

2.2-mortalité :

Le cancer de l'estomac était la cause la plus fréquente de la mortalité liée au cancer dans le monde jusqu'au milieu des années 1990. Le cancer gastrique est responsable de 783 000 décès chaque année, ce qui en fait le troisième cancer le plus mortel chez les hommes dans le monde entier (figure 5).

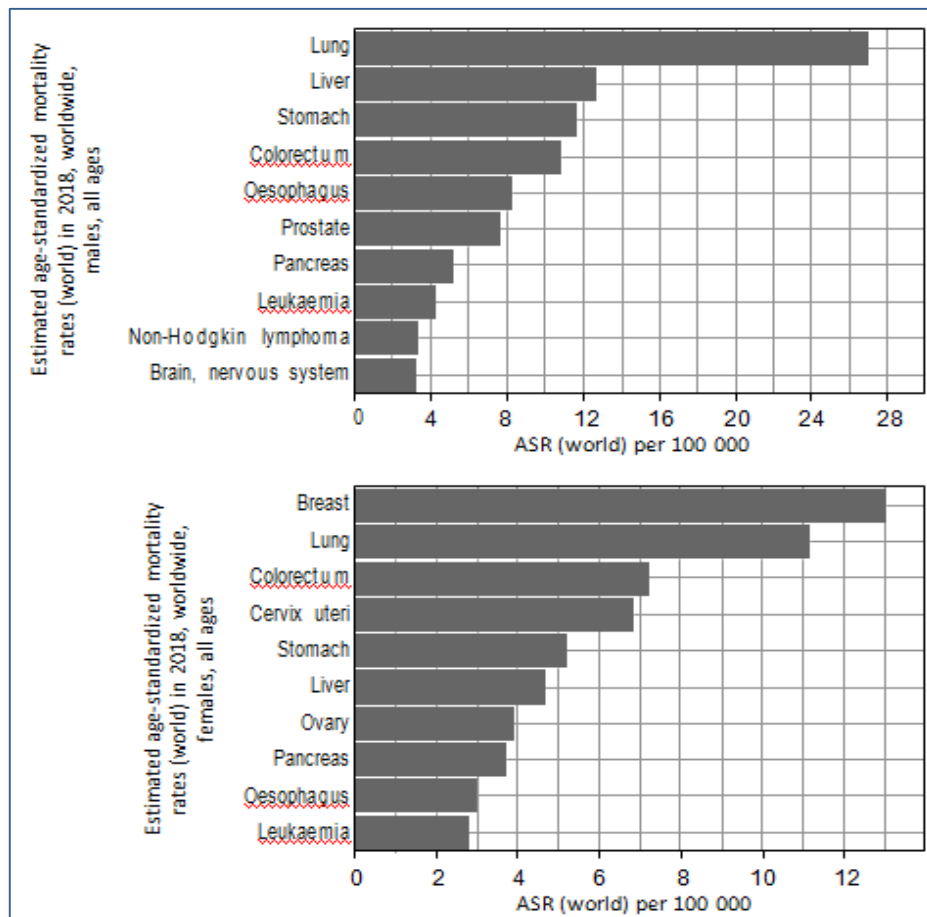


Figure 7. Le graphique montre les taux de mortalité par âge estimés (monde) en 2018, dans le monde entier, hommes et femmes, tous âges confondus (reproduit à partir de <http://globocan.iarc.fr/> [121])

8,3 % de tous les décès par cancer sont imputables au cancer de l'estomac. Le risque cumulé de décès par cancer gastrique, de la naissance à 74 ans, est de 1,36 % pour les hommes et 0,57% pour les femmes [120].

La mortalité due au cancer de l'estomac est plus élevée chez les hommes. Les taux de mortalité sont élevés en Asie centrale et orientale et L'Amérique latine, les mêmes régions à forte incidence.

En raison des taux de survie historiquement faibles et du peu d'options de traitement, en particulier dans les pays en développement, la réduction de l'incidence semble être la clé de la réduction de la mortalité [122].

Chez les hommes, le cancer gastrique est la principale cause oncologique de décès dans dix pays du monde, en particulier dans les pays d'Asie centrale et orientale comme l'Iran, le Kirghizstan et le Turkménistan. Chez les femmes, il est la première cause oncologique de décès dans quatre pays [120].

3-FACTEURS DE RISQUE :

3.1 Génétiques :

On a constaté que les mutations héréditaires de certains gènes, comme le phénotype GSTM1-nul ou le gène CDH1, augmentent le risque de cancer de l'estomac. La perte d'une des copies du gène CDH1 entraîne un cancer gastrique héréditaire à double fusion (HDGC), une maladie autosomique à prédominance héréditaire dans laquelle les cellules malignes se propagent sous la paroi de l'estomac et, par conséquent, se métastasent. Le HDGC et la perte de CDH1 sont également associés au cancer du sein lobulaire, au cancer de la prostate et au cancer colorectal [123].

L'IL-17 et l'IL-10, des polymorphismes des gènes de l'interleukine particulièrement fréquents dans les populations asiatiques, sont également associés à un risque élevé de néoplasme. Le syndrome de Lynch est une autre maladie héréditaire courante qui augmente le risque de cancer gastrique [124, 123].

L'adénocarcinome gastrique et la polypose proximale de l'estomac (GAPPS) est un syndrome prédisposant au cancer hérité d'un modèle autosomique dominant. Il a été mis en correspondance avec le gène 5q22, qui entraîne la perte de l'allèle WT dans les polypes des glandes fundiques [123, 125]. Des mutations ponctuelles du promoteur APC semblent être à l'origine de la maladie.

De même, la polypose adénomateuse familiale (PAF), la forme la plus courante de cancer gastrique intestinal familial, est une prédisposition héréditaire autosomique dominante aux polypes adénomateux causés par des mutations germinales du gène APC. Néanmoins, le risque à vie de développer un cancer

gastrique chez les patients atteints de PFA est inférieur à 1%, ce qui indique qu'il faut une composante environnementale pour transformer les polypes en adénocarcinomes [123]. Toutes ces variantes génétiques sont présentes dans 1 à 3 % des cas [124]. On pense qu'une forte composante environnementale est le facteur le plus important dans la variabilité régionale de l'incidence du cancer gastrique [122].

3.2 Helicobacter pylori :

Le principal facteur de risque de cancer gastrique est la bactérie *H. pylori*. En 2005, les chercheurs australiens Barry Marshall et Robin Warren ont reçu le prix Nobel de médecine pour la découverte de la bactérie *H. pylori*. Avant leur découverte, le mode de vie et le stress étaient hypothétiquement considérés comme les principaux facteurs de risque de l'ulcère gastro-duodéal. En 1985, Marshall s'est délibérément infecté avec la bactérie pour démontrer qu'elle causait une gastrite aiguë. Grâce à leurs travaux, nous savons maintenant que jusqu'à 80 % des ulcères gastriques sont causés par *H. pylori* [126].

La gastrite provoquée par la bactérie est également à l'origine de la majorité des cancers gastriques. 90% des cas de sous-type non cardiaque sont associés à la bactérie [127]. En fait, on a constaté que *H. pylori* augmentait de 5,9 fois le risque de cancer de l'estomac dans les dix ans suivant l'infection. Il a été démontré que les polymorphismes IL-10 et IL-17, associés au cancer gastrique, interagissent avec l'infection par *H. pylori* [124].

Le séquençage génomique et les analyses post-génomiques de la bactérie *H. pylori* ont révélé une longue histoire de coévolution avec l'hôte humain. Beaucoup ont émis l'hypothèse que l'homme avait autrefois une relation symbiotique avec la bactérie et que la récente campagne d'éradication de l'agent

pathogène pourrait être mal engagée. De nombreuses nations, comme l'Inde, qui ont constamment des taux d'infection par *H. pylori* ne souffrent pas d'une forte incidence de cancer gastrique. L'interaction entre *H. pylori*, la génétique et le régime alimentaire peut expliquer ces différences [126]. Si l'infection par *H. pylori* augmente le risque de cancer gastrique, il a également été démontré qu'elle protège contre le reflux gastro-oesophagien et l'adénocarcinome oesophagien. Alors que la bactérie favorise le tritium gazeux corpus (non cardiaque), on sait qu'elle réduit la sécrétion d'acide dans la partie proximale (cardia) de l'estomac, diminuant ainsi la gastrite dans l'oesophage et le cardia. Comme il réduit le risque d'inflammation de l'oesophage, il a également été démontré que *H. pylori* protège contre le cancer gastrique du cardia [127, 128].

3.3 Tabac :

Il a été démontré que la consommation de tabac augmente le risque de cancer gastrique. Le tabac a été impliqué dans la récente augmentation du cancer gastrique dans les pays développés. On estime que 11 % des cancers de l'estomac dans le monde, et 17 % des cas en Europe, sont imputables au tabagisme [124]. Une méta-analyse de 42 études a estimé que chez les fumeurs, le risque de cancer gastrique était environ 1,53 fois plus élevé et qu'il était plus élevé chez les hommes que chez les femmes [129]. Une étude récente a montré que le narguilé et la consommation d'opium sont des facteurs de risque de cancer gastrique et de lésions précancéreuses [130].

3.4 Alcool :

Il a été démontré que la consommation d'alcool augmente le risque de cancer gastrique, mais l'effet de la quantité d'alcool consommée et du risque de cancer gastrique est controversé. Une méta-analyse de 10 études a montré qu'une

consommation modérée d'alcool augmentait le risque de cancer gastrique de 39 %, tandis qu'une consommation importante aggravait encore les risques. Une autre méta-analyse de 44 études cas-témoins et 15 études de cohorte a montré un manque d'association entre la consommation modérée d'alcool et le risque de cancer gastrique. Cependant, une association positive entre le cancer gastrique et la consommation excessive d'alcool a été constatée [131]. L'alcool est connu pour son irritation de la paroi de l'estomac, entraînant une gastrite, un précurseur du cancer de l'estomac [132, 133].

3.5 Le régime alimentaire :

Il a été démontré que l'ingestion de sel augmente le tritium gazeux et les effets cancérigènes de substances connues comme la N-méthyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine (MNNG). On sait que le sel érode la barrière muqueuse de l'estomac, entraînant ainsi une inflammation. le régime alimentaire est riche en sel et en aliments marinés, comme les Japonais, présentent des taux plus élevés de cancer gastrique. Les immigrants japonais aux États-Unis qui ont assimilé et adopté des aliments occidentaux ont présenté un taux de cancer gastrique sensiblement plus faible que ceux qui n'ont pas assimilé leur régime alimentaire [132].

Les conserves de viande sont riches en composés N-nitroso, qui peuvent avoir un effet similaire dans l'organisme. La viande rouge de grain est particulièrement riche en graisses saturées et pauvre en graisses protectrices telles que les oméga-3, ce qui contribue à ses processus inflammatoires et augmente donc le risque de cancer gastrique [132].

Une méta-analyse de neuf études prospectives a démontré que la consommation de café n'était pas associée à un risque global de cancer gastrique. Cependant, une analyse de sous-groupe a montré que la consommation de café pourrait être un facteur de risque de cancer gastrique [134].

Par ailleurs, les fruits et légumes sont riches en caroténoïdes, en folates, en substances phytochimiques et en vitamine C, qui aident à moduler les enzymes métaboliques xénobiotiques pendant la digestion. Les fruits et légumes contiennent également de nombreux antioxydants qui préviennent les dommages métaboliques. La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est un puissant antioxydant que l'on trouve en forte concentration dans les agrumes. Des études cas-témoins ont montré qu'une consommation plus importante de fruits et de légumes était associée à une réduction de 37 % du risque de cancers gastriques. Les sources d'antioxydants non alimentaires telles que le thé vert, les suppléments de vitamines A, C et E, et le sélénium ont donné des résultats mitigés dans la prévention du cancer de l'estomac [132].

4-DIAGNOSTIC :

a. Clinique :

La présentation clinique classique des patients atteints d'un cancer gastrique est bien connue. Les hommes sont plus fréquemment touchés que les femmes, la maladie se manifeste généralement par des signes variés, non spécifiques, parfois trompeurs .

a.1 signes fonctionnels :

- Des douleurs abdominales, épigastriques non rythmés par les repas.
- Une dyspepsie (ballonnement abdominal, éructations, brûlures gastrique...).
- Des vomissements le plus souvent alimentaires.
- Des nausées.
- Des hémorragies digestives qui se manifesteront soit par une hémorragie distillante entraînant une anémie, soit par des hématomèses ou méléna.
- Une altération de l'état générale avec anorexie, perte de poids.
- Une dysphagie.

a.2 signes physiques :

la constatation d'une sensibilité épigastrique, d'une masse abdominale, des signes de dissémination tels qu'une hépatomégalie, un ganglion de Troisier, une ascite, un ictère et une carcinose péritonéale évoquerait le diagnostic , mais l'examen clinique est le plus souvent pauvre .

b.Paraclinique :

b.1 La fibroscopie œsogastroduodénale :

Une suspicion clinique de cancer gastrique doit faire pratiquer une fibroscopie qui est un test de diagnostic très sensible et spécifique permettant le diagnostic dans 95% des cas [135], surtout lorsqu'il est combiné à une biopsie endoscopique. Des échantillons de biopsie multiples doivent être obtenus à partir de toute zone visuellement suspecte ; cette étape implique des prélèvements répétés au même endroit du tissu, de sorte que chaque biopsie ultérieure pénètre plus profondément dans la paroi gastrique.

b.2 Bilan d'extension : TDM thoraco-abdomino-pelvienne :

C'est un examen primordial pour établir le bilan d'extension. Il se fait avec et sans injection de produit de contraste IV, parfois avec ingestion d'eau ou d'hydrosolubles. Il met en évidence la tumeur et recherche l'envahissement des organes de voisinage (pancréas+++), l'envahissement à distance (métastase du foie, poumons), de localisation sur les ovaires, de carcinose péritonéale [136].

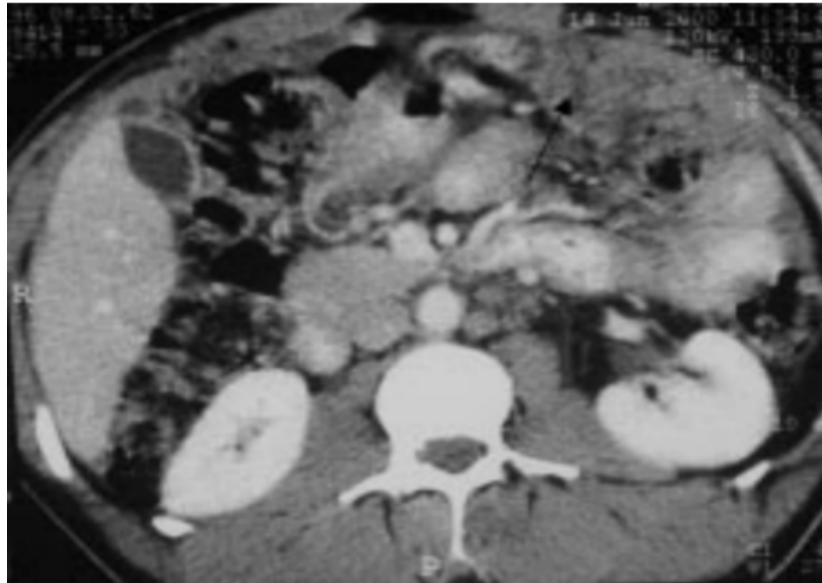


Figure 8: TDM abdominopelvienne hélicoïdale, coupes axiales, injectée et opacifiée par voie haute par de la Gastrografinet diluée. Carcinose péritonéale avec gâteau épiploïque antérieur (flèche noire) [137].

b.3 Marqueurs tumoraux :

Les marqueurs tumoraux (ACE et CA19-9) n'ont pas d'intérêt à visée diagnostique. Ils peuvent par contre s'avérer utiles pour évaluer l'efficacité du traitement oncologique et pour la surveillance et le suivi post-thérapeutique.

B.4 bilan d'opérabilité :

Il permet d'évaluer le retentissement sur l'état général du patient, et repose essentiellement sur :

- une fonction rénale,
- un dosage de la protidémie,
- Une numération formule sanguine à la recherche d'une anémie souvent hypochrome microcytaire,
- Un Ionogramme sanguin,
- et une évaluation de la fonction cardiaque (ECG, échocoeur). Une exploration fonctionnelle respiratoire peut être demandée.

5-STADE ET CLASSIFICATION HISTOLOGIQUE :

Il existe actuellement deux classifications couramment utilisées. La première a été développée par Lauren et la seconde a été développée par l'OMS. Lauren divise le cancer de l'estomac en deux types principaux: le cancer intestinal et le cancer diffus. [138] Le cancer intestinal est composé de structures glandulaires, qui sont généralement bien délimitées. Le cancer diffus est composé de petites cellules rondes qui se propagent plus ou moins à la paroi de l'estomac. La classification OMS est moins utilisée est principalement basée sur des critères morphologiques. [139] elle comprend les types papillaires, tubulaires mucineux, et à cellules en bague à sceau. La linitis plastica est une unité macroscopique anatomopathologique causée par une infiltration diffuse de la paroi gastrique par le type de cancer gastrique diffus. L'apparence typique d'estomac tubulaire rigide peut être observée lors d'un transit baryté.

Concernant la définition du stade d'extension, la classification TNM est toujours une norme internationale (tableaux 2 et 3). L'analyse multivariée a montré que la classification de Lauren conservait une valeur pronostique. Même en considérant la stadification TNM, le type diffus avait le plus mauvais pronostic [140]. Malheureusement, le cancer gastrique est généralement diagnostiqué tardivement dans les pays occidentaux. Aux stades IA, IB, II, IIIA, IIIB et IV, le taux de survie est à cinq ans aux États-Unis est de 78%, 58%, 34%, 20%, 8% et 7%, respectivement [141]. les femmes représentaient 31% et les hommes 25%. Ces valeurs sont comparables en Europe, avec un taux de survie à cinq ans de 25,4% pour les femmes et 20% pour les hommes[142].

Classification TNM des cancers gastriques (AJCC 2002)

Tumeur primaire (T) Tis Carcinome in situ (tumeur intra-épithéliale sans infiltration de la lamina propria) T1 Tumeur envahit la lamina propria ou la sous-muqueuse T2 Tumeur envahit la musculaire propre (T2a) ou la sous-séreuse (T2b) T3 Tumeur perce la séreuse (envahit le péritoine sans invasion des structures avoisinantes) T4 Tumeur envahit les structures avoisinantes (rate, côlon, foie, pancréas, glandes surrénales, intestin grêle, diaphragme, paroi abdominale et rétropéritoine) Ganglions lymphatiques régionaux (N) N0 Pas de métastases dans les ganglions régionaux N1 Métastases dans 1 à 6 ganglions régionaux N2 Métastases dans 7 à 15 ganglions régionaux N3 Métastases dans > 15 ganglions régionaux Métastases à distance (M) M0 Pas de métastases à distance M1 Métastases à distance (les ganglions rétropancréatiques, paraaortiques, portes, rétropéritonéaux et mésentériques sont considérés comme métastatiques)

Tableau 2. Classification TNM des cancers gastriques (AJCC 2002)	
Tumeur primaire (T)	
Tis	Carcinome in situ (tumeur intra-épithéliale sans infiltration de la <i>lamina propria</i>)
T1	Tumeur envahit la <i>lamina propria</i> ou la sous-muqueuse
T2	Tumeur envahit la musculaire propre (T2a) ou la sous-séreuse (T2b)
T3	Tumeur perce la séreuse (envahit le péritoine sans invasion des structures avoisinantes)
T4	Tumeur envahit les structures avoisinantes (rate, côlon, foie, pancréas, glandes surrénales, intestin grêle, diaphragme, paroi abdominale et rétropéritoine)
Ganglions lymphatiques régionaux (N)	
N0	Pas de métastases dans les ganglions régionaux
N1	Métastases dans 1 à 6 ganglions régionaux
N2	Métastases dans 7 à 15 ganglions régionaux
N3	Métastases dans > 15 ganglions régionaux
Métastases à distance (M)	
M0	Pas de métastases à distance
M1	Métastases à distance (les ganglions rétropancréatiques, paraaortiques, portes, rétropéritonéaux et mésentériques sont considérés comme métastatiques)

Tableau 2: classification TNM des cancers gastriques (AJCC2002)

Regroupement en stade (AJCC 2002)

Tumeur primaire (T) Ganglions lymphatiques régionaux (N) Métastases à distance (M) Stade 0 Tis N0 M0 Stade IA T1 N0 M0 Stade IB T1 T2a/b N1 N0 M0 M0 Stade II T1 T2a/b T3 N2 N1 N0 M0 M0 M0 Stade IIIA T2a/b T3 T4 N2 N1 N0 M0 M0 M0 Stade IIIB T3 N2 M0 Stade IV T4 T1-3 N'importe quel T N1-3 N3 N'importe quel N M0 M0 M1

Tableau 3: regroupement en stade (AJCC2002)

Tableau 3. Regroupement en stade (AJCC 2002)			
	Tumeur primaire (T)	Ganglions lymphatiques régionaux (N)	Métastases à distance (M)
Stade 0	Tis	N0	M0
Stade IA	T1	N0	M0
Stade IB	T1 T2a/b	N1 N0	M0 M0
Stade II	T1 T2a/b T3	N2 N1 N0	M0 M0 M0
Stade IIIA	T2a/b T3 T4	N2 N1 N0	M0 M0 M0
Stade IIIB	T3	N2	M0
Stade IV	T4 T1-3 N'importe quel T	N1-3 N3 N'importe quel N	M0 M0 M1

6-TRAITEMENT :

Les options thérapeutiques comprennent la chirurgie, la radio-chimiothérapie et la chimiothérapie. Comme toujours, le dossier doit être présenté en réunion de concertation multi-disciplinaire avant toute décision de traitement

6.1 La chirurgie :

Depuis toujours la chirurgie a joué un rôle crucial dans le traitement du cancer gastrique. Au cours des dernières années, deux nouvelles techniques ont révolutionné les méthodes du traitement, à savoir la résection endoscopique et l'accès invasif minimal.[143,144]

6.1.1 Resection curative :

Le type de résection dépend de la localisation tumorale :

❖ Les cancers gastriques distaux :

La gastrectomie polaire inférieure est adaptée aux tumeurs distales ; elle résèque les deux tiers ou 4/5 de l'estomac, la partie mobile du premier duodénum, le tablier épiploïque et les aires ganglionnaires juxta gastriques ainsi que les ganglions coronaires stomachiques. Le rétablissement de la continuité se fait par une anastomose gastrojéjunale après fermeture du moignon duodénal, soit par une anse en oméga (Intervention de Finnsäter) ou préférentiellement par une anse en Y.

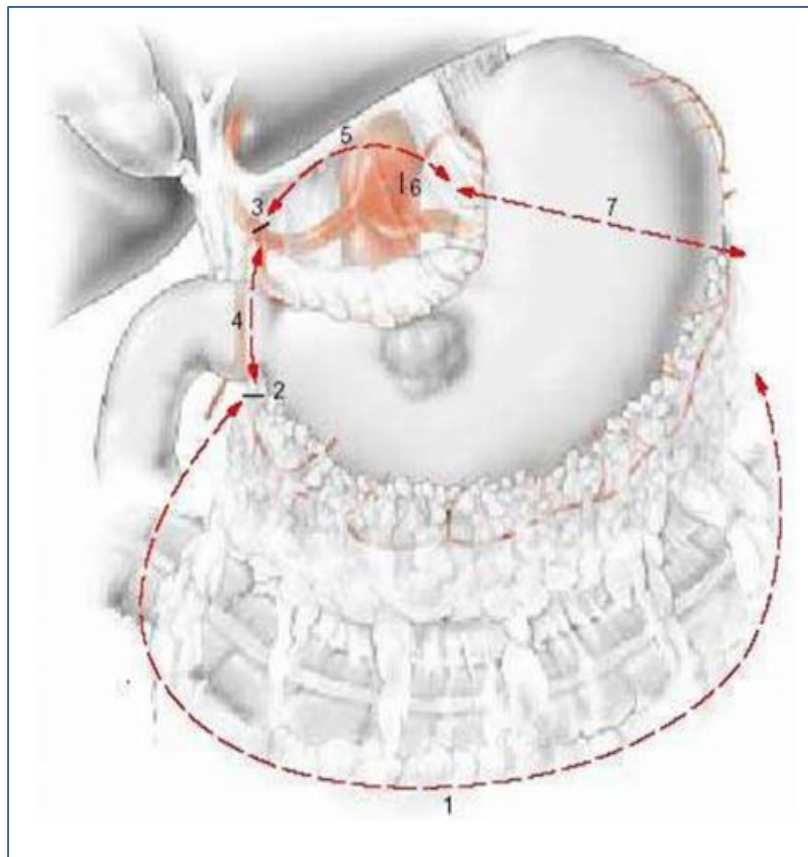


Figure9: principes de la gastrectomie polaire inferieure

1. décollement coloépiploïque ;
2. section de l'artère gastroépiploïque droite ;
3. section de l'artère gastrique droite ;
4. section du duodénum ;
5. dissection du petit épiploon ;
6. section de l'artère gastrique gauche ;
7. section de l'estomac [145].

❖ Les cancers gastriques proximaux:

La gastrectomie totale est destinée aux tumeurs localisées aux tiers moyen et supérieur de l'estomac, ainsi qu'aux tumeurs diffuses. Elle résèque la totalité de l'estomac, la partie libre du premier duodénum, la partie terminale de l'œsophage, les petits et grands épiploons, et les chaînes ganglionnaires juxta gastriques, coronaires et hépatiques. Le rétablissement de la continuité est fait sur une anse en Y.

❖ Rétablissement de la continuité:

Après gastrectomie des 4/5, la continuité digestive peut être rétablie en réalisant une anastomose gastroduodénale (Billroth I), une anastomose gastrojéjunale termino-latérale sur une anse en oméga (Billroth II) ou une anastomose gastrojéjunale sur anse en Y.

❖ Curage ganglionnaire :

Pour la gastrectomie du pôle supérieur, l'anatomie D1 correspond aux groupes 1 à 4 et l'anatomie D2 correspond aux groupes 1 à 4 et 7 à 11. Pour la gastrectomie distale, l'anatomie D1 correspond aux groupes 3 à 6 et l'anatomie D2 correspond au groupe 3. Groupes 3 à 9. Enfin, dans le cas de la gastrectomie totale, l'anatomie D1 correspond aux groupes 1 à 6, et l'anatomie D2 correspond aux groupes 1 à 11. Anatomie D2 correspondant à chaque localisation tumorale [146]

Tableau 4: Variation des groupes ganglionnaires selon la localisation tumorale

Groupe ganglionnaire	Tumeur diffuse	Tumeur du tiers inférieur	Tumeur du tiers moyen	Tumeur du tiers supérieur
N1	1 à 6	3 à 6	1 ; 3 à 6	1 à 4
N2	7 à 11	1 ;7 à 9	2 ; 7 à 11	5 à 11
N3	12 à 16	2 ;10 à 14	12 à 16	12 à 16

6.1.2 Résection palliative :

La loi oncologique de la résection palliative est la suivante: à moins que le taux de clairance locale ne soit amélioré, la marge de sécurité minimale des tissus adjacents et l'inutilité de la dissection ganglionnaire doivent être respectées [147]. Si la tumeur ne peut pas être éliminée et que la tumeur distale est étroite, une anastomose gastro-intestinale peut être réalisée, sinon une prothèse ou une jéjunostomie peut être réalisée [148].

6.2 Endoscopie :

La mucosectomie endoscopique (ME) est une technique relativement récente. Elle a été surtout développée au Japon au début des années 80. La place de la mucosectomie endoscopique au niveau de l'estomac est difficile à définir. De nombreuses variantes techniques ont été publiées mais toutes ont pour but la résection par voie endoscopique de la muqueuse et de la sous-muqueuse de la paroi digestive.

Le traitement endoscopique par mucosectomie est le traitement de première intention en cas de cancer gastrique superficiel au Japon. La mucosectomie constitue le traitement de choix de la dysplasie de haut grade ou de carcinome in situ chez des patients à risques opératoires. En revanche, chez un patient jeune la chirurgie d'exérèse reste l'intervention standard. [149] [150]

6.3 Chimiothérapie :

Les principaux produits utilisés [151] :

a. Antimétabolites :

- Le méthotrexate : Il inhibe la synthèse de l'acide folinique indispensable pour la synthèse des bases nucléiques en se combinant à la dihydrofolate réductase. On peut l'utiliser soit à dose standard (30à50mg/m²) soit à forte dose nécessitant le dosage sérique du méthotrexate.
- Le 5 fluoro uracile : Il agit en s'incorporant à la place de l'uracile dans la biosynthèse de l'ARN et de l'ADN qu'il perturbe. L'un de ses métabolites le 5DFUMP en présence de l'acide folinique inhibe la formation de thymidine nécessaire à la constitution de l'ADN.
- Le tégafure –uracil (UFT) et la capecitabine (XELODA) : Sont des prodrogues qui après leur administration par voie orale sont métabolisées en 5-FU. L'UFT se présente sous forme de gélules dosée à 100mg de tégafur et 224 mg d'uracile. Le XELODA se présente sous forme de comprimés dosés à 150et 500mg. Leur avantage c'est de permettre une imprégnation prolongée de l'organisme en 5-FU sans perfusion de 5-FU et sans la nécessité d'hospitalisation.
- La gemcitabine (Gemzar) Exerce son effet cytotoxique par deux mécanismes: inhibition de la ribonucléique réductase, enzyme clé de la formation des nucléotides nécessaires à la synthèse et la réparation de l'ADN, et la compétition avec le deoxycystidine triphosphate pour l'incorporation dans l'ADN qui bloque le fonctionnement de l'ADN polymérase d'où la mort cellulaire.

b. Alkylants :

Ils entraînent l'avortement de la division cellulaire en agissant sur la transcription de l'ADN cellulaire. On distingue des agents alkylants monofonctionnels n'ayant qu'un seul lien chimique avec l'ADN, et les agents bifonctionnels qui créent de véritables ponts entre différents secteurs de l'ADN.

- La mytomycine
- Le cysplatine
- Le para platine
- L'oxaliplatine
- Cyclophosphamides

c. Inhibiteurs de la topoisomerase :

- Camptothécines : se fixent à l'ADN double brin et clivent les brins. Exp : Irinotecan (Campto) :350-500 mg / m²
- Etoposide (VP-16) : inhibe la mitose des cellules tumorales.
- Les antracyclines (doxorubicine/adriamycine).

d. Taxanes :

Ils inhibent le processus de division cellulaire en gellant le squelette interne de la cellule constitué de microtubules. Il s'agit des:

- Paclitaxels (Taxol)
- Docetaxel(Taxotère)

e. Oncovin :

Chimiothérapie anticancéreuse apparentée aux poisons de fuseau.

f. Prednisone

g. Imatinib :

C'est un inhibiteur sélectif de l'activité enzymatique de plusieurs tyrosines kinases; agissant par inhibition compétitive avec l'ATP sur le site kinase et empêchant la cellule de résister à l'apoptose.

6.4 Radiothérapie [152] :

a. Volume cible :

Le volume cible doit englober la lésion et les premiers relais ganglionnaires. Les limites du volume cible sont :

- Supérieur : 2cm au dessus du cardia (D10-D11)
- Latérale droite : 3à 4cm en dehors des corps vertébraux.
- Latérale gauche : 2cm au delà de la grosse tubérosité (limite suffisante pour inclure la chaîne splénique).
- Inférieure: le disque L3L4.
- Postérieure: le bord antérieur des corps vertébraux.
- Antérieure: 2cm en avant de l'estomac opacifié.

Un deuxième volume cible, correspond à la seule lésion repérée radiographiquement, soit à un reliquat ou au lit tumoral repéré par des clips en cas d'irradiation post opératoire.

b. Organes cibles :

Certains organes doivent être pris en compte de part leur proximité avec les organes cibles :

les reins, le foie, le coeur, l'intestin grêle et la moelle épinière.

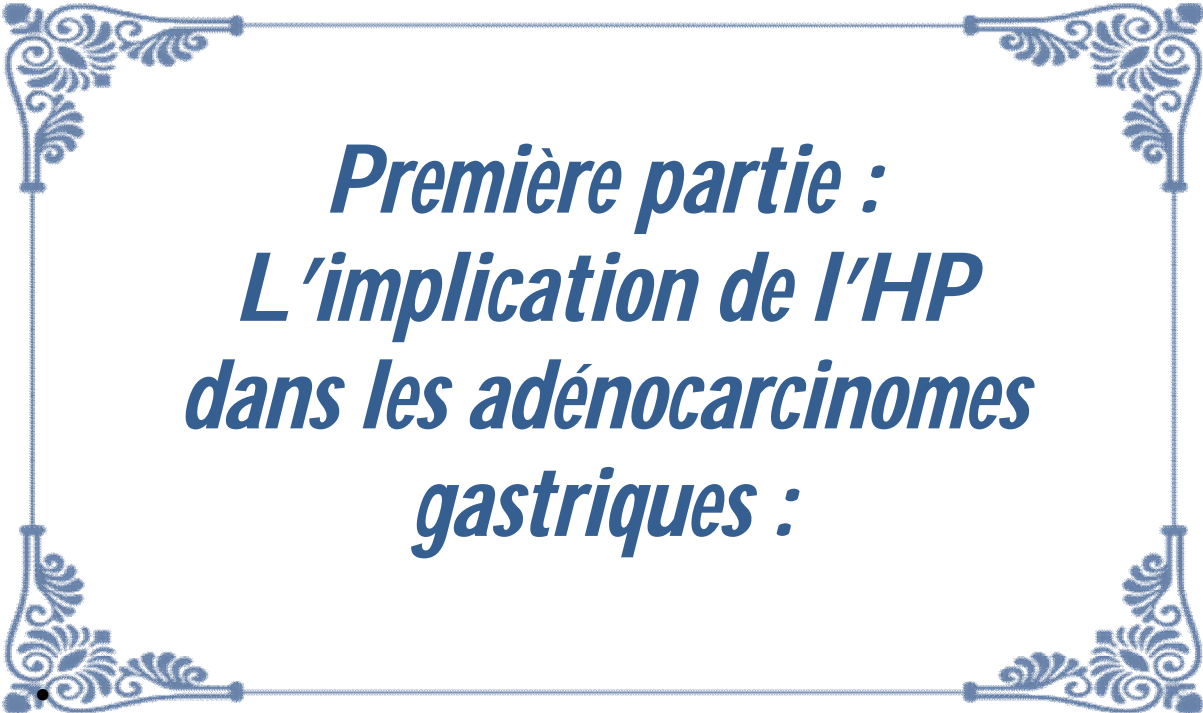
Des champs opposés postérieur et antérieur sont utilisés avec une protection partielle pour les reins et le foie selon la localisation tumorale. Pour une dose supérieure à 45 GY, la moelle épinière devrait également être protégée.

c. Dose :

Il est recommandé de limiter la dose par séance à 1.8 GY, soit 9 GY hebdomadaire pour 5 séances avec une première série de 50 GY. Un complément de 10 à 15 GY selon les mêmes modalités peut être apporté sur le volume réduit.

6.5 Thérapie ciblée :

L'Herceptin (trastuzumab) est une thérapie ciblée (anticorps monoclonal) qui est indiqué en cas d'ADK gastrique métastatique en association au 5FU et au cisplatine. Il faut cependant avoir vérifier que la tumeur surexprime HER2 (examen immuno-histochimique en anatomopathologie sur une biopsie tumorale) .



***Première partie :
L'implication de l'HP
dans les adénocarcinomes
gastriques :***

1. DEFINITION :

Le cancer gastrique (GC) est l'un des principaux types de cancer dans le monde entier, en particulier dans les populations d'Asie de l'Est. L'infection à *Helicobacter pylori* (HP) a été établie comme un facteur de risque majeur pour le GC. Bien que plus de 50 % de la population mondiale est infectée par cette bactérie, moins de 2% développent GC. Par conséquent, d'autres facteurs de risque (tels que les polymorphismes génétiques de l'hôte et le mode de vie, ainsi que les aspects environnementaux et épigénétiques) peuvent également jouer un rôle dans sa survenue. La corrélation entre l'infection à HP et la GC représente un modèle typique de processus à plusieurs étapes, caractérisées par quelques lésions préneoplastiques avec un risque élevé d'évolution (gastrite atrophique, gastro-entérite intestinale, métaplasie et dysplasie). En outre, la HP joue également un rôle oncogène dans le développement des lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT).

Les polypes hyperplasiques apparaissent souvent chez les patients avec une muqueuse gastrique atrophique et une gastrite associée à l'HP (25 % des cas); cependant, leur transformation maligne est rare (<3% de cas). Un certain nombre de procès ont démontré la possibilité de la prévention du cancer par le dépistage et l'éradication du HP, en particulier dans les populations à haut risque, alors qu'il peut ne pas être rentable dans les zones à faible risque.

2. EPIDEMIOLOGIE :

Le cancer gastrique (GC) est la deuxième cause de mortalité liée au cancer dans le monde, avec 989 600 nouveaux cas (ratio homme/femme 2:1) et 738 000 décès liés au GC en 2010, soit 8 % du total des cas de cancer et 10 % du total des décès dus au cancer. En outre, plus de 70 % de ces nouveaux cas et des décès liés au cancer du sein surviennent dans les pays en développement, notamment en Asie de l'Est [153].

Les caractéristiques histopathologiques les plus courantes des malignités gastriques sont l'adénocarcinome et le lymphome de la muqueuse -tissu lymphoïde associé (MALT). Environ 90 % des tumeurs gastriques sont des adénocarcinomes, tandis que les lymphomes MALT gastriques sont beaucoup moins fréquents (environ 3 % de toutes les tumeurs gastriques). Le lymphome MALT est un sous-type distinct de lymphome non hodgkinien (LNH) à cellules B marginales, représentant environ 7 à 8 % de tous les LNH, le tractus gastro-intestinal étant le site le plus fréquent de la maladie [154].

L'infection à *Helicobacter pylori* (HP) joue un rôle cancérigène important dans le carcinome gastrique et le lymphome MALT. En effet, on estime que HP colonise l'estomac dans environ la moitié de la population mondiale, avec une prévalence variable selon les pays [155]. Par exemple, dans les régions orientales de l'Asie et dans certaines parties de l'Amérique latine, l'infection par l' HP se produit à un âge précoce, généralement pendant l'enfance, ce qui fait qu'environ 80 % de la population est infectée avant l'âge de 20 ans. En revanche, dans les pays développés tels que la France, les États-Unis, le Royaume-Uni ou

l'Australie, la prévalence de l'infection à HP est faible chez les enfants de moins de 10 ans, mais passe à environ 40 % chez les adultes de 30 à 40 ans.

Aux Etats-Unis, la prévalence de l'infection à HP varie selon les différentes sous-populations et est plusieurs fois plus élevée chez les enfants des groupes ethniques, tels que les Afro-américains et les Asiatiques, dont le statut socio-économique est moins élevé. En outre, les populations migrantes issues de régions à haut risque, dont le Japon, présentent une nette réduction des risques lorsqu'elles se déplacent vers des régions à faible incidence, comme les États-Unis, et les générations suivantes acquièrent des niveaux de risque comparables à ceux du pays d'accueil. Ainsi, la différence de prévalence entre les groupes ethniques de statut socio-économique similaire reflète peut-être des causes environnementales et des altérations génétiques de l'hôte.

Il a été calculé que le risque d'adénocarcinome gastrique et de lymphome MALT chez les personnes infectées par le HP est de 3 à 6 fois plus élevé que chez les personnes non infectées [154]. L'association de l'infection par HP avec le carcinome gastrique concerne principalement les formes intestinales et distales de la malignité. Il existe deux sites principaux d'adénocarcinome gastrique : proximal (cardia) et distal (non cardiaque), avec des caractéristiques épidémiologiques et cliniques différentes. Dans les GC non cardia, d'autres facteurs de risque ont été mis en cause, notamment un statut socio-économique défavorable, le tabagisme, la consommation d'aliments salés et fumés, une faible consommation de fruits et légumes et des antécédents familiaux de GC [156]. Contrairement au déclin des GC distales, on observe une augmentation progressive des tumeurs proximales depuis les années 70, en particulier chez les hommes des pays occidentaux. Les cancers cardiaques gastriques partagent certains profils moléculaires avec les adénocarcinomes de l'œsophage distal et

de la jonction gastro-œsophagienne, ce qui suggère qu'ils représentent une entité pathologique similaire. En fait, les principaux facteurs de risque pour toutes ces tumeurs sont l'obésité, le reflux gastro-œsophagien et l'œsophage de Barrett [157].

Histologiquement, les GC sont subdivisées en 2 types principaux (classification de Lauren) : i) le type intestinal ; et ii) le type indifférencié ou diffus. Les GC ne proviennent pas d'une muqueuse normale. Le type intestinal est lié à une gastrite à dominance corpusculaire avec métaplasie intestinale, alors que le type diffus provient généralement d'une pangastrite superficielle sans atrophie. En outre, alors que la première est plus fréquente chez les hommes, les noirs et les personnes âgées, la seconde présente un rapport homme/femme comparable et est plus fréquente chez les jeunes. Les tumeurs de type intestinal prédominent dans les zones géographiques à haut risque ("type épidémique"), telles que l'Asie de l'Est, l'Europe de l'Est et l'Amérique centrale et du Sud. Les carcinomes diffus de l'estomac ont une répartition géographique plus uniforme ("type endémique"). Toutefois, l'incidence des carcinomes gastriques de type diffus, en particulier de type anneau de signalisation, est en augmentation [158].

Ainsi, les taux d'incidence des GC varient jusqu'à 10 fois dans le monde entier. Les variations régionales reflètent en partie les différences dans les habitudes alimentaires, en particulier dans les pays européens, et dans la prévalence de l'infection à HP. La colonisation gastrique par la HP est généralement asymptomatique et, bien que dans environ 20 % des populations infectées, la bactérie soit responsable de modifications préneoplasiques, des néoplasmes gastriques se développent dans <2 % des cas. Le lymphome gastrique est une conséquence encore plus rare de l'infection par HP, survenant chez <1% des individus infectés[159] (figure 10)

Les taux de GC ont considérablement diminué dans la plupart des zones géographiques, peut-être en raison de l'utilisation accrue de la réfrigération, de la disponibilité de fruits et légumes frais et de la diminution de la consommation d'aliments salés et en conserve. Malgré la transformation maligne potentiellement faible des lésions précancéreuses gastriques induites par la HP, l'éradication de cette infection bactérienne peut réduire le risque d'adénocarcinome gastrique et de lymphome gastrique MALT.

En fait, la régression du lymphome gastrique MALT se produit chez 60 à 80 % des patients HP-positifs, ce qui suggère que l'éradication de l'HP est le traitement de premier choix [160]. Dans une méta-analyse, le risque relatif de GC après l'éradication de l'HP a été calculé à 0,65 au total [161]. Néanmoins, la GC implique toujours un mauvais pronostic et une mortalité élevée. En général, les patients vivant dans des pays où l'incidence de la GC est plus élevée ont un meilleur taux de survie que les patients provenant de pays où l'incidence est plus faible. Cette association est principalement due à la localisation de la tumeur dans l'estomac. Les patients dont la tumeur est située dans le cardia gastrique (plus fréquent dans les zones à faible incidence) ont un pronostic beaucoup plus défavorable que ceux dont la tumeur est située dans l'antrum pylorique (plus fréquent dans les zones à forte incidence), avec un taux de survie à 5 ans plus faible et une mortalité opératoire plus élevée. En outre, un dépistage précis pour la détection précoce dans les zones à haut risque a permis de réduire la mortalité. Au Japon, les taux de mortalité des hommes atteints de GC ont nettement diminué au cours des dernières décennies, grâce aux programmes de dépistage de masse.

Lorsque la maladie est confinée à la paroi interne de l'estomac, la survie à 5 ans est d'environ 95%. Malheureusement, la majorité des GC ne sont pas découverts à un stade précoce, ce qui conduit à des taux de survie relative à 5 ans de <20%. Par conséquent, la détection précoce est un facteur pronostique crucial. Les patients ayant des antécédents familiaux de GC non héréditaires ont un risque plus élevé de développer ces tumeurs. Les groupes familiaux de cancer de l'estomac reflètent une exposition commune aux dangers environnementaux et aux facteurs héréditaires. La GC est associée à des syndromes héréditaires dans 1 à 3 % des cas. Les mutations de l'E-cadhérine sont plus fréquentes dans les syndromes héréditaires, survenant dans environ 25 % des familles avec une GC diffuse héréditaire autosomique dominante (HDGC), qui résulte de mutations germinales dans le gène E-cadherin/CDH1 [162].

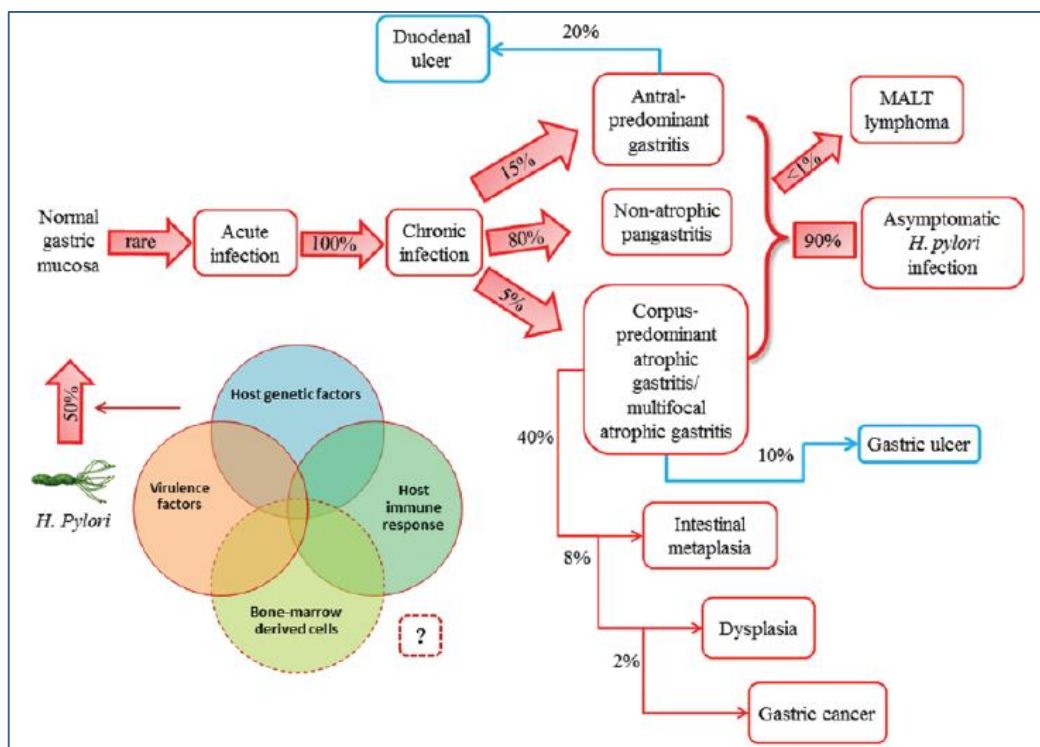


Figure 10. Histoire naturelle de l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*).

H. pylori est généralement acquise dans l'enfance, alors qu'une infection aiguë par la bactérie est rarement diagnostiquée. Au lieu de cela, une gastrite chronique se développe chez presque tous les individus colonisés de façon persistante, dont 90 % resteront asymptomatiques. L'évolution clinique de l'infection à H. pylori est très variable en fonction de facteurs bactériens et de l'hôte (génétique et immunitaire). Des études récentes ont soutenu le rôle possible des cellules dérivées de la moelle osseuse (c'est-à-dire les cellules souches gastriques) dans la progression de la tumeur. Les patients présentant une sécrétion acide accrue sont plus susceptibles de souffrir de gastrite à prédominance antrale, qui prédispose aux ulcères duodénaux. Les patients à faible sécrétion d'acide sont plus susceptibles de développer une gastrite dans le corps de l'estomac et sont donc plus susceptibles de développer un ulcère gastrique, entraînant une atrophie gastrique, une métaplasie intestinale, une dysplasie et, enfin, dans de rares cas, un carcinome gastrique. Cette séquence d'événements est plus fréquente chez les personnes d'un âge avancé. L'infection à H. pylori induit la formation de tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT) dans la muqueuse gastrique et le lymphome MALT est une autre complication rare de l'infection à H. pylori.

3. PHYSIOPATHOLOGIE :

La HP exprime une variété de gènes impliqués dans sa pathogénicité et le remodelage du microenvironnement. Ici, nous passons en revue plusieurs de ces facteurs qui peuvent être impliqués dans la cancérogenèse à médiation par HP.

3.1 Urease

L'enzyme uréase joue un rôle essentiel dans le maintien de la niche HP car elle hydrolyse l'urée en ammoniac. Cela conduit à une neutralisation de l'acidité autour des bactéries pour créer un microhabitat approprié [163]. Elle facilite également la diffusion à travers le mucus en réduisant sa viscoélasticité [164] et module la réponse immunitaire de l'hôte contre la HP [165, 166]. Par conséquent, l'enzyme uréase est un facteur critique qui détermine l'aptitude de la HP [167] mais pas sa pathogénèse [168].

L'uréase catalyse la décomposition de l'urée en NH_3 et CO_2 [169, 170], qui fournissent à la fois des capacités de neutralisation et de tamponnement de l'acide. Il semble concevable que l'uréase soit une enzyme cytoplasmique, puisque l'activité de l'uréase augmente dans les milieux où le pH a été progressivement abaissé, sans changements détectables du pH cytoplasmique bactérien et sans preuve de dommages à la membrane bactérienne. Pour étayer cette conclusion, on a identifié un transporteur codé par le gène *ureI* capable de délivrer l'urée au cytoplasme [171], où l'uréase permet des capacités de neutralisation et de tamponnement [172]. Il est maintenant évident que les activités du transporteur et de l'enzyme sont couplées non seulement fonctionnellement mais aussi physiquement. Dans des conditions acides, une néosynthèse de protéines bactériennes (par exemple, l'arginase et l'anhydrase

carbonique) a été démontrée, dont beaucoup sont directement ou indirectement impliquées dans la régulation du pH à la fois du cytosol et des vacuoles cytoplasmiques. L'arginase est impliquée dans la fourniture du substrat à l'uréase pour produire de la L-ornithine et de l'urée [173].

3.2 Anhydrase carbonique

L'anhydrase carbonique (CA) est une forme de la famille des métalloenzymes contenant du zinc qui catalyse l'interconversion du dioxyde de carbone (CO_2) et de l'eau (H_2O) pour former de l'acide carbonique qui se dissocie pour former du bicarbonate (HCO_3^-) et de l'ion hydrogène (H^+). Il est exprimé aussi bien dans le procaryote que dans l'eucaryote [174], et même au sein des cellules eucaryotes, on le trouve dans de nombreux compartiments sous-cellulaires, tels que le cytosol, les mitochondries ou ancré aux membranes [175,176]. Les AC sont omniprésentes dans de nombreux tissus du corps humain, ce qui reflète l'importance de leurs fonctions physiologiques dans le maintien de la capacité tampon des systèmes biologiques ainsi que dans les processus de biosynthèse [177]. Elle est associée à de nombreuses autres maladies, dont le cancer.

En ce qui concerne la HP, la HP possède deux formes de CA, une enzyme de type alpha ($\text{Hp}\alpha\text{CA}$) et la CA bêta de la HP ($\text{Hp}\beta\text{CA}$) [178, 179]. Alors que $\text{Hp}\alpha\text{CA}$ soutient l'activité de l'uréase, $\text{Hp}\beta\text{CA}$ soutient la croissance bactérienne à un pH acide [179]. Par conséquent, les HpCAs jouent un rôle crucial dans l'adaptation de la HP à l'environnement gastrique et soutiennent sa forme physique.

3.3 Antigène de Lewis

Les HP expriment des antigènes de Lewis à leur surface comme faisant partie de leurs composants lipopolysaccharidiques [180, 181]. Le système d'antigènes de Lewis est un système de groupes sanguins humains basé sur les gènes du chromosome 19 p13.3 (FUT3 ou gène de Lewis). La HP NCTC11637 exprime un lipopolysaccharide (LPS) qui comprend une chaîne latérale d'antigène O avec une homologie structurelle avec l'antigène de groupe sanguin humain Lewis X [Le(x)] [182]. Par conséquent, l'expression de l'antigène de Lewis pourrait servir à l'imitation (stratégie anti-prédation pour éviter le système immunitaire). De plus, les antigènes de Lewis exprimés à la surface de la bactérie facilitent l'adhésion de la HP aux cellules épithéliales gastriques (tropisme tissulaire) [183]. Par conséquent, les humains porteurs des groupes sanguins A et B sont relativement résistants à l'adhésion de la HP à leur épithélium [182, 184]. Les souches HP diffèrent dans leur expression de l'antigène Lewis en Lex, Ley, les deux, Lea, sialyl-Lex ou sont négatives pour les deux [185]. Lex et Ley sont corrélés avec *cagA*⁺ et *s1/m1 VacA*. Dans la population occidentale, les phénotypes dominants sont LeX et Ley, tandis que Lea et Leb sont présents dans une proportion plus faible [186]. La possession de Lex et Ley entraîne des taux d'internalisation de HP par l'épithélium gastrique plus élevés que ceux de Lea et Leb ou de l'antigène de Lewis non exprimant [187].

L'antigène de Lewis et l'uréase sont inversement liés car l'uréase favorise la survie et la colonisation de l'HP [188] tout en inhibant l'internalisation [189]. De plus, nous ne savons pas si la perte concomitante de l'activité uréasique est due à des changements phénotypiques du mucus au phénotype épithélial adhérent, ni si cette perte d'activité uréasique et l'acquisition de Lex et Ley sont bénéfiques

pour l'évasion immunitaire [190]. Par conséquent, l'internalisation de la HP pourrait se produire pendant le développement de l'atrophie gastrique comme un habitat défavorable. L'adaptation dans des habitats hostiles qui affectent la multiplication des organismes est appelée "coût de l'adaptation". Par conséquent, l'acquisition de l'antigène de Lewis est associée au coût de l'adaptation. En d'autres termes, l'acquisition de l'antigène de Lewis favorise la survie de la HP, mais elle a un effet négatif sur le taux de prolifération.

3.4 VacA

La VacA (cytotoxine vacuolante) est une protéine sécrétée codée par le gène vacA. Toutes les souches de HP possèdent le gène vacA, mais elles diffèrent par leur expressivité [191]. La sécrétion de VacA est plus fréquente chez les patients atteints d'un cancer gastrique que chez les patients souffrant de gastrite (seule) [192], ce qui indique un lien entre l'expressivité et la pathogénicité. La caractérisation de 59 isolats HP différents a révélé l'existence de trois familles distinctes de séquences vacA (s1a, s1b et s2) et de deux familles distinctes d'allèles de la région moyenne (m1 et m2) [193]. La souche qui possède l'allèle m1/s1 est l'isoforme la plus virulente en ce qui concerne sa capacité à induire une inflammation [194]. VacA est composé des protéines P55 et P33. P55 est responsable de la production de pores dans l'épithélium gastrique tandis que P33 perturbe la machinerie de fission mitochondriale lors de son inoculation [195], induisant la mort cellulaire de l'épithélium [196]. Le VacA modifie également la maturation et le trafic des enzymes lysosomales [197]. En outre, VacA inhibe l'expansion de la population des cellules T [198], et peut donc favoriser la survie de divers phénotypes.

3.5 CagA

Le CagA est un gène de 40 kbp acquis horizontalement [199] qui code pour le système de sécrétion de protéines de type IV (T4SS). Le T4SS délivre la cagA-oncoprotéine [200-201] pour supprimer l'apoptose [202]. Les protéines de la membrane externe (OMP) et la cagA ciblent les mitochondries. À cet égard, le développement d'un cancer gastrique dû à une lésion mitochondriale est compatible, ou du moins parallèle, avec ce qu'Otto Warburg avait précédemment supposé sur la déficience respiratoire des cellules cancéreuses [203].

La HP est hétérogène dans l'induction de la pathogénèse . Si le cagA+ est associé au développement d'un adénocarcinome gastrique, soit le cagA+ soit le cagA- peut induire β -Lymphome . La croissance des MALTomas (MALT-NHL) est une croissance plus immunodépendante. Il est clair que la HP interagit avec le système immunitaire avec une stratégie de "gold panning" pour augmenter l'expression de l'IL-2 à travers les cellules T [204]. En résumé, l'éradication de l'HP pourrait représenter une stratégie potentielle pour traiter ces tumeurs [205], soit le lymphome à cellules β de bas grade et, dans une certaine mesure, les grades supérieurs de cette tumeur [206-207].

Le CagA est associé à un taux de production de cytokines plus élevé [208, 209]. La séropositivité HP a été classée comme étant soit la sous-couche cagA+, soit la sous-couche cagA-. La présence de cagA+ module l'activité épithéliale qui agit comme une enzyme phosphatase (déphosphorylation) entraînant une pro-inflammation par la libération d'IL-8 [210], de MAPK [211] et de NF-KB [212-213]. Par conséquent, le cagA+ pourrait être considéré comme une marque de cancérogénicité de l'HP. Certaines études ont montré que la souche cagA+ augmente significativement le taux de prolifération épithéliale, soit directement

[214, 215], soit par l'induction d'une hypergastrinémie (augmentation du taux de gastrine) [216, 217], tandis qu'une autre étude montre que les indices d'apoptose du cagA+ sont augmentés [218]. Ces contradictions pourraient refléter le fait que la prolifération épithéliale et l'apoptose sont des processus contagieux contrôlés par la souche cagA+ d'une manière qui exprime une progression en plusieurs étapes de la transformation épithéliale.

3.6 Protéines externes (BabA2)

La protéine de la membrane externe (OMP) de l'HP, babA2, est associée à un risque accru de cancer gastrique. BabA2 est un membre d'une famille d'OMP hautement conservée, est codée par le gène spécifique de la souche babA2 et se lie à la Lewisb (Le b). BabA2 est communément présent dans les phénotypes qui adhèrent à l'épithélium. La sous- souche BabA2+ chez les souris exprimant Leb entraîne le développement d'anticorps anti-pariétales atrophiques, c'est-à-dire que le développement de l'atrophie gastrique est considéré comme une maladie auto-immune[219] et entraîne donc une inflammation chronique. La combinaison dans une souche triple positive des protéines ci-dessus (BabA2, CagA+ et VacA) est un indicateur fiable de la possibilité d'induire une cancérogénicité [220].

En conclusion, si l'uréase est responsable de l'établissement d'une plate-forme appropriée pour la colonisation par HP, l'antigène de Lewis est une protéine essentielle qui sert à l'aptitude HP dans des conditions d'habitat défavorables, suivie de CagA, Bab et VacA qui font que HP occupe l'épithélium gastrique et induit une inflammation. En résumé, tous ces gènes et leurs protéines ultérieures travaillent orchestralement en cascade pour servir la trajectoire évolutive de la HP.

3.7 Réponse humaine

Parmi les éléments clés qui interagissent avec le HP pour induire un cancer gastrique, on peut citer :

3.8 β -Caténine

La bêta-caténine (β -caténine) est une protéine codée par le gène CTNNB1 sur la bande p12 placée sur le bras court du chromosome 3, une région qui est affectée par une altération somatique de la tumeur [221]. β -caténine est une protéine qui joue un rôle primordial dans la coordination de l'adhésion entre les cellules et la transcription des gènes.

β -caténine est un proto-oncogène qui s'accumule à l'intérieur du noyau dans les lésions précancéreuses du cancer gastrique [222]. β -caténine est associée à plusieurs types de tumeurs, notamment le carcinome hépatocellulaire primaire, le carcinome ovarien, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer colorectal, le carcinome basocellulaire, le cancer de la prostate, le pilomatrixome, le médulloblastome, le carcinome épidermoïde de la tête et du cou et le glioblastome [223].

HP active l'expression de β -caténine [224] de telle sorte que β -caténine active son expression via HP comme un mécanisme de rétroaction positive pour induire une métaplasie intestinale. Au départ, la métaplasie intestinale est dépendante du cagA [225] et reste latente même après l'éradication de l'HP [226].

3.9 EGFR

L'EGFR est un membre de la famille ErB qui est structurellement apparenté aux récepteurs tyrosine kinase Her1 (EGFR ou ErB-1), Her2 (ErB-2), Her3 (ErB-3),

et Her4 (ErB-4) [227]. Les récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFR) sont des protéines exprimées à la surface des cellules. L'EGFR est une cible pour les ligands du facteur de croissance épidermique (EGF) et du facteur de croissance transformant alpha (TGF-alpha) afin de stimuler la prolifération cellulaire. L'EGFR est exprimé dans plusieurs carcinomes et induit une transformation cellulaire [228]. Ces carcinomes dépendent de l'EGFR pour leur survie et leur croissance [228].

La HP maintient en équilibre un rapport prolifération épithéliale/apoptose [229, 230]. La HP augmente ce rapport par l'activation de l'EGFR [231, 232], c'est-à-dire que la HP augmente la prolifération cellulaire par l'activation de l'EGFR.

Cibler l'EGFR, peut-être comme une stratégie trop puissante pour la prévention du cancer gastrique induisant le HP ; en raison de sa capacité à induire une apoptose excessive et/ou un "choc oncogène"[233].

3.10 Inflammation résultant des interactions entre Helicobacter Pylori-Humain

La corrélation entre l'inflammation gastrique et les ulcères, la gastrite et le cancer gastrique a été étudiée pour la première fois par Stahl en 1728 et Nevpeu dès 1821 et plus tard par de nombreux autres groupes [pour une analyse, voir : Harguindey]. La HP est une infection chronique qui entraîne une inflammation chronique [234] et favorise ainsi la tumorigenèse (cancer gastrique) [235, 236]. La réponse inflammatoire induite par l'HP entraîne la libération de substances mutagènes, par exemple les métabolites de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS). L'oxyde nitrique peut entraîner une modification des espèces azotées réactives qui se trouvent dans l'ADN, les protéines, etc. . Par conséquent, la HP libère des radicaux libres et élimine les agents antioxydants.

3.11 Phospholipase A2 (PLA2)

La phospholipase A2 est une enzyme qui catalyse la production d'acide arachidonique à partir d'acides gras. L'acide arachidonique est ensuite converti en prostaglandines et en leucotriène par les enzymes cyclooxygénase et lipoxygénase, respectivement. La HP active l'enzyme phospholipase A2 (PLA2)

3.12 Enzyme 1 et 2 de la cyclo-oxygénase (COX-1,-2)

Les cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1,-2) sont des enzymes qui catalysent la conversion des prostanoides en prostaglandines. On pense que la synthèse de prostanoides protège l'estomac et augmente la production de thromboxane, un prostanoides pro-agrégant, par les plaquettes . Par ailleurs, l'induction de la COX-2 par le TNF-alpha, l'INF-gamma et l'IL-1 est associée au cancer colorectal , et l'HP active l'expression de la PLA2 et du TNF-alpha . De plus, la COX-2 est présente dans la zone atrophique et dans les lésions gastriques malignes . La surexpression de la COX-2 empêche l'apoptose. De cette façon, la COX-2 pourrait soutenir le potentiel tumorigène de l'HP.[237]

3.13 Leucotriène

Le leucotriène est produit à partir de l'acide arachidonique par l'activité de l'enzyme 5-Lipooxygénase, et cela s'accompagne de la libération d'histamine (voir figure 1). Le leucotriène est associé à la gastrite , et on a constaté que ses récepteurs sont surexprimés dans le cancer gastrique . Les récepteurs du leucotriène sont persistants dans l'épithélium de l'estomac, même après l'éradication de la HP [238].

En résumé, la HP est liée aux eicosanoïdes à de multiples niveaux pour créer un environnement inflammatoire chronique durable qui conduit à l'initiation, au développement et à la progression du cancer gastrique.

3.14 Considérations acido-basiques dans l'étiopathogénèse et la thérapie

Enfin, IL-1 β est une cytokine TH1 ayant une forte propriété d'inhibition de la production d'acide [239] Il n'est donc pas surprenant que l'IL-1 β joue un rôle essentiel dans le déclenchement du développement d'adénocarcinomes gastriques puisque l'inhibition de la production d'acide est une étape importante dans le développement du cancer gastrique. Avec la surexpression de cagA+, IL-1 β , elle augmente également la prévalence des adénocarcinomes gastriques. Le TNF- α inhibe également la sécrétion d'acide gastrique , ce qui est également corrélé avec le cancer gastrique . Toutes ces situations peuvent être intégrées dans le concept d'oncogénèse gastro-intestinale pH-directe et pH-indirecte.

1. .

4. DIAGNOSTIC :

Les symptômes des maladies gastriques prémaligènes et malignes sont généralement non spécifiques et vagues, de sorte qu'un diagnostic précoce est très difficile et que la GC est souvent diagnostiquée à un stade avancé. Cependant, des symptômes dyspeptiques peuvent apparaître chez environ 60 à 90 % des patients présentant des lésions prémaligènes gastriques. La dyspepsie est définie par la présence d'un ou plusieurs symptômes de douleur épigastrique, de brûlure, de plénitude postprandiale ou de satiété précoce. Les ballonnements et les nausées coexistent souvent avec la dyspepsie mais ne sont pas spécifiques et ne sont donc pas inclus dans sa définition. Les brûlures d'estomac sont également exclues des critères diagnostiques de la dyspepsie, car on pense qu'elles proviennent principalement de l'œsophage et qu'elles évoquent un reflux gastro-œsophagien, bien qu'elles puissent également se produire de façon concomitante. Ces symptômes sont généralement impossibles à distinguer d'une maladie gastrique maligne. Il est donc crucial d'envisager le diagnostic d'un cancer gastrique prémalin ou malin chez les patients symptomatiques.

L'endoscopie supérieure est effectuée comme test de diagnostic initial chez les patients présentant une dyspepsie inexplicée et persistante et qui sont considérés comme étant à haut risque. Ils sont âgés de plus de 45 ans (ce seuil a été fixé car la GC en dessous de 45 ans est rare et sa fréquence peut varier selon les pays, en fonction de la prévalence de la GC) and/or se plaignent d'autres caractéristiques alarmantes (anémie ou preuve de acute/chronic saignements, odynophagie, dysphagie, vomissements récurrents ou persistants, perte de poids involontaire, antécédents d'ulcères gastro-duodénaux).

Une fois que la cause de toute caractéristique alarmante, les symptômes typiques du reflux gastro-œsophagien et les éventuels médicaments contrevenants [tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les inhibiteurs de la COX-2, le fer, les bisphosphonates, l'érythromycine, la tétracycline, les suppléments de potassium, l'acarbose, la digitaline, la théophylline] ont été exclus chez les patients dyspeptiques de moins de 45 ans, une évaluation de l'infection par le HP est justifiée. Actuellement, le dépistage non invasif de l'infection à HP, suivi de l'éradication (stratégie "tester et traiter"), est recommandé pour les patients qui présentent une dyspepsie persistante et qui sont âgés de moins de 45 ans, sans caractéristiques alarmantes. Toutefois, l'efficacité de la stratégie "test et traitement" est faible dans les populations à faible prévalence de HP et, dans cette situation, la suppression empirique de l'acide est une option équivalente. Lorsqu'un patient a échoué à un essai de 4 à 8 semaines de traitement par inhibiteur de la pompe à protons (dans une zone géographique à faible prévalence d'HP) ou n'a pas répondu à l'éradication de l'HP (dans une région où l'HP est endémique), une endoscopie supérieure est indiquée. Dans les pays où l'incidence de l'infection à HP est plus élevée, le principe "tester et traiter" permet de réduire la charge de travail de l'endoscopie et présente un bon rapport coût-efficacité [240]. Ainsi, le dépistage de l'identification de la HP semble être un test sérologique approprié pour diagnostiquer de manière non invasive les lésions gastriques pré-malignes, étant donné le rôle central de cette bactérie dans la carcinogénèse gastrique.

Les tests non invasifs pour le diagnostic de l'infection par HP comprennent : le test respiratoire à l'urée ¹³C, les tests de recherche d'antigènes dans les selles (avec des anticorps polyclonaux ou monoclonaux) et les tests immunologiques

(tests en laboratoire et en cabinet et tests sur la salive et l'urine). Le test respiratoire à l'urée est un test précis, pratique et facilement accessible, avec une sensibilité de 94 % et une spécificité de 95 %. Le test d'antigène des selles a une sensibilité et une spécificité de 91 et 93 %, respectivement ; la sensibilité diminue à 69 % après que l'échantillon ait été laissé au repos pendant 2 à 3 jours à température ambiante. La sérologie est un test non invasif largement disponible et peu coûteux ; cependant, la précision du diagnostic est faible (80-84 %).

Un traitement préalable avec des inhibiteurs de la pompe à protons peut entraîner des tests diagnostiques faussement négatifs, invasifs et non invasifs. Par conséquent, ces médicaments doivent être arrêtés pendant au moins deux semaines avant le test. Toutefois, ce conseil ne s'applique pas à la sérologie. Néanmoins, si les tests sérologiques en cabinet sont extrêmement pratiques, ils ne sont pas précis et ne sont actuellement pas recommandés pour la détection d'une infection par le HP. La sérologie ne doit être considérée comme un test de diagnostic que dans le cas de résultats faussement négatifs obtenus par d'autres méthodes, comme chez les patients souffrant d'ulcères hémorragiques, d'atrophie gastrique, de lymphome MALT, ou chez ceux qui sont traités avec des inhibiteurs de la pompe à protons et des antibiotiques.

La détection d'anticorps HP spécifiques dans l'urine et la salive ne joue actuellement aucun rôle dans la prise en charge des patients mais peut être utile pour les études épidémiologiques. Étant donné que les facteurs de virulence des HP diffèrent et Les facteurs génétiques de l'hôte peuvent influencer l'issue de la maladie, mais ni la détection systématique des facteurs pathogènes HP ni l'évaluation des polymorphismes génétiques de l'hôte ne sont actuellement

recommandées. Le test rapide à l'uréase peut détecter la présence de HP en 1 h, avec une précision satisfaisante (90%). Des résultats faussement négatifs peuvent se produire chez les patients qui prennent des médicaments antisécrétoires. Chez les patients qui se présentent à l'endoscopie sans traitement préalable, un test rapide de l'uréase positif suffit pour amorcer le traitement. Des tests non invasifs doivent être utilisés pour confirmer l'éradication, sauf dans les cas où une nouvelle endoscopie est indiquée, par exemple chez les patients souffrant d'ulcères gastriques. Lorsque le test respiratoire à l'urée n'est pas disponible, un test de selles, moins précis, peut être utilisé, de préférence analysé avec des anticorps monoclonaux. La confirmation de l'éradication du HP doit être évaluée au moins 4 semaines après le traitement [241].

Les taux de pepsinogène et de gastrine, en combinaison avec la sérologie HP, sont utiles pour établir avec une grande sensibilité et spécificité la présence de lésions pré-malignes gastriques, en particulier la gastrite atrophique. Les tests sérologiques pour les pepsinogènes I et II et pour la gastrine fournissent des informations précieuses sur l'état de la muqueuse gastrique. Comme on le sait, le pepsinogène I est produit par les cellules de la muqueuse du cou dans les glandes fundiques, tandis que le pepsinogène II est produit dans tout l'estomac par les cellules de la muqueuse du cou et par les glandes pyloriques et de Brunner. L'inflammation gastrique entraîne une libération accrue des deux pepsinogènes dans le sang, avec une augmentation plus importante du pepsinogène II que de la production du pepsinogène I. La gastrite atrophique entraîne une diminution de la production des deux pepsinogènes, qui est plus prononcée pour le pepsinogène I que pour le pepsinogène II. En raison de ces changements, la gastrite chronique est associée à un rapport pepsinogène III réduit, qui diminue encore plus lorsque la gastrite atrophique se produit. En outre, la gastrine est synthétisée et sécrétée par les cellules G antrales. La gastrite atrophique a tendance à augmenter les niveaux de gastrine dans le

sérum, probablement en raison de l'hyperplasie des cellules G antrales et de l'effet acido-suppresseur de la gastrite chronique lorsque le corps muqueux est impliqué. La production accrue de gastrine se produit également chez les patients atteints de gastrite atrophique du corps, en réponse à la réduction de la sécrétion d'acide. En revanche, les niveaux de gastrine diminuent chez les patients atteints de gastrite atrophique à prédominance antrale [242].

Les lésions gastriques prémaligènes sont souvent diagnostiquées par l'examen histologique d'échantillons de biopsie prélevés au hasard. À l'heure actuelle, le système de Sydney est généralement utilisé, tant en pratique clinique qu'en recherche, pour classer les gastrites. Dans ce système de classification, plusieurs caractéristiques de l'inflammation, de l'atrophie et de la métaplasie intestinale sont évaluées séparément, puis classées. Ainsi, la gastrite atrophique est définie comme la perte des structures glandulaires de la muqueuse gastrique et la métaplasie intestinale comme le remplacement des cellules épithéliales de la colonne gastrique par des cellules ayant une morphologie intestinale. La métaplasie intestinale peut résulter de la différenciation des cellules souches gastriques en cellules ayant un phénotype d'intestin grêle ou des composants coliques. Elle se caractérise par la présence de cellules de type intestinal, de cellules de paneth et de cellules absorbantes, contenant de la mucine en gobelet. La dysplasie gastrique (anciennement appelée néoplasie non invasive ; synonyme de néoplasie intraépithéliale) est caractérisée par des cellules épithéliales qui varient en taille, forme et orientation, avec un élargissement et une atypie du noyau ainsi que la déformation de l'arrangement glandulaire normal [243].

Il convient de souligner qu'il existe des différences entre les pathologistes gastro-intestinaux japonais et occidentaux en ce qui concerne la classification de la dysplasie gastrique et du cancer. Les pathologistes japonais diagnostiquent le

cancer sur la base d'anomalies cellulaires et structurelles, alors que les pathologistes occidentaux se concentrent sur la présence d'une invasion tissulaire comme condition préalable au diagnostic du cancer [244]. En l'an 2000, la classification unifiée de Padoue a été proposée, qui divise la dysplasie et l'adénocarcinome en 5 catégories. La classification de Vienne distingue en outre les catégories de dysplasie de bas et haut grade et a été révisée pour améliorer la corrélation avec la gestion clinique .

Récemment, un groupe international de gastro-entérologues et de pathologistes [l'Operative Link for Gastritis Assessment (OLGA)] a proposé un système de déclaration des gastrites en fonction du stade (le système de stadification OLGA), qui classe les phénotypes histologiques des gastrites selon une échelle de risque de GC progressivement croissant, du plus faible (stade OLGA 0) au plus élevé (stade OLGA IV). Ce cadre de stadification est emprunté au vocabulaire de l'oncologie et il s'applique à un format de déclaration basé sur l'histologie de la gastrite qui a été adopté avec succès pour l'hépatite chronique. Tout comme un nombre donné de voies d'accès est nécessaire pour la stadification précise de l'hépatite, un protocole de prélèvement de biopsie bien défini (tel que recommandé par le système de Sydney) est une "exigence minimale" pour la stadification fiable de la gastrite, qui est effectuée en combinant l'étendue de l'atrophie (notée histologiquement) avec la localisation topographique de la tumeur (telle que vue sur le protocole de cartographie) [245].

Bien que la qualité de l'image de l'endoscopie standard se soit améliorée au cours des dernières décennies, les résultats de l'endoscopie conventionnelle ne sont souvent pas en corrélation avec les diagnostics histologiques des lésions prémalignes gastriques. Cela résulte d'une visualisation insatisfaisante de la structure, de la couleur et de la vascularité par les techniques conventionnelles,

car toutes ces caractéristiques jouent un rôle dans la distinction adéquate des lésions pré-malignes et des lésions précoces de la GC. Par conséquent, plusieurs stratégies alternatives et complémentaires ont été développées pour surmonter les limites de l'imagerie endoscopique standard, comme l'endoscopie à grossissement chez les patients présentant des lésions gastriques pré-malignes ou une GC précoce.

La coloration au bleu de méthylène est basée sur la capacité d'absorption des cellules et est utilisée pour mettre en évidence la métaplasie intestinale, tandis que le carmin d'indigo améliore les modifications architecturales des lésions néoplasiques. La chromoendoscopie est une approche importante pour la détection des lésions gastriques pré-malignes et pour l'identification de petits foyers de carcinome gastrique précoce non visibles à la gastroscopie en lumière blanche [246]. Un certain nombre de techniques qui utilisent les caractéristiques spectrales et d'absorption spécifiques de la lumière ont été développées, notamment l'imagerie à bande étroite, l'autofluorescence et l'augmentation de l'hémoglobine. L'imagerie à bande étroite a été évaluée en combinaison avec l'endoscopie de grossissement. Cette technique utilise des bandes filtrées étroites dans la lumière d'excitation pour améliorer l'imagerie du réseau capillaire superficiel et du contraste de surface dans la muqueuse. Dans l'endoscopie par autofluorescence, le tissu est exposé à une lumière de longueur d'onde plus courte, généralement une lumière bleue, avec l'émission ultérieure de lumière par des fluorophores endogènes. Enfin, la superposition d'une image pseudo-couleur basée sur la teneur en hémoglobine de la muqueuse (hémoglobininémie) peut être utilisée pour faciliter la délimitation des lésions [242].

5. TRAITEMENT :

Les antibiotiques représentent l'épine dorsale de la stratégie de trithérapie actuellement utilisée. Cette stratégie de "triple thérapie" consiste en deux antibiotiques (Clarithromycine et Amoxicilline) pour l'éradication de la HP plus un agent supprimeur d'acide, généralement un inhibiteur de la pompe à protons pour modifier le microenvironnement bactérien et réduire les douleurs gastriques.

L'administration d'un antibactérien n'entraîne pas seulement des complications post-élimination [par exemple, le développement d'un adénocarcinome oesophagien, d'asthme, de troubles métaboliques, etc. [247]. En outre, l'efficacité des antibiotiques est discutable en raison (i) de l'incertitude quant à leur capacité à créer une stérilité gastrique, (ii) de la prévention de la tumorigénicité de la HP [234], ou même (iii) du coût d'induction de la résistance plutôt que de la diminution de la co-évolution microbien-hôte (c'est-à-dire la perturbation des interactions écologiques) [248].

- La clarithromycine est un antibiotique macrolide semi-synthétique dérivé de l'érythromycine qui est en même temps originaire de *Streptomyces erythreus* [249]. Elle se lie à la partie du ribosome (sous-unité ribosomique des années 50), et affecte donc la traduction des peptides. En plus de son activité bactéricide, la clarithromycine inhibe la production de superoxyde qui est libéré par les neutrophiles et autres globules blancs [250]. La clarithromycine a une propriété de stabilisation de la membrane et, par conséquent, elle inhibe la libération de médiateurs pro-inflammatoires [251]. La clarithromycine inhibe la production d'IL-8 en affectant l'expression d'AP-1 et de NF-kappa B. Elle est donc utile dans le traitement de l'infection par HP [252, 253]. C'est pourquoi la clarithromycine représente le cœur de l'approche thérapeutique à trois volets. Cependant, si la Clarithromycine échoue, la Lévofloxacine pourrait être utilisée.

- La Lévofoxacine est un substitut suggestif des souches résistantes à la Clarithromycine [254, 255], bien que la Lévofoxacine puisse induire une inflammation localisée sous forme de tendinite ou de rupture de tendon[256].
- L'amoxicilline est un antibiotique bêta-lactame semi-synthétique dérivé de *Penicillium notatum*. Elle inhibe la synthèse de la paroi cellulaire des bactéries. L'amoxicilline a un indice thérapeutique élevé (profil de sécurité élevé), et elle peut être combinée avec l'acide clavulanique si certaines souches développent une inhibition enzymatique de la bêta-lactamase. Le métronidazole est un substitut dans le cas d'une hypersensibilité à la pénicilline.
- Le métronidazole est un composé nitroimidazole qui agit contre les bactéries anaérobies et les protozoaires. Le métronidazole est un promédicament activé par un système enzymatique inhabituel, le pyruvate : la ferrédoxine oxydoréductase (PFO) présente dans l'hydrogénosome (une version anaérobie de la mitochondrie) [257]. La PFO conduit à l'activation du métronidazole, et le produit de cette réaction conduit à la destruction de la structure hélicoïdale de l'ADN du micro-organisme.
- Agents supprimeurs d'acide : Dans le passé, les cliniciens utilisaient des antagonistes des récepteurs H₂, par exemple la cimétidine, qui a ensuite été remplacée par la famotidine en raison des effets secondaires de cette dernière. Actuellement, l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) est devenue très populaire. En outre, il a également été démontré que l'oméprazole et ses analogues peuvent se comporter comme des

inhibiteurs de l'uréase de *Helicobacter pylori* [258]. Deux rapports très récents ajoutent beaucoup à l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons dans l'éradication de la HP. L'un d'eux montre que les polymorphismes génotypiques de l'HP peuvent être prédictifs de la dose optimale d'IPP pour améliorer le résultat thérapeutique [259]. L'autre soutient fortement l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons dans les approches d'éradication de l'atrophie gastrique à médiation par HP [260]. Cependant, il semble clair en fait que l'utilisation des IPP devrait être obligatoire dans la prévention des rechutes de cancer gastrique après une dissection sous-muqueuse endoscopique pour un cancer gastrique précoce [261], et cela est bien sûr d'une importance capitale. Un rôle des pompes à pH et à protons pour la croissance de divers agents infectieux a été prévu, et il fait toujours l'objet d'un débat stimulant [262]. Cependant, il est impressionnant de constater à quel point l'implication des pompes à protons exerce un rôle central : une spécificité dans l'infectivité d'un si grand nombre de microbes et de parasites, d'une manière dont l'inhibition des pompes à protons s'est avérée induire un effet anti-infectieux apparent. Cela a été démontré pour de nombreuses bactéries, comme bien sûr *M. Tuberculose*, où l'IPP lansoprazole semble exercer son action par le biais d'une cible spécifique du cytochrome bc1 [263] ; mais aussi pour l'infection entérique à *Salmonella*, où l'oméprazole interfère avec la virulence et l'inflammation des cellules infectées [264] ; pour l'infection expérimentale à *Clostridium difficile* chez la souris [265]. Certaines recherches sur de nouveaux composés basés sur un peptide biologiquement actif contre les pompes à protons semblent étayer ces données de manière générique [266]. En outre, l'IPP s'est révélé efficace

contre une série de protozoaires, de levures et d'amibes, notamment *Giardia lamblia* [267], *Trichomonas vaginalis* [268], *Plasmodium falciparum* [269]. L'utilisation de semble prometteuse dans les infections à levures [270], et à *Dictyostelium discoideum* [271, 272], où un rôle des pompes à protons dans la réplication intracellulaire a été démontré. Les IPP ont donc une activité bactéricide directe [273]. Cela représentait une mesure supplémentaire de type antibiotique dans le cadre de la stratégie de trithérapie.

- Cette suppression est bénéfique pour l'atrophie gastrique. Par conséquent, à cet égard, les IPP pourraient être équivalents à l'IL-1 β et au TNF- α . Il serait donc sage, si quelqu'un soulève la question, que les IPP pourraient peut-être favoriser l'atrophie gastrique et l'hypochloride [274]. Mais ce n'est pas le cas, car les IPP ont un effet potentiel prometteur dans le traitement du cancer [275].

Récemment, le concept de quadruple thérapie a également été introduit dans le développement de la résistance aux médicaments [276], ce qui reflète la capacité inhabituelle de la HP à s'adapter.

L'administration d'AINS en tant qu'inhibiteurs de la COX est considérée comme une stratégie potentielle pour prévenir le développement du cancer gastrique car ils diminuent et atténuent les environnements inflammatoires et préviennent et/ou retardent ainsi la progression de la tumeur. Toutefois, l'inhibition de la cyclo-oxygénase empêchera la formation de mucus qui entraîne une diminution du rapport M/A et augmente ainsi les phénotypes d'adhésion qui entraînent des conséquences transformées malignes. C'est pourquoi l'administration d'AINS pour prévenir le cancer gastrique devient discutable. Une partie de cette idée a

été examinée précédemment [277]. Voici d'autres commentaires sur les anti-inflammatoires :

1. La prévention de la synthèse des PGE pourrait modifier la dynamique des populations par la suppression des phénotypes M et modifier la population entière par son activité bactéricide [278].
2. L'infection par la HP potentialise les lésions gastriques induites par l'aspirine [279].
3. L'administration d'aspirine entraîne une augmentation de la production de leucotriènes [280]. À cet égard, le rôle de l'Aspirine dans la prévention de la cancérogenèse devient douteux, à moins que certaines tumeurs ne reposent sur les PG plutôt que sur le Leukotriène.
4. Très probablement, l'administration de stéroïdes sera bénéfique car (i) elle diminue l'incidence de l'inflammation et devient ainsi plus proche de la sélection de la malaria pour les populations [281], (ii) le fait que les stéroïdes (thérapie immunosuppressive) chez les souris n'altèrent pas la colonisation par HP [282, 283] et sont donc supérieurs aux AINS, (iii) le stéroïde comme immunosuppresseur est bénéfique pour retarder et/ou prévenir l'atrophie gastrique, et enfin, (iv) HP provoque et active la Phospholipase-A2 ; où la PL-A2 est un acteur essentiel dans la production des médiateurs inflammatoires, e. g., Prostaglandines, Leucotriènes, etc. [284][285]. Il est intéressant de noter que la régulation à la baisse de la réponse inflammatoire pourrait représenter une stratégie préventive potentielle pour le développement du cancer gastrique. Cependant, l'administration chronique de stéroïdes pourrait entraîner une suppression de la moelle osseuse et une atrophie des surrénales.

5. Le fait de rendre la HP pour acquérir l'île cagA et/ou de renverser la population de HP pour qu'elle devienne cagA pourrait représenter des stratégies préventives potentielles contre l'induction par la HP d'un adénocarcinome gastrique et jouer un rôle protecteur contre le développement d'un adénocarcinome de l'œsophage et d'autres maladies.

6. DEPISTAGE ET SURVEILLANCE :

L'incidence de la GC étant géographiquement très variable, le développement de stratégies de dépistage uniformes à l'échelle mondiale semble inapproprié, étant donné que, dans le cadre du dépistage, il faut prendre en considération la charge pour les patients ainsi que les coûts et la disponibilité limitée d'interventions thérapeutiques spécifiques. Un risque individuel élevé justifie une investigation invasive par endoscopie, alors qu'une approche plus conservatrice est appropriée et éthiquement acceptable chez les individus des régions à faible risque. La sélection initiale des sujets à dépister dans les pays à faible incidence devrait éventuellement se fonder uniquement sur des facteurs épidémiologiques, tels que l'âge, le pays de naissance et la classe socio-économique, qui sont tous des facteurs de risque d'infection par le HP. Le dépistage initial consisterait en des tests non invasifs [286].

Un diagnostic sérologique de gastrite atrophique devrait être suivi d'une endoscopie, avec confirmation histologique du diagnostic. Toutefois, dans les pays à forte incidence, le dépistage sérologique et endoscopique pourrait être proposé à la population générale, comme c'est la pratique courante au Japon. En effet, au Japon, les taux de mortalité ont diminué, ce qui peut être attribué à l'introduction de la photofluorographie. Le dépistage peut également avoir contribué à la persistance des taux d'incidence élevés signalés par les Japonais [287]. Outre le dépistage, la surveillance endoscopique des patients présentant des lésions pré-malignes est une approche importante pour réduire la morbidité et la mortalité liées aux GC. Étonnamment, il n'existe pas de lignes directrices claires pour la surveillance des patients atteints de gastrite atrophique, de métaplasie intestinale ou de dysplasie gastrique, d'autant plus que les lignes

directrices pour la surveillance d'autres affections gastro-intestinales pré-malignes ont été largement développées, par exemple pour l'œsophage de Barrett ou les adénomes coliques. Ainsi, la stratégie de "dépistage et traitement" de l'infection par le HP ne devrait être considérée comme une stratégie efficace de prévention de la GC que dans les communautés où l'incidence de la GC est élevée [288].

Le diagnostic de lymphome gastrique MALT est basé sur l'évaluation histopathologique des biopsies gastriques et sur l'immunohistochimie. Le lymphome gastrique MALT est un LNH à cellules B, de bas grade, typiquement CD19+, CD20+, généralement CD5-, toujours CD10- et CD23-. En raison de l'étroite association entre le lymphome MALT et le HP, l'identification de cette infection est fortement recommandée.

Les lymphomes MALT se comportent cliniquement comme des LNH indolents, avec une longue période sans maladie et une survie globale. Leur bon pronostic est probablement lié à leur tendance à rester localisés pendant de longues périodes et à la faible fréquence de transformation en LNH agressif. Souvent, seuls de vagues symptômes dyspeptiques caractérisent le lymphome gastrique MALT et les symptômes B sont extrêmement rares, de sorte que le diagnostic est souvent fortuit. Dans d'autres cas, il peut d'abord être détecté comme une complication de la lésion gastrique, comme une hémorragie ou une perforation gastro-intestinale. Des vomissements persistants et une perte de poids sont d'autres symptômes possibles [289].

Dans environ 50% des cas, les lymphomes MALT gastriques se disséminent dans le tractus gastro-intestinal. Les sites primaires non gastriques les plus courants sont les glandes salivaires et l'annexe oculaire (25 % des cas chacun), le

poumon (14 %) et la peau (12 %). Les lymphomes extra-gastriques MALT sont significativement plus diffus que les lymphomes gastriques MALT (50 contre 25 %), reflétant ainsi un schéma de homing particulier des lymphocytes générés dans un environnement MALT, une différence possible entre les MALT gastro-intestinaux et non gastro-intestinaux.

En termes d'aberrations génétiques, 2 sous-groupes présentant un risque de dissémination plus élevé peuvent être identifiés : i) les lymphomes MALT gastriques t(11;18)(q21;q21) et ii) les lymphomes MALT extra-gastriques avec trisomie 18 [290].

Les lymphomes gastriques MALT HP-négatifs représentent 5 à 10 % de tous les lymphomes gastriques MALT. Cliniquement, les tumeurs HP-négatives sont plus souvent situées dans la partie proximale de l'estomac et sont moins fréquemment de type superficiel. Les tumeurs HP-négatives peuvent inclure celles liées à une gastrite auto-immune, qui implique principalement le corps, alors que la gastrite à prédominance antrale associée au lymphome MALT gastrique HP-négatif présente fréquemment une expression nucléaire t(11;18)(q21;q21) et Bcl-10. Cependant, le lymphome gastrique MALT HP négatif a une issue favorable à long terme, comparable à celle du lymphome HP positif [291]. La présence d'altérations génétiques dans les cellules du lymphome MALT, telles que la trisomie 3, la translocation API2-MALT1, la mutation p53 et la délétion p16, caractérise les cellules B néoplasiques ayant un comportement agressif, provoquant les lésions dites lympho-épithéliales. Celles-ci sont un signe pathognomonique de lymphome, avec l'invasion et la perturbation des glandes gastriques.

À l'observation endoscopique, le lymphome MALT peut présenter différentes caractéristiques macroscopiques, allant d'une muqueuse gastrique d'apparence normale à une masse ulcéreuse ou végétale, suggérant clairement une malignité. En plus des analyses histologiques et immunohistochimiques de routine, l'analyse FISH (ou PCR) pour la détection du t(11;18) peut être utile pour identifier les patients qui ne répondent pas à l'antibiothérapie. Rarement, les patients peuvent présenter des taux élevés de lactate déshydrogénase ou de β 2-microglobuline. La majorité des patients ne présentent pas de résultats anormaux à l'examen physique. L'aspect endoscopique d'un lymphome gastrique de bas grade imite souvent celui de maladies bénignes, telles qu'une gastrite chronique ou un ulcère gastro-duodéal. L'évaluation histologique des biopsies ultérieures reste une procédure de suivi essentielle dans les lymphomes MALT. Malheureusement, l'interprétation d'un infiltrat lymphoïde dans les biopsies gastriques post-traitement peut être très difficile et il n'existe pas de critères uniformes pour la définition de la rémission histologique. Un test préliminaire de l'haleine ou de l'antigène des selles doit être effectué au moins 4 semaines après le traitement antibiotique pour établir si le HP a été éradiqué ou non. De plus, un suivi endoscopique strict est recommandé, avec de multiples biopsies effectuées 2 à 3 mois après le traitement et ensuite au moins deux fois par an pendant 2 ans, pour surveiller la régression histologique du lymphome. Les lymphomes gastriques MALT ont une faible tendance à se propager à distance et à se transformer histologiquement. Un contrôle endoscopique minutieux à long terme et un suivi systémique (numération globulaire et examens radiologiques ou échographiques minimaux adéquats) une fois par an sont recommandés pour tous les patients. En effet, le risque d'adénocarcinome gastrique chez les patients

ayant reçu un diagnostic de lymphome gastrique MALT serait 6 fois plus élevé que dans la population générale [292,293].

Les polypes gastriques sont associés à une fréquence élevée d'altérations précancéreuses de la muqueuse gastrique et, par conséquent, à un risque élevé de cancer synchrone ou métachrone. Ils sont souvent asymptomatiques.

L'œsophagogastroduodénoscopie est la référence pour leur diagnostic. Avec l'élargissement des indications de cet examen, les polypes sont plus fréquemment détectés ; actuellement, ils sont identifiés dans environ 5 % des endoscopies du tractus gastro-intestinal supérieur, le plus souvent en tant que découvertes fortuites [294]. L'une des principales recommandations de la Société britannique de gastroentérologie est d'obtenir un échantillon de biopsie de tous les polypes gastriques détectés à l'endoscopie. Une évaluation histopathologique est nécessaire pour établir le diagnostic et identifier les polypes dysplasiques

Tous les patients qui présentent des polypes hyperplasiques ou adénomateux lors de l'œsophagogastroduodénoscopie doivent être évalués pour l'infection par HP, dans la mesure où son éradication est associée à la régression d'environ 80% des polypes hyperplasiques alors que l'avantage de l'éradication de l'HP dans les adénomes est moins clair. Dans la surveillance des polypes gastriques, la gastroscopie doit être répétée après un an pour tous les polypes dysplasiques qui n'ont pas été enlevés, après 6 mois pour les polypes adénomateux avec dysplasie de haut grade et après un an après une polypectomie complète pour tous les autres polypes à haut risque (tableau I).

La gestion correcte des syndromes cancéreux héréditaires nécessite un conseil génétique, des informations sur le pedigree familial depuis 3 générations, la

confirmation histopathologique d'un carcinome gastrique et le consentement éclairé. Les critères de dépistage des familles atteintes de GC exigent la confirmation de la présence de GC diffuse chez au moins 2 parents au premier ou au deuxième degré, à condition que l'un d'eux ait moins de 50 ans, ou 3 cas confirmés chez des membres de la famille, quel que soit leur âge. Environ 30 % des familles répondant à ces critères initiaux sont porteuses d'une mutation CDH1 prédisposante (E-cadhérine). Cette mutation autosomique dominante est observée dans au moins un quart des cas de HDGC, avec une pénétrance relativement élevée et un risque à vie de 70 à 80 % d'apparition de GC [295].

Les patients atteints de HDGC présentent généralement une GC de type diffus avec des cellules annulaires signets et, à des stades ultérieurs, une limite plastica. Les formes héréditaires avancées et les formes diffuses sporadiques de GC sont indiscernables. La cartographie anatomique des échantillons de gastrectomie complète a montré que la GC à un stade précoce est caractérisée par la présence de multiples foyers de stade T1a, de cellules en anneau signet confinées à la lamina propria superficielle et l'absence de métastases nodales. Ces foyers sont sous-muqueux et ne sont pas facilement identifiables par gastroscopie. La majorité des foyers semblent relativement indolents, avec de maigres mitoses, bien qu'ils puissent rapidement évoluer vers une maladie avancée. Par conséquent, dans les lésions gastriques précoces, il est important pour les pathologistes de reconnaître un phénotype constitué de cellules intramuscosales en forme d'anneau signet, souvent associées à une propagation pagétoïde. Même à un stade avancé, la GC diffuse peut passer inaperçue à la gastroscopie car elle peut s'infiltrer sous un épithélium intact. Il est urgent d'améliorer les techniques

endoscopiques permettant de détecter les foyers sous-muqueux, en les associant à des marqueurs histologiques ou immunologiques.

Malgré ces limitations, l'endoscopie de surveillance devrait être effectuée chaque année en utilisant une endoscopie à lumière blanche et à haute définition :

- i. pour les porteurs de mutation qui refusent la chirurgie prophylactique ;
- ii. pour les patients plus jeunes que l'âge auquel la chirurgie prophylactique est recommandée (environ 20 ans) ;
- iii. avant la chirurgie prophylactique chez les porteurs nouvellement diagnostiqués [296].



Au cours des dernières décennies, l'infection par HP a été clairement corrélée à la cancérogenèse gastrique. Le lien entre l'infection par le HP et le développement du cancer gastrique a été le plus fortement étayé par l'effet préventif de l'éradication du HP. À l'heure actuelle et dans un avenir proche, le défi le plus important est de réduire de manière significative la mortalité due au cancer gastrique, car le pronostic des patients atteints de cancer gastrique reste extrêmement mauvais. Cela peut être réalisé par l'identification des patients à haut risque, tels que ceux souffrant de gastrite atrophique, de métaplasie intestinale, de dysplasie de l'estomac et, dans de rares cas, ceux présentant des polypes gastriques hyperplasiques ou des mutations germinales du CDH1, responsables du cancer gastrique. Un certain nombre d'études récentes sur les lésions précancéreuses gastriques ont offert la promesse de nouveaux biomarqueurs permettant la détection précoce du cancer gastrique, tandis que d'autres ont fait état d'améliorations des tests de diagnostic invasifs et non invasifs pour les stades précancéreux du cancer gastrique. En conclusion, la connaissance de l'état pré-malin à un stade précoce est un avantage majeur car elle permet une surveillance endoscopique et, éventuellement, une résection thérapeutique des muqueuses. En outre, les stratégies de prévention du cancer, telles que l'éradication de la HP par un triple ou quadruple thérapie, le développement de la vaccination prophylactique ou thérapeutique contre la HP et peut-être la chimioprévention sous forme d'AINS et d'aspirine, dans un contexte de modification du mode de vie et de l'alimentation, peuvent être efficaces pour les populations "à risque".



RESUME

Titre : l'implication de *l'helicobacter pylori* dans les adénocarcinomes gastriques.

Auteur : DRISSI EL BOUZAIID Sara

Directeur de thèse : Pr SEKHSOKH Yassine

Mots clés : *helicobacter pylori*-estomac-adénocarcinome gastrique-traitement.

L' *H.pylori* a été découverte pour la première fois en 1982 par les deux médecins australiens Marshall Barry et Warren Robin, C'est une bactérie qui existe à la surface de la muqueuse gastrique et responsable d'une inflammation gastrique chronique qui provoque le développement de maladies comme, les ulcères gastro-duodénaux, le cancer gastrique et le lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse et plein d'autres pathologies et manifestations extra digestives.

Le cancer gastrique s'émane d'une inflammation gastrique chronique débuté par l'infection à *H.pylori*.

La présentation clinique se manifeste généralement par des signes variés, non spécifiques tels que : épigastalgies, vomissements, altération de l'état générale, masse abdominale. Le diagnostic repose sur la réalisation d'une fibroscopie œsogastroduodénale avec biopsie, et une tomodensitométrie thoraco-abdomino-pelvienne pour apprécier l'extension tumorale.

La recherche et l'éradication de l'infection à *H.pylori* constituent la prise en charge initiale qui peut suffire à faire régresser le processus de la transformation tumorale. Selon les dernières recommandations, la quadrithérapie avec ou sans sels de bismuth est le traitement de référence en raison de l'augmentation de la résistance bactérienne.

La connaissance de l'état précancéreux à un stade précoce est un avantage majeur car elle permet une surveillance endoscopique et, éventuellement, une résection non invasive thérapeutique des muqueuses qui permettrait de réduire de manière significative la mortalité due au cancer gastrique.

ABSTRACT

Title: implication of the *helicobacter pylori* in the gastric adenocarcinomists

Author: DRISSI EL BOUZAIIDI Sara

Supervisor: Pr. SEKHSOKH YASSINE

Keywords: *Helicobacter pylori*-stomach- gastric adenocarcinomists-treatment.

H.pylori was first discovered in 1982 by the two Australian doctors Marshall Barry and Warren Robin. It is a bacterium that exists on the surface of the gastric mucosa and is responsible for a chronic gastric inflammation that causes the development of diseases such as peptic ulcers, gastric cancer and lymphoma of the lymphoid tissue associated with the mucosa and many other pathologies and extra digestive manifestations.

Gastric cancer originates from chronic gastric inflammation initiated by H.pylori infection.

The clinical presentation is generally manifested by various, non-specific signs such as: epigastralgia, vomiting, altered general condition, abdominal mass. Diagnosis is based on esogastroduodenal fibroscopy with biopsy, and thoraco-abdomino-pelvic CT scan see tumor extension.

The Research and the eradication of H.pylori infection is the initial treatment that may be sufficient to reverse the process of tumor transformation. According to the latest recommendations, quadritherapy with or without bismuth salts is the treatment of choice because of the increase of bacterial resistance.

Knowledge of the pre-cancerous state at an early stage is a major advantage as it allows endoscopic observation and eventually non-invasive mucosal therapeutic resection which would significantly reduce mortality from gastric cancer.

ملخص

العنوان: تورط البكتيريا الحلزونية في سرطان المعدة

المؤلف: الإدريسي البوزيدي سارة

الأستاذ المؤطر: أ.د. سخسوخ ياسين

الكلمات الأساسية -: البكتيريا الحلزونية- المعدة - سرطان المعدة – العلاج

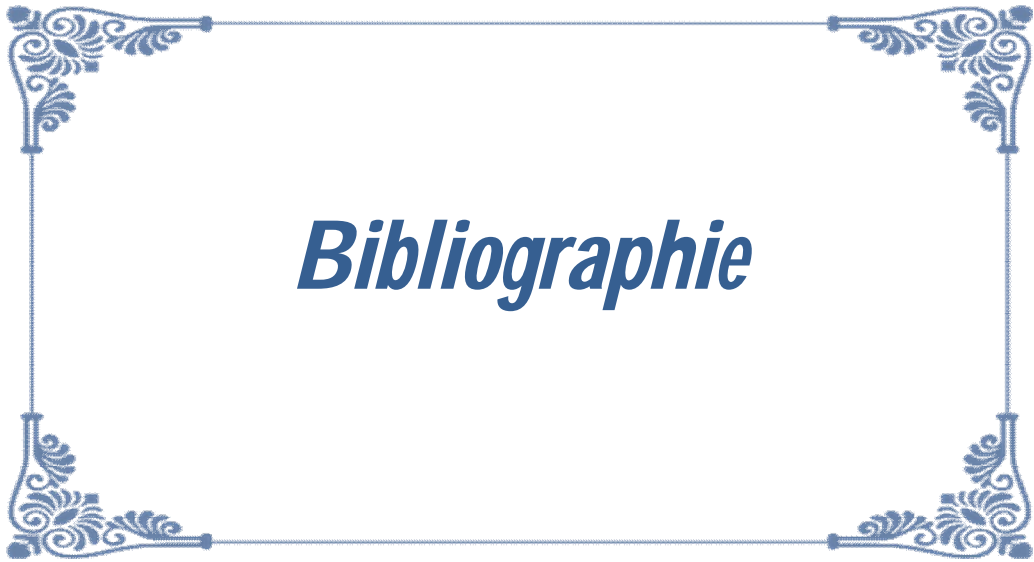
تم اكتشاف الحلزونية البوابية لأول مرة في عام 1982 من قبل الطبيبين الأستراليين مارشال باري ووارن روبن ، وهي بكتيريا موجودة على سطح الغشاء المخاطي في المعدة ومسؤولة عن التهاب المعدة المزمن الذي يسبب القرحة الهضمية وسرطان المعدة والأورام اللمفاوية في الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي والعديد من الأمراض و الأعراض خارج الجهاز الهضمي.

ينتج سرطان المعدة عن التهاب مزمن في المعدة يبدأ بعدوى البكتيريا الحلزونية.

يتجلى العرض السريري بشكل عام من خلال علامات مختلفة غير محددة مثل: ألم في المعدة، قيء ، تدهور في الحالة العامة ، كتلة في البطن. يعتمد التشخيص على إجراء تنظير ليفي للمريء والإثني عشر مع خزعة ، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن والحوض لتقييم امتداد الورم.

يعتبر التحقيق في عدوى البكتيريا الحلزونية والقضاء عليها هي الإدارة الأولية التي قد تكون كافية لعكس عملية تحول الورم. وفقًا لأحدث التوصيات ، فإن العلاج الرباعي مع أو بدون أملاح البزموت هو العلاج المثالي بسبب زيادة المقاومة البكتيرية.

تعتبر معرفة الحالة السابقة للتسرطن في مرحلة مبكرة ميزة رئيسية لأنها تتيح المراقبة بالمنظار ، وربما الاستئصال العلاجي غير الجراحي للأغشية المخاطية مما يقلل بشكل كبير من الوفيات بسبب سرطان المعدة.



Bibliographie

- [1] **Kidd M, Modlin IM.** A century of *Helicobacter pylori*: paradigms lost-paradigms regained. *Digestion* (1998) 59:1–15. doi: 10.1159/000007461
- [2] **Warren JR, Marshall B.** Unidentified curved bacilli on gastric epithelium in active chronic gastritis. *Lancet* (1983) 1:1273–5.
- [3] **Marshall BJ, Warren JR.** Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet* (1984) 1:1311–5.
- [4] **Waghorn DJ.** Campylobacter pyloridis: a new organism to explain an old problem? *Postgrad Med J.* (1987) 63:533–7.
- [5] **Tomb JF, White O, Kerlavage AR, Clayton RA, Sutton GG, Fleischmann RD, et al.** The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori*. *Nature* (1997) 388:539–47. doi: 10.1038/41483
- [6] **Harguindey S, Pedraz JL, García Cañero R, Pérez de Diego J, Cragoe EJ.** Hydrogen ion-dependent oncogenesis and parallel new avenues to cancer prevention and treatment using a H(+)-mediated unifying approach: pH-related and pH-unrelated mechanisms. *Crit Rev Oncog.* (1995) 6:1–33.
- [7] [https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap2_fondamentauxpathologie-digestive_octobre-2014.pdf.]
- [8] [Richard L, Drake W, Vogl A, Mitchell W GRAY'S Anatomie 2006 Elsevier Masson].
- [9] [Garrity G, Bell M, Lilburn JA. II Bergey's Manuel of Determinative Bacteriology. Pub. 2005; 1168-1194.]
- [10] [François .D , Marie-Cécile .P, Christian .M, Edouard .B, Roland .Q. Bactériologie médicale, Techniques usuelles, 2007 :394-395-396.]
- [11] **Kusters JG, Vliet AHMv, Kuipers EJ.** Pathogenesis of Helicobacter Pylori Infection. *Clin Microbiol Rev.* 2006 jul; III(19): p. 449-90.
- [12] **Nell S, Estibariz I, Krebs J, Bunk B, Graham DY, Overmann J, et al.** Genome and Methyloome Variation in Helicobacter pylori With a cag Pathogenicity Island During Early Stages of Human Infection. *Gastroenterology.* 2018 Feb; 154(3): p.612-623.e7.

- [13] **Marais.A , Mendz G. L. HSL,F.** Metabolism and Genetics of Helicobacter Pylori:
The Genome Era. Microbiol Mol Biol Rev. 1999 Sep; III(63): p. 642-674.
- [14] **Monica. C, Agnès. L.**
Quels sont les facteurs de virulence de Helicobacter pylori ?
Gastroenterol ClinBiol 2003 ;27 :401-408.
- [15] **Spohn. G, Scarlato.V.**
Motility of Helicobacter pylori is coordinately regulated by the transcriptional activator FlgR, an NtrC homolog.
J Bacteriol 1999;181:593-9.
- [16] **Rambaud JC,**
Traité de gastro-entérologie, 2000 :302-303.
- [17] **Breurec S.**
Helicobacter pylori : migrations humaines et cancer gastrique.
Populations and Evolution. Université Paris Sud - Paris XI, 2011.
- [18] **Mahadavi J, Sonden B, Hurtig M, Olfat FO, Forsberb L, Roche N et al.**
Helicobacter pylori Sab A adhesion in persistent infection and chronic inflammation.
Science 2002;297:573-8.
- [19] **Ramarao.N, Gray-Owen SD, Meyer TF.**
Helicobacter pylori induces but survives the extracellular release of oxygen radicals
from professional phagocytes using its catalase activity.
Mol Microbiol 2000;38:103-13. .
- [20] **Moran.AP.**
The role of lipopolysaccharide in Helicobacter pylori pathogenesis.
Aliment PharmacolTher, 1996, 10 (Suppl1): 39-50.

- [21] **Azevedo, N. F., Guimarães, N., Figueiredo, C., Keevil, C. W., & Vieira, M. J.** (2007). *A New Model for the Transmission of Helicobacter pylori: Role of Environmental Reservoirs as Gene Pools to Increase Strain Diversity. Critical Reviews in Microbiology, 33(3), 157–169.*
- [22] **Gisbert, J. P., & Pajares, J. M.** (2005). Helicobacter pylori “Rescue” Therapy After Failure of Two Eradication Treatments. *Helicobacter, 10(5), 363–372.*
- [23] **KLEIN, P.** (1991). Water source as risk factor for Helicobacter pylori infection in Peruvian children. *The Lancet, 337(8756), 1503–1506*
- [24] **Fujimura, S., Kato, S., & Kawamura, T.** (2004). *Helicobacter pylori in Japanese river water and its prevalence in Japanese children. Letters in Applied Microbiology, 38(6), 517–521.*
- [25] **Lu, Y., Redlinger, T. E., Avitia, R., Galindo, A., & Goodman, K.** (2002). *Isolation and Genotyping of Helicobacter pylori from Untreated Municipal Wastewater. Applied and Environmental Microbiology, 68(3), 1436–1439.*
- [26] **Sörberg, M., Nilsson, M., Hanberger, H., & Nilsson, L. E.** (1996). Morphologic conversion of Helicobacter pylori from bacillary to coccoid form. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases, 15(3), 216–219.*
- [27] **Allan, E., Foynes, S., Dorrell, N., & Wren, B. W.** (1999). *11 Genetic Characterization of the Gastric Pathogen Helicobacter pylori. Genetic Methods for Diverse Prokaryotes, 329–346.*
- [28] **Costa, K., Bacher, G., Allmaier, G., Dominguez-Bello, M. G., Engstrand, L., Falk, P., ... García-del Portillo, F.** (1999). *The Morphological Transition of Helicobacter pylori Cells from Spiral to Coccoid Is Preceded by a Substantial Modification of the Cell Wall. Journal of Bacteriology, 181(12), 3710–3715.*
- [29] **Trang, V. T., Takeuchi, H., Kudo, H., Aoki, A., Katsuno, S., Shimamura, T., ... Ukeda, H.** (2009). *Antimicrobial Activity of Aminoreductone against Helicobacter pylori. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(23), 11343–11348.*

- [30] **Bunn, J. E. G., MacKay, W. G., Thomas, J. E., Reid, D. C., & Weaver, L. T.** (2002). *Detection of Helicobacter pylori DNA in drinking water biofilms: implications for transmission in early life. Letters in Applied Microbiology*, 34(6), 450–454.
- [31] **Hopkins R.J., Girardi L.S., Turney E.A.** (1996) Relationship between Helicobacter pylori eradication and reduced duodenal and gastric ulcer recurrence: a review. *Gastroenterology* 1996; 110:1244–1252
- [32] **Dore, M. P., Graham, D. Y., Sepulveda, A. R., Realdi, G., & Osato, M. S.** (1999). *Sensitivity of Amoxicillin-Resistant Helicobacter pylori to Other Penicillins. Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 43(7), 1803–1804.
- [33] **Turutoglu, H., & Mudul, S.** (2002). *SHORT COMMUNICATIONS. Journal of Veterinary Medicine Series B*, 49(6), 308–309.
- [34] **Fujimura, S., Kawamura, T., Kato, S., Tateno, H., & Watanabe, A.** (2002). *Detection of Helicobacter pylori in cow's milk. Letters in Applied Microbiology*, 35(6), 504–507.
- [35] **Leung, W.-K.** (1999). *Digestive Diseases and Sciences*, 44(6), 1173–1176.
- [36] **Perry, S., de la Luz Sanchez, M., Yang, S., Haggerty, T., Hurst, P., Perez-Perez, G., & Parsonnet, J.** (2006). *Gastroenteritis and Transmission of Helicobacter pylori Infection in Households. Emerging Infectious Diseases*, 12(11), 1701–1708.
- [37] **Janzon, A., Sjoling, A., Lothigius, A., Ahmed, D., Qadri, F., & Svennerholm, A.-M.** (2009). *Failure To Detect Helicobacter pylori DNA in Drinking and Environmental Water in Dhaka, Bangladesh, Using Highly Sensitive Real-Time PCR Assays. Applied and Environmental Microbiology*, 75(10), 3039–3044.
- [38] **Vaira, D., Zullo, A., Hassan, C., Fiorini, G., & Vakil, N.** (2009). *Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: the time is now! Therapeutic Advances in Gastroenterology*, 2(6), 317–322.
- [39] [cours a été préparé avec la collaboration du Docteur J. Raymond (groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent de Paul, Faculté de Médecine Cochin-Port-Royal, Université Paris V) (Version 2, 06.02.04)]

- [40] **Caroline Bouyssou**
 Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*.
 Dossier Nouvelles stratégies thérapeutiques contre *Helicobacter pylori*
 Actualités
 pharmaceutiques; n° 536, 2014 :25-35.
- [41] **Charles. Delchier Jean**
 How to eradicate *Helicobacter pylori* ?
 Gastroentérologie clinique & biologique 1999; 23: 20
L'ulcère gastroduodénal à *Helicobacter pylori*: Le contrôle du traitement de l'éradication par le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13
- [42] **Vakil. N, Mégraud.F.**
 Eradication therapy for *Helicobacter pylori*.
 Gastroenterology 2007;133:985-1001.
- [43] **Calop. J ; Limats. S ; Fernandez. C**
 Pharmacie clinique et thérapeutique
 3e édition, 2008 :223.
- [44] **Lamarque. D, Tankovic J, Berrhouma A, Sevin E, Delchier JC.**
 Triple therapy using ciprofloxacin for eradication of clarithromycin and metronidazole-resistant *H. pylori*.
 Gut 1997;41 (suppl 1):A104.
- [45] **Selgrad.M, Malfertheiner.P**
 New strategies for *Helicobacter pylori* eradication.
 Curr. Opin. Pharmacol. 8 (2008) 593–597.
- [46] **Daniela Lopes, Cláudia Nunes, M. Cristina L. Martins, Bruno Sarmiento, Salette Reis**
 Eradication of *Helicobacter pylori*: Past, present and future,
 Journal of Controlled Release 189 (2014) 169–186.

- [47] **Triber. G et al.**
A new short quadruples therapy for H.pylori eradication.
H.pylori, March 1998;3(1):54.
- [48] **Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM).**
Rapport public d'évaluation : Pylera® 140 mg/125 mg/125 mg. 2012.
- [49] Direction de l'évaluation médicale, économique et de santé publique. Avis de la Commission de la Transparence : Pylera® 140 mg/125 mg/125 mg. Haute Autorité de santé (HAS). 2012.
- [50] **Murakami K, Fujioka T, Okimoto T, Sato R, Kodama M, Nasu M.**
Drug combinations with amoxicillin reduce selection of clarithromycin resistance during Helicobacter pylori eradication therapy.
Int J Antimicrob Agents 2002; 19: 67–70.
- [51] **Tankovi. J, Delchier J.C.**
Données actuelles sur la prise en charge de l'infection par Helicobacter pylori.
Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection.
Antibiotiques 2010; 12: 137-144.
- [52] **De Francesco V, Margiotta M, Zullo A, et al.**
Clarithromycin resistant genotypes and eradication of Helicobacter pylori.
Ann Intern Med 2006; 144: 94-100.
- [53] **Graham DY, Rimbara E.**
Understanding and appreciating sequential therapy for Helicobacter pylori eradication.
J Clin Gastroenterol. 2011;45: 309-13.
- [54] **Frexios. J, Buscail.L**
Hepato-gastro-enterologie proctologie pour le praticien,
5e édition 2003 :152-170.

- [55] **Bergonzelli GE, Blum S, Brussow H, Corthésy-Theulaz I.**
Probiotics as a treatment strategy for gastrointestinal diseases?
Digestion. 2005;72:57-68.
- [56] **Wittschier. N, Faller. G, Hensel.A.**
Aqueous extracts and polysaccharides from liquorice roots (*Glycyrrhiza glabra* L.)
inhibit adhesion of *Helicobacter pylori* to human gastric mucosa.
J Ethnopharmacol. 2009;125: 218-23.
- [57] **Sezikli. M, Cetinkaya. Z, Guzelbulut. F et al.**
Supplementing vitamins C and E to standard triple therapy for the eradication of *Helicobacter pylori*.
J Clin Pharm Ther. 2012;37(3):282-5.
- [58] **Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2018; 68: 394-424.
- [59] Ferlay J, Ervik M, Lam F, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. Available from: <https://gco.iarc.fr/today>, Accessed 09 October 2018. In. 2018.
- [60] **Boland CR, Yurgelun MB.** Historical perspective on familial gastric cancer. Cell Mol Gastroenterol Hepatol 2017; 3: 192-200.
- [61] **World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR).** Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity and Stomach Cancer 2016. Revised 2018. London: World Cancer Research Fund International; 2018.
- [62] **Li J, Woods SL, Healey S, et al.** Point mutations in exon 1B of APC reveal gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach as a familial adenomatous polyposis variant. Am J Hum Genet 2016; 98: 830-42.
- [63] **Ahmed N.** 23 years of the discovery of *Helicobacter pylori*: is the debate over? Ann Clin Microbiol Antimicrob 2005; 4: 17.

- [64] **Mukaisho K, Nakayama T, Hagiwara T, et al.** Two distinct etiologies of gastric cardia adenocarcinoma: interactions among pH, *Helicobacter pylori*, and bile acids. *Front Microbiol* 2015; 6: 412.
- [65] **Cancer Research UK.** <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/survival#heading=Two>. Accessed October 3, 2018. In.
- [66] **Sadjadi A, Derakhshan MH, Yazdanbod A, et al.** Neglected role of hookah and opium in gastric carcinogenesis: a cohort study on risk factors and attributable fractions. *Int J Cancer* 2014; 134: 181-8.
- [67] **Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al.** A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol* 2012; 23: 28-36.
- [68] **Tsugane S, Sasazuki S.** Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer* 2007; 10: 75-83.
- [69] **Ma K, Baloch Z, He TT, Xia X.** Alcohol consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2017; 23: 238-46.
- [70] **Liu H, Hua Y, Zheng X, et al.** Effect of coffee consumption on the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One* 2015; 10: e0128501.
- [71] **Tunaci M.** Carcinoma of stomach and duodenum: radiologic diagnosis and staging. *Eur J Radiol* 2002; 42: 181-192[PubMed]
- [72] **Oota K, Sobin LH.** *Histological typing of gastric and esophageal tumors, in international histological classification of tumors, WHO, Editor. WHO : Geneva, 1977.*
- [73] **Setala LP, Kosma VM, Marin S, et al.** *Prognostic factors in gastric cancer : The value of vascular invasion mitotic rate and lymphoplasmacytic infiltration. Br J Cancer* 1996;74:766. [Medline]
- [74] **Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al.** *EUROCORE-3 summary : Cancer survival in Europe at the end of the 20th century. Ann Oncol* 2003;14(Suppl. 5):v128. [Medline]

- [75] **Choi MK**, Kim GH, Park do Y, Song GA, Kim DU, Ryu DY, Lee BE, Cheong JH, Cho M. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a single-center experience. *Surg Endosc* 2013; **27**: 4250-4258 [PMID: 23765426]
- [76] **Cai J, Wei D, Gao CF, Zhang CS, Zhang H, Zhao T**. A prospective randomized study comparing open versus laparoscopy-assisted D2 radical gastrectomy in advanced gastric cancer. *Dig Surg* 2011; **28**: 331-337 [PMID: 21934308 DOI: 10.1159/000330782]
- [77] **i Chang Wai Ke Za Zhi** 2007 May;10(3):221-5. 60-D MUTTER, J MARESCAUX. Gastrectomie pour cancer. EMC Techniques chirurgicales – Appareil digestif 2001 40-330-B, 16 p.
- [78] **Fein M, Fuchs KH, Thalheimer A, Freys SM, Heimbucher J, Thiede A**. Long-term benefits of Roux-en-Y pouch reconstruction after total gastrectomy: a randomized trial. *Ann Surg* 2008.
- [79] **Tada M, Tokiyama H, Nakamura H, Yanai H, Olita K**. Résection endoscopique dans le cancer gastrique précoce. *Acta Endoscopica* 1998 ; **28** : 87-95.
- [80] **TaeibJ, Boige V**, Chimiothérapie des cancers du tractus digestif haut. Encyclopédie Médico-Chirurgicale 9-120-A-30.
- [81] **Bourgeois J.P**. Cancers de l'estomac. Radiothérapie oncologique . Ed Hermann1992 ; 383-386.
- [82] **Kirschner DE, Blaser MJ**. The dynamics of *Helicobacter pylori* infection of the human stomach. *J Theor Biol.* (1995) 176:281–90.
- [83] **Celli JP, Turner BS, Afdhal NH, Keates S, Ghiran I, Kelly CP, et al**. *Helicobacter pylori* moves through mucus by reducing mucin viscoelasticity. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2009) 106:14321–6.

- [84] **Mortazavi M, Akbarzadeh A, Farhangi A, Mehrabi M, Hosseinian Z, Mokhtari MJ, et al.** Immunosuppressive proteins isolated from spiral and coccoid cytoplasmic solutions of *Helicobacter pylori*. *Pakistan J Biol Sci.* (2011) 14:128–32.
- [85] **Figura N, Valassina M.** *Helicobacter pylori* determinants of pathogenicity. *J Chemother.* (1999) 11:591–600.
- [86] **Mobley HL, Hu LT, Foxal PA.** *Helicobacter pylori* urease: properties and role in pathogenesis. *Scand J Gastroenterol Suppl.* (1991) 187:39–46. doi: 10.3109/00365529109098223
- [87] **Mobley HL, Island MD, Hausinger RP.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbiol Rev.* (1995) 59:451–80.
- [88] **Scott DR, Marcus EA, Weeks DL, Lee A, Melchers K, Sachs G.** Expression of the *Helicobacter pylori* ureI gene is required for acidic pH activation of cytoplasmic urease. *Infect Immun.* (2000) 68:470–7. doi: 10.1128/IAI.68.2.470-477.2000
- [89] **McGee DJ, Radcliff FJ, Mendz GL, Ferrero RL, Mobley HL.** *Helicobacter pylori* rocF is required for arginase activity and acid protection in vitro but is not essential for colonization of mice or for urease activity. *J Bacteriol.* (1999) 181:7314–22.
- [90] **Supuran CT, Capasso C.** An overview of the bacterial carbonic anhydrases. *Metabolites* (2017) 7:E56. doi: 10.3390/metabo7040056
- [91] **Ferreira-Martins D, McCormick SD, Campos A, Lopes-Marques M, Osório H, Coimbra J, et al.** A cytosolic carbonic anhydrase molecular switch occurs in the gills of metamorphic sea lamprey. *Sci Rep.* (2016) 6:33954. doi: 10.1038/srep33954
- [92] **Dodgson SJ, Forster RE, Storey BT, Mela L.** Mitochondrial carbonic anhydrase. *Proc Natl Acad Sci USA.* (1980) 77:5562–66.
- [93] **Supuran CT.** Carbonic anhydrases: novel therapeutic applications for inhibitors and activators. *Nat Rev Drug Discov.* (2008) 7:168–81.

- [94] **Nishimori I, Onishi S, Takeuchi H, Supuran CT.** The alpha and beta classes carbonic anhydrases from *Helicobacter pylori* as novel drug targets. *Curr Pharm Des.* (2008) 14:622–30. doi: 10.2174/138161208783877875
- [95] **Buzás GM, Supuran CT.** The history and rationale of using carbonic anhydrase inhibitors in the treatment of peptic ulcers. In memoriam Ioan Pușcaș (1932-2015). *J Enzyme Inhib Med Chem.* (2016) 31:527–33. doi: 10.3109/14756366.2015.1051042
- [96] **Monteiro MA, Chan KH, Rasko DA, Taylor DE, Zheng PY, Appelmelk BJ, et al.** Simultaneous expression of type 1 and type 2 Lewis blood group antigens by *Helicobacter pylori* lipopolysaccharides. Molecular mimicry between *H. pylori* lipopolysaccharides and human gastric epithelial cell surface glycoforms. *J Biol Chem.* (1998) 273:11533–43.
- [97] **Edwards NJ, Monteiro MA, Faller G, Walsh EJ, Moran AP, Roberts IS, et al.** Lewis X structures in the O antigen side-chain promote adhesion of *Helicobacter pylori* to the gastric epithelium. *Mol Microbiol.* (2000) 35:1530–9.
- [98] **Hildebrandt E, McGee DJ.** *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide modification, Lewis antigen expression, and gastric colonization are cholesterol-dependent. *BMC Microbiol.* (2009) 9:258.
- [99] **Monteiro MA, Appelmelk BJ, Rasko DA, Moran AP, Hynes SO, MacLean LL, et al.** Lipopolysaccharide structures of *Helicobacter pylori* genomic strains 26695 and J99, mouse model *H. pylori* Sydney strain, *H. pylori* P466 carrying sialyl Lewis X, and *H. pylori* UA915 expressing Lewis B classification of *H. pylori* lipopolysaccharides into glycoform families. *Eur J Biochem.* (2000) 267:305–20.
- [100] **Schoep TD, Fulurija A, Good F, Lu W, Himbeck RP, Schwan C, et al.** Surface properties of *Helicobacter pylori* urease complex are essential for persistence. *PLoS ONE* (2010) 5:e15042. doi: 10.1371/journal.pone.0015042
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [101] **Makristathis A, Rokita E, Pasching E, Apfalter P, Willinger B, Rotter ML, et al.** Urease prevents adherence of *Helicobacter pylori* to Kato III gastric epithelial cells. *J Infect Dis.* (2001) 184:439–45. doi: 10.1086/322776

- [102] **Perez-Perez GI, Peek RM, Atherton JC, Blaser MJ, Cover TL.** Detection of anti-VacA antibody responses in serum and gastric juice samples using type s1/m1 and s2/m2 *Helicobacter pylori* VacA antigens. *Clin Diagn Lab Immunol.* (1999) 6:489–93.
- [103] **Jain P, Luo ZQ, Blanke SR.** *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin A (VacA) engages the mitochondrial fission machinery to induce host cell death. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2011) 108:16032–7.
- [104] **Satin B, Norais N, Telford J, Rappuoli R, Murgia M, Montecucco C, et al.** Effect of *Helicobacter pylori* vacuolating toxin on maturation and extracellular release of procathepsin D and on epidermal growth factor degradation. *J Biol Chem.* (1997) 272:25022–8.
- [105] **Warburg O.** On the origin of cancer cells. *Science* (1956) 123:309–14.
- [106] **Hussell T, Isaacson PG, Crabtree JE, Spencer J.** The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet* (1993) 342:571–4.
- [107] **Lee SK, Lee YC, Chung JB, Chon CY, Moon YM, Kang JK, et al.** Low grade gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: treatment strategies based on 10 year follow-up. *World J Gastroenterol.* (2004) 10:223–226.
- [108] **Salam I, Durai D, Murphy JK, Sundaram B.** Regression of primary high-grade gastric B-cell lymphoma following *Helicobacter pylori* eradication. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* (2001) 13:1375–8.
- [109] **Gretschel S, Hünerbein M, Foss HD, Krause M, Schlag PM.** Regression of high-grade gastric B-cell lymphoma after eradication of *Helicobacter pylori*. *Endoscopy* (2001) 33:805–807.
- [110] **Blaser MJ, Crabtree JE.** CagA and the outcome of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Clin Pathol.* (1996) 106:565–7. doi: 10.1093/ajcp/106.5.565
- [111] **Glocker E, Lange C, Covacci A, Bereswill S, Kist M, Pahl HL.** Proteins encoded by the cag pathogenicity island of *Helicobacter pylori* are required for NF-kappaB activation. *Infect Immun.* (1998) 66:2346–8.

- [112] **Smolka AJ, Backert S.** How *Helicobacter pylori* infection controls gastric acid secretion. *J Gastroenterol.* (2012) 47:609–18.
- [113] **Peek RM, Moss SF, Tham KT, Pérez-Pérez GI, Wang S, Miller GG, et al.** *Helicobacter pylori* cagA+ strains and dissociation of gastric epithelial cell proliferation from apoptosis. *J Natl Cancer Inst.* (1997) 89:863–8.
- [114] **Rokkas T, Ladas S, Liatsos C, Petridou E, Papatheodorou G, Theocharis S, et al.** Relationship of *Helicobacter pylori* CagA status to gastric cell proliferation and apoptosis. *Dig Dis Sci.* (1999) 44:487–93.
- [115] **Levi S, Beardshall K, Haddad G, Playford R, Ghosh P, Calam J.** *Campylobacter pylori* and duodenal ulcers: the gastrin link. *Lancet* (1989) 1:1167–8.
- [116] **Galdós Ayala J, Basterra Romo G, Martínez Blázquez C, Díaz de Otazu R, Alvarez Rubio M, Katin M, et al.** Duodenal carcinoid tumor and esophageal carcinoma associated with a high chronic intake of sodium bicarbonate. Possible pathophysiological mechanisms. *Oncology* (2003) 26:123–7.
- [117] **Moss SF, Sordillo EM, Abdalla AM, Makarov V, Hanzely Z, Perez-Perez GI, et al.** Increased gastric epithelial cell apoptosis associated with colonization with cagA + *Helicobacter pylori* strains. *Cancer Res.* (2001) 61:1406–11.
- [118] **Mahdi BM, Hassan RM, Maki B, Ghanim N, Ghalog L.** Atrophic gastritis by *Helicobacter pylori* and antiparietal antibodies. *Rawal Med J.* (2011) 36:74–78.
- [119] **Kraus C, Liehr T, Hülsken J, Behrens J, Birchmeier W, Grzeschik KH, et al.** Localization of the human beta-catenin gene (CTNNB1) to 3p21: a region implicated in tumor development. *Genomics* (1994) 23:272–4.
- [120] **Forbes SA, Bindal N, Bamford S, Cole C, Kok CY, Beare D, et al.** COSMIC: mining complete cancer genomes in the Catalogue of Somatic Mutations in Cancer. *Nucleic Acids Res.* (2011) 39:D945–50.
- [121] **El-Etr SH, Mueller A, Tompkins LS, Falkow S, Merrell DS.** Phosphorylation-independent effects of CagA during interaction between *Helicobacter pylori* and T84 polarized monolayers. *J Infect Dis.* (2004) 190:1516–23.

- [122] **Hung PP, Marks CL, Tardrew PL.** The biosynthesis and metabolism of erythromycins by streptomyces erythreus. *J Biol Chem.* (1965) 240:1322–6.
- [123] **Zhang H, Berezov A, Wang Q, Zhang G, Drebin J, Murali R, et al.** ErbB receptors: from oncogenes to targeted cancer therapies. *J Clin Invest.* (2007) 117:2051–8.
- [124] **Normanno N, De Luca A, Bianco C, Strizzi L, Mancino M, Maiello MR, et al.** Epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in cancer. *Gene* (2006) 366:2–16.
- [125] **Crabtree JE, Court M, Aboshkiwa MA, Jeremy AHT, Dixon MF, Robinson PA.** Gastric mucosal cytokine and epithelial cell responses to *Helicobacter pylori* infection in Mongolian gerbils. *J Pathol.* (2004) 202:197–207.
- [126] **Ernst PB, Crowe SE, Reyes VE.** How does *Helicobacter pylori* cause mucosal damage? The inflammatory response. *Gastroenterology* (1997) 113:S35–42; discussion: S50. doi: 10.1016/S0016-5085(97)80009-1
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [127] **Yan F, Cao H, Chaturvedi R, Krishna U, Hobbs SS, Dempsey PJ, et al.** Epidermal growth factor receptor activation protects gastric epithelial cells from *Helicobacter pylori*-induced apoptosis. *Gastroenterology* (2009) 136:1297–307.e1-3. doi: 10.1053/j.gastro.2008.12.059
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [128] **Sharma S V, Bell DW, Settleman J, Haber DA.** Epidermal growth factor receptor mutations in lung cancer. *Nat Rev Cancer* (2007) 7:169–81.
- [129] **Feldman RA.** Review article: would eradication of *Helicobacter pylori* infection reduce the risk of gastric cancer? *Aliment Pharmacol Ther.* (2001) 15(Suppl. 1):2–5.
- [130] **Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G.** Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochem Pharmacol.* (2006) 72:1605–21.
- [131] **Schlemper RJ, Itabashi M, Kato Y, et al:** Differences in diagnostic criteria for gastric carcinoma between Japanese and western pathologists. *Lancet* 349: 1725-1729, 1997.

- [132] **Rugge M, Pennelli G, Pilozzi E, et al:** Gastritis: the histology report. *Dig Liver Dis* 43 (Suppl 4): S373-S384, 2011.
- [133] **Ohnita K, Isomoto H, Shikuwa S, et al:** Magnifying chromoendoscopic findings of early gastric cancer and gastric adenoma. *Dig Dis Sci* 56: 2715-2722, 2011.
- [134] **Blaser MJ. Who are we?** Indigenous microbes and the ecology of human diseases. *EMBO Rep.* (2006) 7:956–60.
- [135] **Björkholm B, Sjölund M, Falk PG, Berg OG, Engstrand L, Andersson DI.** Mutation frequency and biological cost of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Proc Natl Acad Sci USA.* (2001) 98:14607–12.
- [136] **Anadón A, Reeve-johnson L.** Macrolide antibiotics, drug interactions and microsomal enzymes: implications for veterinary medicine. *Res Vet Sci.* (1999) 66:197–203.
- [137] **Theron AJ, Feldman C, Anderson R.** Investigation of the anti-inflammatory and membrane-stabilizing potential of spiramycin *in vitro*. *J Antimicrob Chemother.* (2000) 46:269–71.
- [138] **Anderson R, Theron AJ, Feldman C.** Membrane-stabilizing, anti-inflammatory interactions of macrolides with human neutrophils. *Inflammation* (1996) 20:693–705.
- [139] **Kohyama T, Takizawa H, Kawasaki S, Akiyama N, Sato M, Ito K.** Fourteen-member macrolides inhibit interleukin-8 release by human eosinophils from atopic donors. *Antimicrob Agents Chemother.* (1999) 43:907–11.
- [140] **Kikuchi T, Hagiwara K, Honda Y, Gomi K, Kobayashi T, Takahashi H, et al.** Clarithromycin suppresses lipopolysaccharide-induced interleukin-8 production by human monocytes through AP-1 and NF-kappa B transcription factors. *J Antimicrob Chemother.* (2002) 49:745–55.
- [141] **Perna F, Zullo A, Ricci C, Hassan C, Morini S, Vaira D.** Levofloxacin-based triple therapy for *Helicobacter pylori* re-treatment: role of bacterial resistance. *Dig Liver Dis.* (2007) 39:1001–5.

- [142] **Hsu PI, Wu DC, Chen A, Peng NJ, Tseng HH, Tsay FW, et al.** Quadruple rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection after two treatment failures. *Eur J Clin Invest.* (2008) 38:404–9.
- [143] **Burkhardt O, Köhnlein T, Pap T, Welte T.** Recurrent tendinitis after treatment with two different fluoroquinolones. *Infect Dis.* (2004) 36:315–6.
- [144] **Alfarouk KO, Shayoub MEA, Muddathir AK, Elhassan amal O, Bashir AHH.** Evolution of tumor metabolism might reflect carcinogenesis as a reverse evolution process (dismantling of multicellularity). *Cancers* (2011) 3:3002–17. doi: 10.3390/cancers3033002
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [145] **Kühler TC, Fryklund J, Bergman NA, Weilitz J, Lee A, Larsson H.** Structure-activity relationship of omeprazole and analogues as *Helicobacter pylori* urease inhibitors. *J Med Chem.* (1995) 38:4906–16.
- [146] **Ormeçi A, Emrence Z, Baran B, Soyer OM, Gokturk S, Evirgen S, et al.** Can *Helicobacter pylori* be eradicated with high-dose proton pump inhibitor in extensive metabolizers with the CYP2C19 genotypic polymorphism? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* (2016) 20:1795–7.
- [147] **Shinozaki S, Nomoto H, Kondo Y, Sakamoto H, Hayashi Y, Yamamoto H, et al.** Comparison of vonoprazan and proton pump inhibitors for eradication of *Helicobacter pylori*. *Kaohsiung J Med Sci.* (2016) 32:255–60.
- [148] **Higuchi K, Takeuchi T, Uedo N, Takeuchi Y, Naito Y, Yagi N, et al.** Efficacy and safety of 1-week *Helicobacter pylori* eradication therapy and 7-week rebamipide treatment after endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer in comparison with 8-week PPI standard treatment: a randomized, controlled, prospective, multicenter study. *Gastric Cancer* (2015) 18:612–7.
- [149] **Huynh KK, Grinstein S.** Regulation of vacuolar pH and its modulation by some microbial species. *Microbiol Mol Biol Rev.* (2007) 71:452–62.
- [150] **Rybniker J, Vocat A, Sala C, Busso P, Pojer F, Benjak A, et al.** Lansoprazole is an antituberculous prodrug targeting cytochrome bc1. *Nat Commun.* (2015) 6:7659.

- [151] **Puiac S, Negrea A, Richter-Dahlfors A, Plant L, Rhen M.** Omeprazole antagonizes virulence and inflammation in *Salmonella enterica*-infected RAW264.7 cells. *Antimicrob Agents Chemother.* (2009) 53:2402–9.
- [152] **Kaur S, Vaishnavi C, Prasad KK, Ray P, Kochhar R.** Comparative role of antibiotic and proton pump inhibitor in experimental *Clostridium difficile* infection in mice. *Microbiol Immunol.* (2007) 51:1209–14. doi: 10.1111/j.1348-0421.2007.tb04016.x
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [153] **Lu J, Chen Z, Wu Y, Zhang M, Ding JP, Cederlund E, et al.** An ATPase inhibitory peptide with antibacterial and ion current effects. *Biochem Biophys Res Commun.* (2014) 446:519–22. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.02.138
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [154] **Reyes-Vivas H, de la Mora-de la Mora I, Castillo-Villanueva A, Yopez-Mulia L, Hernandez-Alcantara G, Figueroa-Salazar R, et al.** Giardial triosephosphate isomerase as possible target of the cytotoxic effect of omeprazole in *Giardia lamblia*. *Antimicrob Agents Chemother.* (2014) 58:7072–82.
- [155] **Aksoy Gökmen A, Girginkardeşler N, Kilimcioglu AA, Sirin MC, Özbilgin A.** [In vitro susceptibility of *Trichomonas vaginalis* to metronidazole, ornidazole and proton pump inhibitors pantoprazole and esomeprazole]. *Mikrobiyol Bul.* (2016) 50:133–9.
- [156] **Kochar DK, Gupta V, Kochar A, Acharya J, Middha S, Sirohi P, et al.** Comparison of quinine and rabeprazole with quinine monotherapy in the treatment of uncomplicated falciparum malaria. *J Vector Borne Dis.* (2010) 47:140–4.
- [157] **Martinez-Munoz GA, Kane P.** Vacuolar and plasma membrane proton pumps collaborate to achieve cytosolic pH homeostasis in yeast. *J Biol Chem.* (2008) 283:20309–19. doi: 10.1074/jbc.M710470200
- [158] **Clarke M, Köhler J, Arana Q, Liu T, Heuser J, Gerisch G.** Dynamics of the vacuolar H(+)-ATPase in the contractile vacuole complex and the endosomal pathway of *Dictyostelium* cells. *J Cell Sci.* (2002) 115:2893–905.

- [159] **Padh H, Lavasa M, Steck TL.** Endosomes are acidified by association with discrete proton-pumping vacuoles in *Dictyostelium*. *J Biol Chem.* (1991) 266:5514–20.
- [160] **Iwahi T, Satoh H, Nakao M, Iwasaki T, Yamazaki T, Kubo K, et al.** Lansoprazole, a novel benzimidazole proton pump inhibitor, and its related compounds have selective activity against *Helicobacter pylori*. *Antimicrob Agents Chemother.* (1991) 35:490–6. doi: 10.1128/AAC.35.3.490
- [161] **Saha A, Backert S, Hammond CE, Gooz M, Smolka AJ.** *Helicobacter pylori* CagL activates ADAM17 to induce repression of the gastric H, K-ATPase alpha subunit. *Gastroenterology* (2010) 139:239–48. doi: 10.1053/j.gastro.2010.03.036
- [162] **Fais S.** Evidence-based support for the use of proton pump inhibitors in cancer therapy. *J Transl Med.* (2015) 13:368. doi: 10.1186/s12967-015-0735-2
- [163] **Lee BH, Kim N.** Quadruple or triple therapy to eradicate *H pylori*. *Lancet* (2011) 377:877–8. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60168-2
CrossRef Full Text | Google Scholar
- [164] **Takahashi S, Fujita T, Yamamoto A.** Role of cyclooxygenase-2 in *Helicobacter pylori*- induced gastritis in Mongolian gerbils. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* (2000) 279:G791–8. doi: 10.1152/ajpgi.2000.279.4.G791
PubMed Abstract | CrossRef Full Text | Google Scholar
- [165] **Akhter T, Baqai R, Aziz M.** Antibacterial effect of NSAIDS on clinical isolates of urinary tract infection and diabetic foot infection. *Pak J Pharm Sci.* (2010) 23:108–13.
- [166] **Yoshida N, Sugimoto N, Hirayama F, Nakamura Y, Ichikawa H, Naito Y, et al.** *Helicobacter pylori* infection potentiates aspirin induced gastric mucosal injury in Mongolian gerbils. *Gut* (2002) 50:594–8. doi: 10.1136/gut.50.5.594
- [167] **Laidlaw TM, Kidder MS, Bhattacharyya N, Xing W, Shen S, Milne GL, et al.** Cysteinyl leukotriene overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease is driven by platelet-adherent leukocytes. *Blood* (2012) 119:3790–8.

- [168] **Blaser MJ.** Malaria and the natural history of *Helicobacter pylori* infection. *Lancet* (1993) 342:551. doi: 10.1016/0140-6736(93)91674-B
- [169] **Conlan JW, KuoLee R, Webb A, Perry MB.** Immunosuppression by a corticosteroid fails to exacerbate *Helicobacter pylori* infection in a mouse model of gastric colonization. *Can J Microbiol.* (1999) 45:975–80.
- [170] **Biewer W, Stolte M.** [*Helicobacter pylori* colonization of the gastric mucosa in rheumatic patients]. *Zeitschrift für Gastroenterol.* (1991) 29:585–9.
- [171] **Zucca E and Dreyling M; ESMO Guidelines Working Group:** Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 21 (Suppl 5): v175-v176, 2010.
- [172] **Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al:** EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 60: 747-758, 2011.
- [173] **Goddard AF, Badreldin R, Pritchard DM, et al;** British Society of Gastroenterology: The management of gastric polyps. *Gut* 59: 1270-1276, 2010.
- [174] **Fitzgerald RC, Hardwick R, Huntsman D, et al:** Hereditary diffuse gastric cancer: updated consensus guidelines for clinical management and directions for future research. *J Med Genet* 47: 436-444, 2010.
- [175] **Guilford P, Humar B and Blair V:** Hereditary diffuse gastric cancer: translation of CDH1 germline mutations into clinical practice. *Gastric cancer* 13: 1-10, 2010.

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*
- *Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- بأن أكرس حياتي لخدمة الإنسانية .
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه .
- وأن أمارس مهنتي بواجب من ضميري وشر في جاعلا صحة مريض هدي في الأول .
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي .
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب .
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي .
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي .
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها .
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطرق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد .
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بالله .

والله على ما أقول شهيد .



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 27

سنة: 2021

تورط البكتيريا الحلزونية في سرطان المعدة

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2021

من طرف

السيدة سارة الإدريسي البوزيدي

المزودة في 30 أبريل 1993 بتاونات

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : البكتيريا الحلزونية- المعدة - سرطان المعدة – العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

مشرف

السيد ياسين سخوخ

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

عضو

السيدة مؤيمة الشادلي

أستاذة في علم الأحياء الدقيقة