



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 133

LYMPHOME GASTRIQUE DU MALT ET HELICOBACTER PYLORI

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Madame Oumaima LAMSYAH

Née le 21 Mars 1995 à Ksar El Kebir

Pour l'Obtention du Diplôme de

Docteur en Médecine

Mots Clés : Estomac; Helicobacter pylori; Lymphome du MALT; Oncogenèse;
Traitement

Membres du Jury :

Monsieur Mimoun ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

Monsieur Yassine SEKHSOKH

Professeur de Microbiologie

Monsieur Ahmed GAOUZI

Professeur de Pédiatrie

Madame Saida TELLAL

Professeur de Biochimie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

بِسْمِ اللَّهِ
الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



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 :

Doyen

Professeur Mohamed ADNAOUI

Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes

Professeur Brahim LEKEHAL

Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération

Professeur Toufiq DAKKA

Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie

Professeur Younes RAHALI

Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA



1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne - <u>Clinique Royale</u>
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie –Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif	Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
--------------------	------------------

Décembre 1988

Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
--------------------	------------

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne - <u>Doyen de la FMPR</u>
Pr. OUZZANI Taibi Mohamed Réda	Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aicha	Gynécologie Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation- <u>Doyen de FMPO</u>
Pr. BAYAHIA Rabéa	Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif	Chirurgie Générale
Pr. BENSOUDA Yahia	Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique <u>Méd. Chef Maternité des Orangers</u>
Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida	Pharmacologie- <u>Dir. du Centre National PV Rabat</u>
Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale <u>Doyen de FMPT</u>
Pr. BENSOUDA Adil	Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed	Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine	Radiothérapie
--------------------------	---------------



Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed
Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. ŞENOUCI Karima

Mars 1994

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

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

Décembre 1996

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

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie
Radiologie
Chirurgie Générale - **Directeur du CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Traumatologie - Orthopédie
Gynécologie - Obstétrique
Dermatologie

Urologie **Inspecteur du SSM**

Pédiatrie
Traumatologie - Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

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

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

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



Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

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

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

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 El 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

Gynécologie Obstétrique

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

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

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

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. d'Enfants Rabat**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**



Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

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

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El 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

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

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
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



Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
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 Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
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. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie **Directeur Hôp. Al Ayachi Salé**
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie (*mise en disponibilité*)
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio - Vasculaire. **Directeur Hôpital Ibn Sina Mé**
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie - Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo - Phtisiologie
Biochimie
Pneumo - Phtisiologie



Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
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. TLOGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
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

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AIT BENHADDOU El Hachmia
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie



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 Lamya
 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 *

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

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

Anesthésie réanimation
 Médecine Interne
 Physiologie
 Microbiologie
 Médecine Aéronautique
 Biochimie-Chimie
 Radiologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie Plastique et Réparatrice
 Urologie
 Gastro-Entérologie
 Anatomie Pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Hématologie
 Anatomie Pathologique

Directeur ERSSM



Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Mai 2012

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

* Enseignants Militaires

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
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 Mahjouba
Pr. CHAIB Ali *
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINI Nouzha *
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa
Pr. ELFATEMI NIZARE
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTI Jaouad
Pr. EL JAUDI Rachid *
Pr. EL KABABRI Maria
Pr. EL KHANNOUSSI Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORAICHI Alae
Pr. EN-NOUALI Hassane *
Pr. ERRGUIG Laila
Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima

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
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologique
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie



Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

* Enseignants Militaires

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

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

Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie-Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Gynécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique



DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*	Pédiatrie
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila	Médecine Légale
Pr. BEKKALI Hicham *	Anesthésie-Réanimation
Pr. BENZAOU Salma	Chirurgie Maxillo-Faciale
Pr. BOUABDELLAH Mounya	Biochimie-Chimie
Pr. BOUCHRIK Mourad*	Parasitologie
Pr. DERRAJI Soufiane*	Pharmacie Clinique
Pr. DOBLALI Taoufik	Microbiologie
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali	Anatomie
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*	Anesthésie-Réanimation
Pr. EL MARJANY Mohammed*	Radiothérapie
Pr. FEJJAL Nawfal	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. JAHIDI Mohamed*	O.R.L
Pr. LAKHAL Zouhair*	Cardiologie
Pr. OUDGHIRI NEZHA	Anesthésie-Réanimation
Pr. RAMI Mohamed	Chirurgie Pédiatrique
Pr. SABIR Maria	Psychiatrie
Pr. SBAI IDRISSE Karim*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem	Dermatologie
Pr. TAHIRI Latifa	Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES:

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine	Chirurgie Générale
Pr. EL ASRI Fouad*	Ophtalmologie
Pr. ERRAMI Noureddine*	O.R.L
Pr. NITASSI Sophia	O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABI Rachid*	Microbiologie
Pr. ASFALOU Ilyasse*	Cardiologie
Pr. BOUAYTI El Arbi*	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. BOUTAYEB Saber	Oncologie Médicale
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim	Oncologie Médicale
Pr. HAFIDI Jawad	Anatomie
Pr. OURAINI Saloua*	O.R.L
Pr. RAZINE Rachid	Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pr. ZRARA Abdelhamid*	Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina	Anatomie
Pr. SOULY Karim	Microbiologie
Pr. TAHRI Rjae	Histologie-Embryologie-Cytogénétique

*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 Naima	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 Abbas	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. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 04/02/2020

Khaled Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR


Chef de Service des Ressources
Humaines
Abdellah KHALID



DEDICACES

Je remercie en premier lieu Allah

Le Tout miséricordieux, de m'avoir donné la patience d'aller jusqu'au bout du rêve et d'avoir permis à ce travail d'aboutir à son terme.

Je vous dois ce que je suis devenue.

Seigneur, merci pour tout ce que vous m'avez accordé dans ma vie, particulièrement en ce jour béni où je m'appête à faire un pas décisif dans ma vie.

Je dédie cette thèse....

A mes très chers parents

Source inépuisable de tendresse, d'amour, d'affection, et de patience. Aux personnes qui m'ont tout donné sans compter.

Votre bénédiction, vos encouragements, votre bienveillance et vos prières m'ont été d'un grand soutien tout au long de mes années d'études.

Aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur ma profonde gratitude, mon amour éternel, mon respect et ma considération pour les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être.

Vous êtes l'énergie qui me pousse à donner toujours le meilleur de moi-même. Vous êtes l'exemple de droiture, de courage et de persévérance.

En ce jour, j'espère réaliser l'un de vos rêves.

Je vous rends hommage par ce modeste travail en guise de ma reconnaissance éternelle et de mon infini amour.

Qu'ALLAH vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude d'esprit et longue vie, et qu'il m'aide à ce que je puisse accomplir pleinement mes devoirs envers vous.

Je vous aime énormément maman et papa.

A ma sœur, ma douceur Juhaina et son mari

Je suis chanceuse de t'avoir dans ma vie.

Je n'oublierai jamais ces merveilleux moments passés ensemble.

Je te dédie ce travail en guise de témoignage de mon profond attachement.

*Je vous souhaite un grand bonheur dans votre vie conjugale et
professionnelle.*

A mon cher frère Ayman

Rien n'est plus beau dans la vie que d'avoir un frère comme toi

*Je ne saurais exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour toi, je te
souhaite un avenir brillant.*

Je t'aime et tu resteras toujours mon petit frère.

A ma petite sœur bien aimée Hiba :

L'amour que je te porte est sans égal

*Puisse l'affection et la fraternité nous unissent à jamais. Je te souhaite la
réussite et le bonheur dans ta vie.*

A la mémoire de mes grands - parents paternels :

Avec lesquelles je n'aurais pas le plaisir de partager cet évènement.

Que Dieu Tout miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

A mes chers grands - parents maternels :

Votre tendresse

Votre générosité m'a toujours impressionnée.

J'ai toujours senti votre présence

*Je suis reconnaissante pour votre immense amour et votre soutien sans
égal. Je ne saurais vous exprimer ma grande affection.*

A mes oncles et mes tantes,

A mes cousins et cousines

A tous les membres de la famille

*Je vous remercie tous pour votre affection, votre soutien incessant et pour
tous les bons moments partagés ensemble.*

Je suis tellement chanceuse de vous avoir comme famille.

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand respect et ma
reconnaissance.*

Puisse Dieu combler votre vie de santé, bonheur et beaucoup de succès.

A tous mes amis

En témoignage de l'amitié qui nous uni et de tous les moments et aventures partagés ensembles ainsi que tous les souvenirs innombrables.

Votre soutien a été pour moi une source de confiance et de courage.

Je vous dédie cet humble travail en vous souhaitant plein de santé, de bonheur et de réussite, autant dans votre vie professionnelle que familiale.

A vous tous je tiens à vous exprimer mon profond respect et mes sentiments les plus distingués.



REMERCIEMENTS

A notre maître et Président du jury

Monsieur le Professeur ZOUHDI MIMOUN

Professeur de microbiologie

Chef de service laboratoire de Bactériologie Hôpital Ibn Sina.

Nous vous remercions vivement pour le privilège que vous nous avez accordé en acceptant de siéger à la présidence de notre jury de thèse.

Nous remercions votre gentillesse, et votre grande modestie.

Veillez accepter, cher maître, l'expression de notre profond respect et notre haute considération.

A notre maître et Rapporteur de thèse

Monsieur SEKHSOKH YASSINE

Professeur de Microbiologie

*Je vous remercie pour la confiance que vous m'avez accordée en me
proposant ce travail.*

Nous avons eu un immense plaisir à travailler sous votre direction.

*Nous avons eu auprès de vous le conseiller qui nous a reçus en toute
circonstance avec sympathie, gentillesse, et bonne humeur.*

*Je vous remercie également pour votre patience, votre spontanéité et pour
le partage de vos connaissances et votre pédagogie tout au long de ce
travail.*

*Vos qualités humaines et professionnelles imposent le respect et
représentent le model que nous serons toujours heureux de suivre.*

*Nous vous prions cher Maître, d'accepter l'expression de notre gratitude
et notre reconnaissance pour tout le temps que vous nous 'avez réservé.*

J'espère que ce travail correspond à ce que vous en envisagiez.

A notre maître et jury de thèse

Monsieur GAOUZI AHMED

Professeur de Pédiatrie

*Vous nous faites l'honneur de participer au jury de cette thèse et de juger
ce travail.*

*Nous espérons que vous trouverez ici un travail à la hauteur de vos
exigences.*

Veillez accepter l'expression de mon plus grand respect.

A notre maître et jury de thèse.

Madame TELLAL SAIDA

Professeur de Biochimie

*Je vous remercie de nous faire l'honneur de composer ce jury et d'avoir
accepté de juger ce travail*

*Je vous adresse mes remerciements les plus sincères, et ma profonde
reconnaissance.*



**LISTE
DES ABREVIATIONS**

Liste des abréviations

ADN	: Acide désoxyribonucléique.
AHP	: Alkylhydroperoxyde réductase.
AINS	: Anti-inflammatoires non stéroïdiens.
API2	: <i>Probable apoptosis inhibitor 2</i> .
APRIL	: A proliferation-inducing ligand.
ARN	: Acide ribonucléique.
Bab A	: The blood group antigen-binding adhesin.
Bcl 10	: B-cell lymphoma 10.
BCR	: B-cell Receptor.
BLSE	: Béta-lactamases à spectre élargi.
Cag A	: Cytotoxin-associated gene A.
Cag PAI	: Cag Pathogenicity Island.
CA-SFM	: Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie.
CCRP	: Coiled-coil-rich proteins.
CD	: Cluster of differentiation.
CD40L	: CD40 Ligand.
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer.
CLO test	: Campylobacter-like organism test.
CMI	: Concentration minimale inhibitrice.
CO2	: Gaz carbonique.
COX2	: Cyclooxygénase 2.
CXCR3	: Chemokine (C-X-C motif) receptor 3).
DupA	: Duodenal ulcer promoting gene A.
ELISA	: Enzyme-linked immunosorbent assay.
ERK	: Extracellular signal-regulated kinase.

E-Test	: Epsilometer test.
FasL	: Fas ligand.
Fla A	: Flagellin A.
FISH	: Fluorescence d'hybridation in situ.
FOGD	: Fibroscopie oesogastroduodénale.
GC%	: Guanine et cytosine %.
GELA	: Groupe d'études des lymphomes de l'adulte.
HAS	: Haute autorité de santé.
HNPCC	: Hereditary non-polyposis colorectal cancer.
HomB	: <i>Helicobacter</i> Outer Membrane Protein.
HopZ	: <i>Helicobacter</i> outer membrane protein.
HP-NAP	: <i>H. pylori</i> - Neutrophil Activating Protein .
IARC	: Agence internationale de recherche sur le cancer.
IceA	: Induced by contact with epithelium.
IFN	: Interféron.
Ig	: Immunoglobuline.
IL	: Interleukine.
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à proton.
LDH	: Lactate déshydrogénase
LGM	: Lymphome gastrique du MALT.
LLE	: lésions lymphoépithéliales
LPS	: Lipopolysaccharide .
MALT	: Mucosae Associated Lymphoid Tissu.
MLT1	: MALT lymphoma associated translocation-1
NF-κB	: <i>Nuclear factor-kappa B</i> .
NFS	: Numération formule sanguine.
NK	: Natural Killer.

NLR	: Nod-Like Receptors.
Nod-1	: Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1.
OipA	: Outer inflammatory protein.
OMP	: Outer Membrane Protein .
OMS	: Organisation mondiale de la santé.
PAMP	: Pathogen-Associated Molecular Patterns.
PET- scanner	: Tomographie par émission de positons.
PCR	: Polymerase chain reaction.
PG	: Peptidoglycane .
PNN	: Polynucléaires neutrophiles.
PRR	: Pattern Recognition Receptors.
PTI	: Purpura thrombopénique idiopathique.
ROS	: Reactive Oxygen Species.
RPTP	: Receptor protein tyrosine phosphatases.
RT-PCR	: Reverse Transcription <i>PCR</i> .
SabA	: Sialic acid-binding adhesion.
SHP-2	: Protein tyrosine phosphatase 2.
SOD	: Superoxyde dismutase.
SST4	: Système de Sécrétion de Type 4
TDM	: Tomodensitométrie.
TGFβ	: Transforming growth factor β.
Th	: T helper.
TLR	: Toll-like receptors.
TNF	: Tumor necrosis factor.
Treg	: T régulatrice



**LISTE
DES ILLUSTRATIONS**

Liste des figures

Figure 1: Marshall et Warren (Prix Nobel de médecine et de physiologie en 2005)	5
Figure 2: Arbre phylogénétique des bactéries du genre <i>Helicobacter</i>	9
Figure 3: Morphologie d' <i>H. pylori</i> en microscopie électronique	11
Figure 4: Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram. <i>H. pylori</i> apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O	12
Figure 5: Culture d' <i>H. pylori</i>	14
Figure 6: Structure de l'uréase d' <i>H.pylori</i>	16
Figure 7: Effets de la cytotoxine vacuolisante	19
Figure 8: Appareil de sécrétion de type IV	21
Figure 9: Effets de l'îlot de pathogénicité Cag sur la cellule épithéliale	21
Figure 10: Prévalence de l'infection par <i>H. pylori</i> chez les adultes dans le monde	29
Figure 11: Réponse immune suite à l'infection par <i>H. pylori</i>	32
Figure 12: Aspect d'un ulcère gastrique	34
Figure 13: Schéma représentant l'évolution du processus métaplasique induit par l'infection à <i>H.pylori</i> vers l'adénocarcinome gastrique	35
Figure 14: <i>H. pylori</i> visible à fort grossissement dans le mucus gastrique (flèches)	42
Figure 15: Culture d' <i>H.pylori</i> et l'antibiogramme	42
Figure 16: Test respiratoire à l'urée marquée au ¹³ C	46
Figure 17: Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à <i>H. pylori</i>	48
Figure 18: Algorithme de traitement en cas d'infection à <i>H. pylori</i>	55
Figure 19: Configuration externe de l'estomac	59
Figure 20: Lymphatiques de l'estomac	59

Figure 21: Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses	61
Figure 22: Aspect endoscopique : les trois formes principales	69
Figure 23: Fibroscopie gastrique : espace inter plis augmenté, plis gastriques remaniés infiltrés, ulcération blanchâtre centrale	69
Figure 24: Mapping gastrique	70
Figure 25: Lymphome de la zone marginale du MALT : les cellules dites centrocytes-like infiltrent l'épithélium des glandes pour former des LLE	71
Figure 26: Modèles d'hybridation in situ de fluorescence (FISH) dans des cas de Translocation (11,18) (q21, q21) de LGM	74
Figure 27: Biopsies guidées par l'écho-endoscopie	76
Figure 28: Aspect échoendoscopique du LGM.....	77
Figure 29: Endoscopie : Contrôle de la réponse tumorale au traitement éradicateur	81
Figure 30: Contrôle de la réponse tumorale	81
Figure 31: Prise en charge thérapeutique d'un LGM	86
Figure 32: Cascade d'apparition du LGM au niveau de la muqueuse gastrique après infection à <i>H.pylori</i>	101
Figure 33: <i>H. pylori</i> et lymphomagénèse gastrique du MALT	102

Liste des tableaux

Tableau I: Avantages et inconvénients des techniques diagnostiques Invasives	44
Tableau II: Avantages et inconvénients des tests non invasifs	47
Tableau III: Molécules des traitements médicamenteux et leurs doses chez l'adulte avec fonction rénale normale	49
Tableau IV: Plan de prise de la quadrithérapie concomitante	50
Tableau V: Posologie journalière du Pylera® et de l'oméprazole 20 mg	51
Tableau VI: Plan de prise traitement de 3ème ligne si souche Quinolone sensible	53
Tableau VII: Plan de prise traitement de 3ème ligne si souche macrolide-sensible	53
Tableau VIII: Plan de prise traitement si souche quinolone résistante	53
Tableau IX: Score de Wotherspoon décrivant les critères histologiques de diagnostic de LGM	72
Tableau X: Evaluation de l'extension selon la classification d'Ann-Arbor révisée par Musshoff	78
Tableau XI: Score histologique du GELA pour l'évaluation post thérapeutique des LGM....	80
Tableau XII: LGM traités par éradication d' <i>H. pylori</i> : Résultats des grandes séries de la littérature (1992-2002)	92
Tableau XIII: Etudes tunisiennes récentes évaluant l'impact de l'éradication d' <i>H. pylori</i> sur la régression du LGM de faible degré de malignité	93
Tableau XIV: Relation entre la t (11 ; 18) et la réponse tumorale à l'éradication d' <i>H.pylori</i>	94



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
PREMIERE PARTIE: <i>HELICOBACTER PYLORI</i>	7
I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES D'<i>H.PYLORI</i>	8
1. Taxonomie	8
2. Génotype	10
3. Spécificités morphologiques	11
4. Spécificités biochimiques et enzymatiques	12
5. Spécificités culturelles	13
6. Facteurs de virulence bactérienne	14
6.1. Facteurs importants pour la colonisation de l'hôte	14
6.1.1. Mobilité	14
6.1.2. Chimiotactisme	15
6.1.3. Uréase	15
6.1.4. Facteurs d'adhérence bactérienne	16
6.1.5. Activités lipase et protéase	17
6.2. Facteurs de persistance au niveau de l'estomac	17
6.3. Facteurs de lésions tissulaires	18
6.3.1. Cytotoxine vacuolisante (VacA)	18
6.3.2. Ilot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA	20
6.3.2.1. SST4	20
6.3.2.2. Protéine CagA	20
6.3.3. Lipopolysaccharides	22
6.3.4. Peptidoglycane	22
6.3.5. Autres protéines pro-inflammatoires	22
II. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A <i>H. PYLORI</i>	24
1. Réservoir	24
1.1. Réservoir humain	24
1.2. Réservoir animal	24
1.3. Réservoir environnemental	24

1.4. Réservoir alimentaire	24
2. Modes de transmission	25
2.1. Transmission oro -orale	25
2.2. Transmission féco-orale	25
2.3. Transmission gastro-orale	25
2.4. Transmission iatrogène	26
3. Facteurs favorisants	26
3.1. Facteurs liés à l'hôte	26
3.1.1. Polymorphismes génétiques de l'hôte	26
3.1.2. Perturbation de la sécrétion acide	26
3.2. Facteurs environnementaux	27
3.3. Autres facteurs	27
4. Prévalence de l'infection à <i>H.pylori</i>	28
4.1. Au niveau mondial	28
4.2. Au niveau national	29
III. PHYSIOPATHOLOGIE	30
1. Réponse inflammatoire et infection à <i>H. pylori</i>	30
1.1 Immunité innée	30
1.2. Immunité adaptative	31
IV. PATHOLOGIES ASSOCIEES A <i>H. PYLORI</i>	33
1. Gastrite aigue et chronique	33
1.1. Gastrite aigue	33
1.2. Gastrite chronique	33
2. Ulcère gastrique et duodéal	33
3. Adénocarcinome gastrique	34
4. Lymphome gastrique du MALT	35
5. Pathologies extra- digestives	35
5.1 Anémie par carence martiale	35
5.2. Carence en vitamine B12	36
5.3. Purpura thrombopénique idiopathique (PTI)	36

5.4. Autres	36
V. DIAGNOSTIC	37
1. Indications de recherche d' <i>H. pylori</i>	37
2. Méthodes diagnostiques	37
2.1. Méthodes invasives	38
2.1.1. Examen anatomopathologique des biopsies	38
2.1.2. Culture bactérienne	39
2.1.2.1. Conditions de transport	39
2.1.2.2. Broyage des biopsies	39
2.1.2.3. Examen direct	39
2. 1.2.4 : Ensemencement et incubation	39
2. 1.2.5. Isolement	40
2. 1.2.6. Identification	40
2. 1.2.7. Congélation	40
2. 1.2.8. Antibiogramme	40
2. 1.3. Test rapide à l'uréase	43
2. 1.4. PCR	43
2.2. Méthodes non invasives	44
2.2.1. Sérologie	44
2.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée	45
2.2.3. Détection antigénique dans les selles	46
VI. TRAITEMENT D'ERADICATION D' <i>H.PYLORI</i>	49
1. Traitement médicamenteux	49
2. Schémas thérapeutiques	50
2.1. Quadrithérapie concomitante	50
2.2. Quadrithérapie hybride	50
2.3. Quadrithérapie bismuthée	50
3. Stratégie d'éradication recommandée selon HAS (Haute autorité de santé)	51
3.1. Première ligne de traitement	51
3.2. Deuxième ligne de traitement	51

3.3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques si échec de traitement de 1ère et 2ème ligne	52
3.3.1. Antibiogramme	52
3.3.2. E-Test (epsilometer test)	52
3.3.3. PCR	52
3.4. Troisième ligne de traitement	53
3.4.1. En cas de souche quinolone-sensible et macrolide résistante	53
4. Contrôle de l'éradication d ' <i>H. Pylori</i>	54
5. Causes d'échec du traitement d'éradication	54
DEUXIEME PARTIE : LYMPHOME GASTRIQUE DU MALT	56
I. DEFINITION	57
II. RAPPEL	57
1. Anatomie de l'estomac	57
1.1. Configuration externe	57
1.2. Configuration interne	57
1.3. Rapports	58
1.4. Vascularisation de l'estomac	58
1.5. Lymphatiques – innervation	58
2. Histologie du tissu lymphoïde	60
2.1. Histologie du MALT	60
2.1.1. Follicules lymphoïdes et Plaques de peyer.....	60
2.1.2. Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion	61
2.1.3. Lymphocytes T intra épithéliaux	61
2.1.4. Ganglions mésentériques	61
3. Physiologie du tissu lymphoïde	62
III.EPIDEMIOLOGIE	63
1. An niveau mondial	63
2. Au Maroc	64
IV. ETIOPATHOGENIE	65
1. Infection chronique par <i>H. pylori</i>	65

2. Anomalies moléculaires associées	65
2.1. Translocation t.....	65
2.2. Translocation t	66
2.3. Autres altérations génétiques dans les LGM	66
3. Virus	66
4. <i>H. Heilmannii</i>	66
V .DIAGNOSTIC	67
1. Diagnostic positif	67
1.1. Diagnostic clinique	67
1.1.1. Terrain	67
1.1.2. Signes fonctionnels	67
1.1.3. Signes physiques	67
1.1.4. Complications	68
1.2. Diagnostic paraclinique	68
1.2.1. Fibroscopie oesogastroduodénale	68
1.2.2. Etude histologique de la biopsie	70
1.2.3. Immunohistochimie	72
1.2.4. Diagnostic de l'infection à <i>H. pylori</i>	73
1.2.5. Cytogénétique et biologie moléculaire	73
2. Diagnostic différentiel	74
3. Bilan d'extension	74
3.1. Clinique	75
3.2. Biologie	75
3.3. Explorations endoscopiques	75
3.3.1. Echo-endoscopie gastrique	75
3.1.2. Coloscopie + Transit du grêle	78
3.4. Autres explorations	78
V:PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE	79
1. Traitement éradicateur d' <i>H. pylori</i>	79
2. Alternatives thérapeutiques	82

2.1. Radiothérapie	82
2.2. Chimiothérapie	82
2.3. Immunothérapie : Rituximab	83
2.4. Immunochimiothérapie	83
2.5. Chirurgie	84
3. Stratégie thérapeutique	84
4. Suivi post thérapeutique	86
TROISIEME PARTIE : LYMPHOME GASTRIQUE DU MALT ET <i>HELICOBACTER</i>	
<i>PYLORI</i>	88
I. EPIDEMIOLOGIE	89
II. ARGUMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES	91
III. REGRESSION DU LGM APRES ERADICATION D' <i>H .PYLORI</i>	92
IV. FACTEURS DE VIRULENCE DES SOUCHES DE LYMPHOME	95
1. CagA	95
2. VacA	96
3. Antigènes lipopolysaccharidiques	96
4. Gène JHP950	96
V. PHYSIOPATHOLOGIE	97
1. Phase Antigène-dépendante	97
2. Phase Antigène -indépendante	100
VI. MODELE ANIMAL	103
1. Gerbille de Mongolie	103
2. Souris : BALB/c et C57BL6.....	103
VII. PREVENTION DU LYMPHOME GASTRIQUE A <i>H.PYLORI</i>	105
1. Eradication d' <i>H.pylori</i>	105
2. Prévention de l'infection à <i>H.pylori</i> : Vaccination anti <i>H.pylori</i>	105
CONCLUSION	106
RESUMES	108
BIBLIOGRAPHIE ET WEBOGRAPHIE	112



Plus de trente ans se sont écoulés depuis la découverte d '*Helicobacter pylori*, en 1982, à partir de biopsies gastriques, deux chercheurs australiens Barry Marshall et Robin Warren ont réussi à l'isolement en culture de cette bactérie.

Cette innovation couronnée par le prix Nobel de médecine en 2005, ouvrit la voix de la recherche sur *H. pylori* et la physiopathologie des maladies associées digestives [1].

H. pylori est une bactérie strictement adaptée à l'estomac humain, elle constitue un problème important de santé publique en raison de sa prévalence, du coût généré et d'une importante morbi-mortalité.

C'est une infection universellement répandue, elle touche plus de la moitié de la population mondiale mais seulement une fraction développe la maladie [2].

La prévalence est plus élevée dans les pays en voie de développement (80 et 95%) tandis qu'elle varie entre 15 à 30% pour les pays industrialisés.

Au Maroc, 69 à 75 % de la population serait contaminée par *H. pylori*, une bactérie qui peut entraîner des ulcères gastroduodénaux et, rarement, des cancers gastriques notamment le lymphome gastrique du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) [3].

Les relations entre l'infection à *H. pylori* et le développement des lymphomes gastriques du MALT (LGM) sont connues depuis le début des années 90 et ont fait l'objet de nombreux travaux cliniques ou expérimentaux [4].

L'infection à *H. pylori* est potentiellement carcinogène et à ce titre, elle a été reconnue comme carcinogène de type I par le Centre International de Recherche sur le Cancer (CIRC) [5].

Le LGM est lié à une prolifération monoclonale des lymphocytes B qui ont les caractéristiques des lymphocytes normalement présents au niveau du dôme des plaques de Peyer qui constituent le prototype du MALT [6]. Cette tumeur est souvent indolente, peu symptomatique et peut rester localisée pendant une période prolongée.

Sa prise en charge nécessite la réalisation d'un bilan initial visant à déterminer le statut *H. pylori* et le stade anatomoclinique. Elle peut aller depuis le simple traitement éradicateur de l'infection à *H. pylori* jusqu'à des traitements relevant d'équipes spécialisées tels que le rituximab, la chimiothérapie ou la radiothérapie [7].

L'éradication d'*H.pylori* par des antibiotiques est considérée comme la première approche thérapeutique pour le LGM de bas grade, il est démontré qu'elle permet d'obtenir une rémission de la maladie dans 60 à 80 % des cas. Si une réinfection se produit, Le LGM réapparaît et évolue plus rapidement car les cellules néoplasiques sont déjà sensibilisées à *H. pylori* [8].

Notre travail de thèse porte sur l'étude de l'association entre l'infection à *H. pylori* et le LGM. La première partie décrit le pouvoir pathogène d'*H. pylori* et les actualités diagnostiques et thérapeutiques selon les recommandations des sociétés savantes. La deuxième partie se focalise sur le LGM. La dernière partie détaille l'association entre les deux, en faisant le point sur les différentes études épidémiologiques réalisées, et en analysant le rôle que peut jouer *H.pylori* au cours des différentes étapes de l'évolution de la gastrite chronique vers le lymphome.



En 1832 : Thomas Hodgkin a décrit pour la première fois les tumeurs ganglionnaires [9].

En 1875 : Des scientifiques Allemands constatèrent la présence d'une bactérie spiralée dans l'estomac humain [10].

En 1892 : Le chercheur italien Giulio Bizzozero découvre des bactéries vivantes dans l'estomac des chiens [10].

En 1951 : Allende semblait confirmer l'étiologie bactérienne de l'ulcère gastrique puisqu'il préconisait de le traiter par de la pénicilline [11].

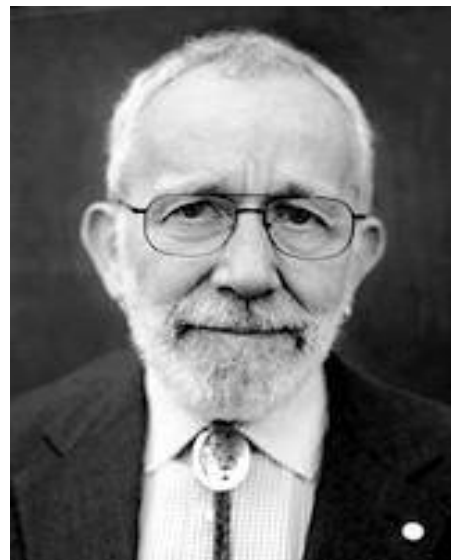
En 1982 : *H. pylori* a été isolée par deux chercheurs australiens, R. Warren et B. Marshall [12]. En raison de la forme spiralée de la bactérie et de la présence de flagelles engainées, ils définirent cet organisme comme un *Campylobacter*.

Le 14 avril **1982**, suite à un week-end de Pâques prolongé, ces deux mêmes chercheurs réussirent à cultiver ces bactéries à partir d'une biopsie gastrique [12] .

Cette découverte valu le prix Nobel de médecine en **2005** à Barry Marshall et Robin Warren, pour leurs travaux sur *H. pylori* [13].



Barry J. Marshall



J. Robin Warren

Figure 1: Marshall et Warren (Prix Nobel de médecine et de physiologie en 2005) [13].

En 1983: Concept du MALT, Isaacson et al.(Londres , Grande-Bretagne) ont développé la notion de LGM [6].

En 1993: L'infection à *H.Pylori* peut suffire à faire régresser le LGM, particulièrement en cas de lésion localisée [14].

En juin 1994 : *H. pylori* a été classée carcinogène de classe I par les experts de 11 pays réunis sous l'égide du CIRC, département de l'organisation mondiale de la santé (OMS) [5].

La nouvelle classification OMS de **2001** définit des lymphomes de la zone marginale du MALT. Ce sont des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés [7].

Les progrès dans la connaissance de ces lymphomes gastriques ont marqué la dernière décennie, au premier rang desquels figure l'origine infectieuse due à *H. pylori*.



PREMIERE PARTIE:
HELICOBACTER PYLORI

I. CARACTERES BACTERIOLOGIQUES D'*H.PYLORI* :

1. Taxonomie :

La classification actuelle de l'espèce d '*H .Pylori* montre une appartenance au 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 *H. pylori*[15].

La méthode de référence pour la détection et l'identification des espèces du genre *Helicobacter* est apportée par des techniques de biologie moléculaire en particulier par l'étude de la séquence de l'ARN (Acide ribonucléique) 16S [16].

En fonction de leur niche écologique, les espèces du genre *Helicobacter* peuvent être classées en 2 grands groupes :

- Les espèces gastriques sont retrouvées dans l'estomac humain et des animaux. *H. pylori* reste l'espèce principale isolée de l'estomac de l'homme, les autres espèces ne sont retrouvées que chez de très rares patients (< 0,5%).
- Les espèces entérohépatiques ou extradigestives sont retrouvées dans la muqueuse intestinale, le foie et les voies biliaires des mammifères et des oiseaux. Certaines espèces peuvent occasionner des inflammations chez des individus présentant un déficit immunitaire.

Toutes les espèces gastriques possèdent une uréase à l'inverse de la plupart des espèces entérohépatiques [17].

A ce jour, le genre *Helicobacter* regroupe plus de 30 espèces et plus de 160 souches en cours de classification [18].

La figure 2 représente l'arbre phylogénique des bactéries du genre *Helicobacter*.



Figure 2: Arbre phylogénétique des bactéries du genre *Helicobacter* [19].

2. Génotype :

Le génome d' *H. pylori* a été le troisième génome bactérien séquencé. En 1997, la souche 26695 fut complètement séquencée chez un patient anglais présentant une gastrite chronique [20]. D'autres souches ont suivi, la J99 isolée chez un patient américain atteint d'un ulcère duodénal [21], la HPAG1 isolée chez une patiente suédoise présentant une atrophie gastrique chronique [22], la G27 isolée chez un patient italien atteint d'un ulcère duodénal [23], la B38 issue d'un français souffrant d'un lymphome de MALT [24], et la 98-10 isolée à partir d'un adénocarcinome gastrique [25]. Il existe aujourd'hui plus de trente génomes d'*H. pylori* qui ont été séquencés.

H.pylori possède un génome circulaire (contenu en guanine et cytosine (GC %) proche de 39) [24].

Le chromosome bactérien contient environ 1500 gènes [26].

Le génome d'*H. pylori* est composé d'une partie stable (assurer l'homogénéité de l'espèce), et une partie variable (adaptabilité de la bactérie à son environnement) [26].

La comparaison génomique des différentes souches séquencées a révélé une grande variation au niveau des séquences nucléotidiques de gènes particuliers.

Les gènes concernés par cette diversité génétique sont particulièrement impliqués dans la virulence de la bactérie, expliquant en partie, la grande variabilité du pouvoir pathogène d'*H.pylori* [27]. Cette diversité peut toucher plusieurs gènes de virulence comme les gènes *sabA* (Sialic Acid-Binding Adhesion), *sabB*, *hopZ* (*Helicobacter* Outer Membrane Protein) et *oipA*(Outer Inflammatory Protein) ainsi que le lipopolysaccharide (LPS) [28].

H.pylori est donc génétiquement très hétérogène capable de s'adapter parfaitement à son environnement et ce, grâce à des taux de mutations et de recombinaisons élevés.

Ces mutations sont à l'origine de la résistance aux antibiotiques.

Chaque souche possède des souches uniques. Ainsi, au niveau du génome, on peut trouver des régions nucléotidiques avec un faible GC% qui peut s'expliquer par des échanges génétiques entre bactéries lors des transferts horizontaux [26].

3. Spécificités morphologiques :

H. pylori est un bacille à Gram négatif spiralé, incurvé, non sporulé, mesurant 0.5 à 1 micromètres de large et 2 à 4 micromètre de long. Cette bactérie possède 4 à 6 flagelles engainés par une double couche phospholipidique, permettant une protection contre l'acidité gastrique [26].

La combinaison de la forme incurvée et flagelles unipolaires confère à *H.pylori* une grande mobilité [29].

L'aspect au Gram peut être varié avec des formes bacillaires en U, en C, en S ou en virgule. Sur les cultures vieillissantes, les formes bacillaires donnent des formes coccoïdes rondes, incapables de se diviser en culture mais elles conservent des structures fonctionnelles compatibles avec la viabilité [30].

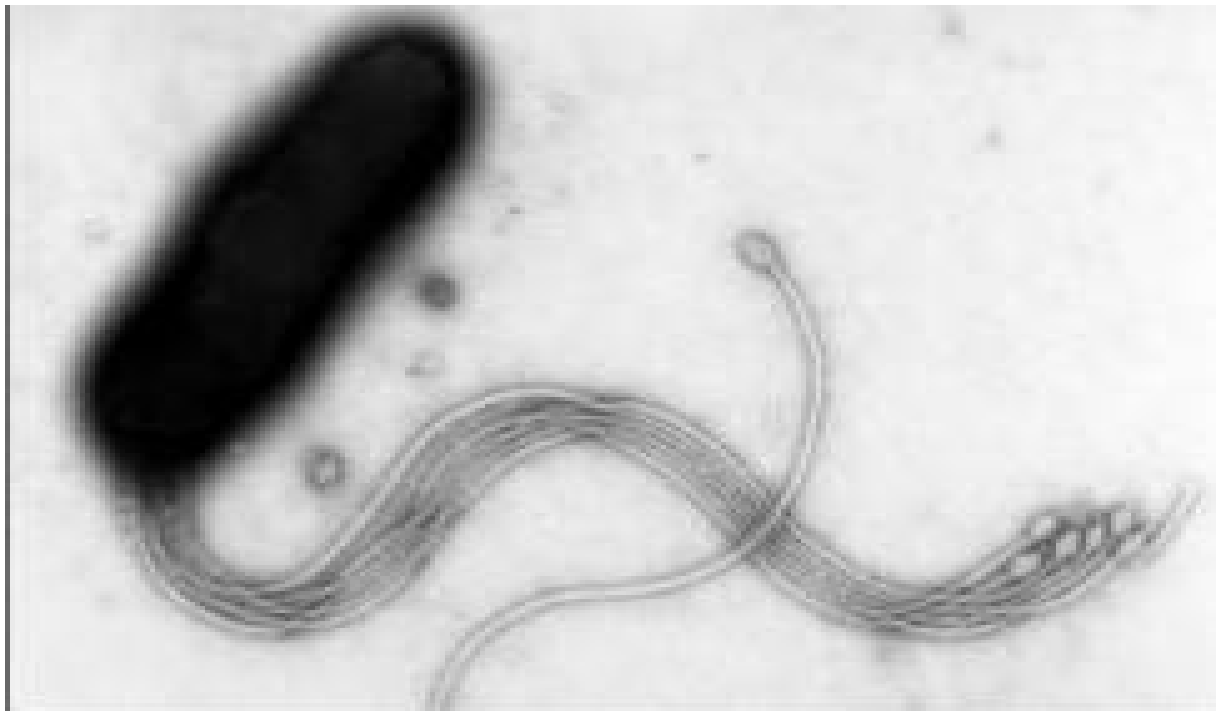


Figure 3: Morphologie d' *H. pylori* en microscopie électronique [31].

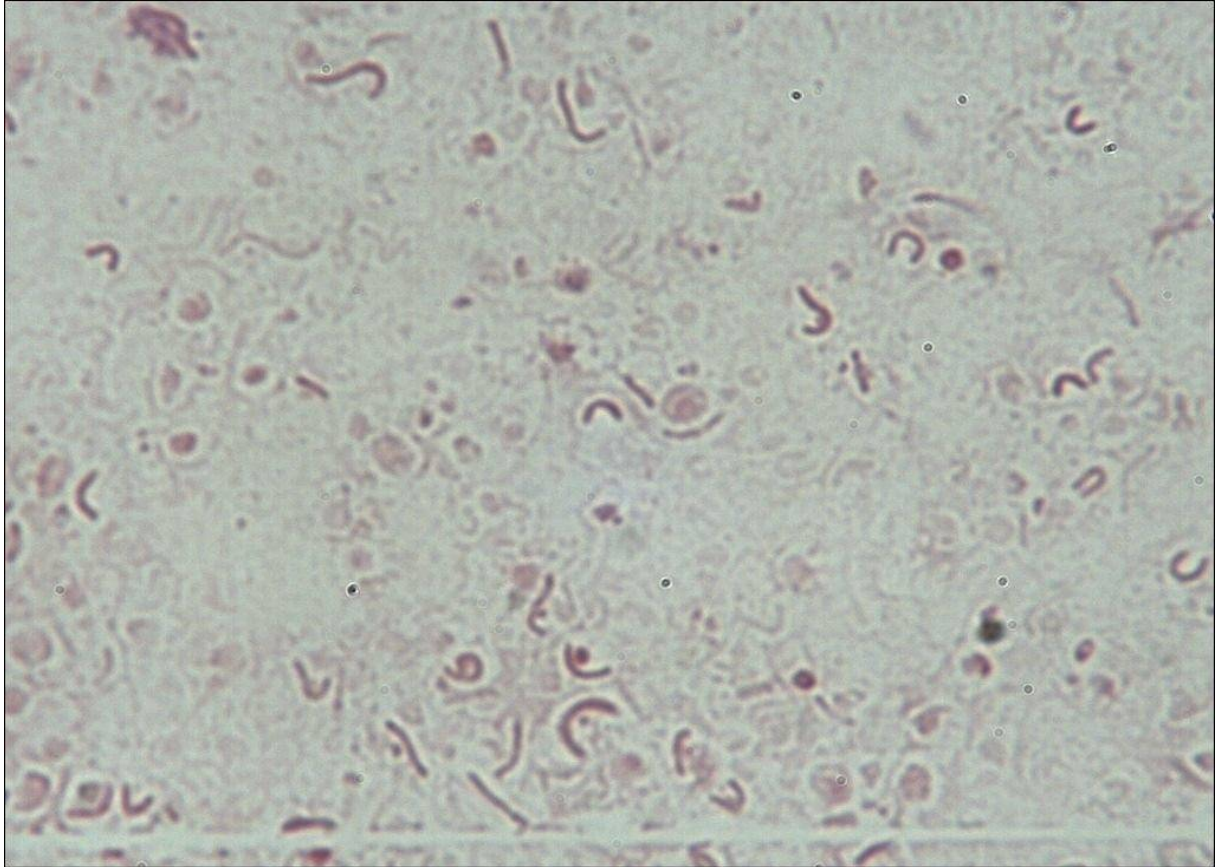


Figure 4: Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram. *H. pylori* apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O [32].

4. Spécificités biochimiques et enzymatiques :

H. pylori a un faible équipement enzymatique, elle ne peut pas dégrader l'hydrate de carbone ni par oxydation ni par fermentation. Elle utilise les acides aminés et les acides organiques comme source d'énergie mais pas les sucres. *H. pylori* est donc une bactérie asaccharolytique [33].

La principale caractéristique enzymatique d' *H.pylori* est son uréase qui transforme l'urée en ammoniac et en dioxyde de carbone, augmentant ainsi le pH gastrique. Le suc acide est ainsi neutralisé et *H. pylori* se multiplie dans le milieu gastrique [34]. Elle produit également un groupe d'enzymes nécessaires pour sa survie, sa pathogénicité et son métabolisme [35]. Il s'agit d'une catalase, une oxydase, des peptidases, des amidases, des phospholipases, des phosphatases, et une superoxyde dismutase [26].

H.pylori possède des enzymes antioxydantes qui sont la superoxydedismutase et la catalase qui protègent les bactéries des radicaux libres lui permettant une résistance au stress oxydatif généré par la réponse immunitaire ainsi que d'autres éléments de défense tels que l'alkylhydroperoxideréductase [28].

5. Spécificités culturelles :

H. pylori nécessite des conditions particulières de transport (un milieu de transport ou une congélation immédiate à - 80°C) et nécessite d'utiliser des milieux adaptés [36].

Les cultures d' *H. pylori* poussent de façon optimale dans un atmosphère microaérophile exigeant 5% de O₂ et 10% de CO₂ [37], la température optimale de culture est de 37°C. Cependant toutes les souches peuvent se développer à des températures variant entre 33 et 40 °C.

Le pH optimal de croissance se situe entre 6,9 et 8 [36].

Pour cultiver cette bactérie, les laboratoires utilisent un milieu constitué d'une base gélosée soit la gélose coeur-cervelle, la gélose Columbia, ou la gélose Wilkins Chalgren additionnée de 10% de sang frais, de préférence du sang de cheval ou de mouton.

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance. L'ajout d'antibiotiques est nécessaires pour rendre le milieu sélectif : La teioplanine ou la vancomycine éliminent les Gram positifs. L'acide nalidixique, le triméthoprim, la colimycine et la polymyxine, éliminent certains Gram négatifs.

L'ajout d'amphotéricine B évite la pousse des levures [26].

H. pylori est une bactérie exigeante, sa culture est longue, délicate et difficile, les colonies apparaissent en 3 à 7 jours pour une primoculture [38], mais il faut attendre 10 à 14 jours pour s'assurer de la négativité de la culture. Il faut repiquer le milieu tous les 2 à 3 jours pour éviter la survenue de formes coccoïdes non cultivables [26]. Les colonies sont petites, régulières, rondes, bombées [38], et non pigmentées avec un diamètre d'environ 1 mm [37].

La culture de biopsies gastriques est la technique de référence pour mettre en évidence la colonisation de l'estomac par *H. pylori* [39].

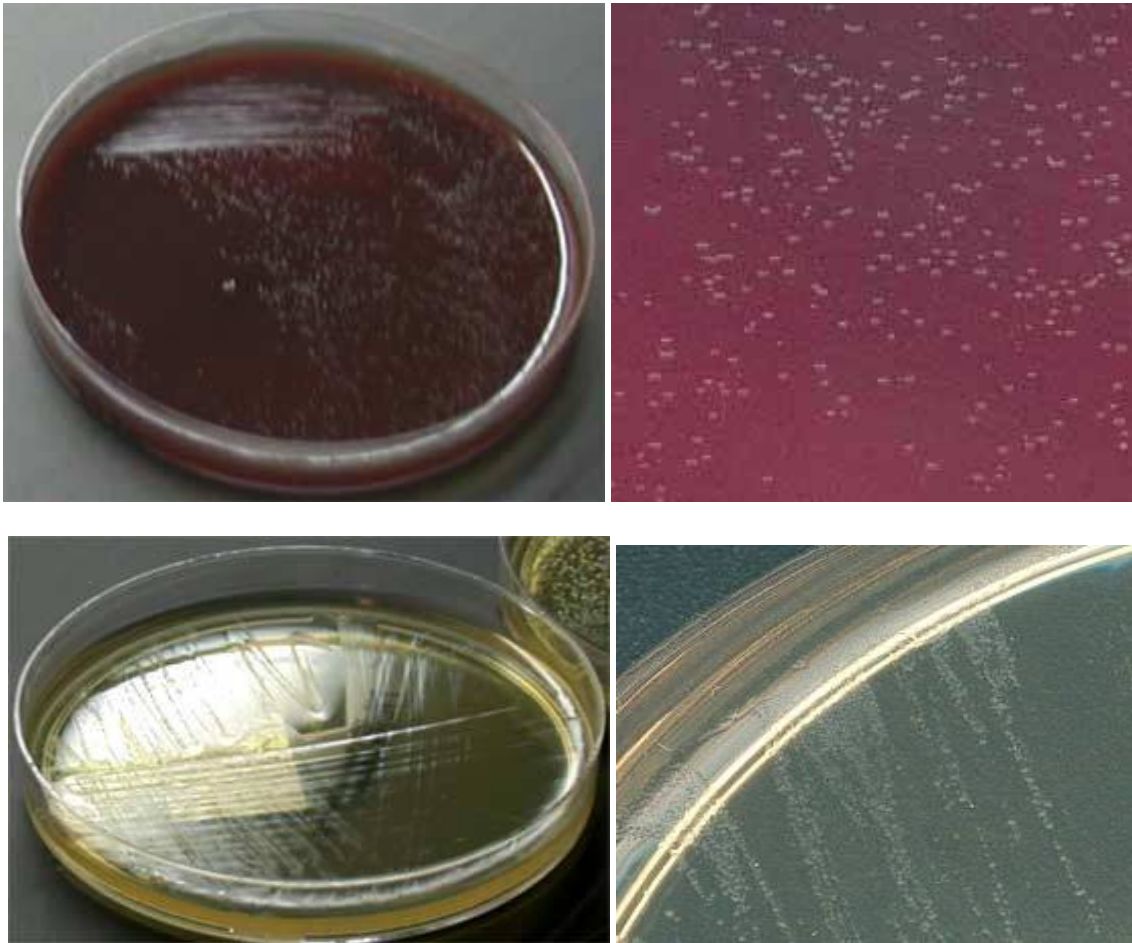


Figure 5: Culture d'*H. pylori* [37].

6. Facteurs de virulence bactérienne :

6.1. Facteurs importants pour la colonisation de l'hôte :

6.1.1. Mobilité :

La morphologie spiralée d' *H. pylori* ainsi que la présence des flagelles unipolaires permettent à la bactérie de traverser la couche de mucus gastrique.

Ces flagelles sont protégés par une gaine protéique résistante à l'acidité.

Chaque flagelle est constitué de 2 types de flagellines nécessaires pour la mobilité ; une flagelline majeure Fla A et une flagelline mineure Fla B [40].

Certaines peptidases, les CCRP (coiled-coil-rich proteins) sont nécessaires à la formation du peptidoglycane (PG) et donc à la forme de la bactérie. Une mutation d'un des gènes codant pour ces protéines entraînant une baisse de la mobilité et de la pathogénicité des souches [41].

6.1.2. Chimiotactisme :

H. pylori présente une réponse chimiotactique positive vis-à-vis de l'urée, du bicarbonate de sodium et de certains acides aminés [42]. Cette bactérie est capable de détecter plusieurs signaux émanant des cellules gastriques.

Ceux-ci vont attirer la bactérie vers l'épithélium gastrique lui permettant de le coloniser et d'y persister. Ce chimiotactisme est possible par l'intermédiaire de voies de signalisation complexes et par l'intermédiaire de chimiorécepteurs membranaires et cytosoliques.

Par des phénomènes de mobilité et de chimiotactisme, *H. pylori* est capable de coloniser rapidement une muqueuse lésée [43]. De plus, de par l'infestation, la cicatrisation du tissu y sera moindre ce qui favorisera le développement d'une lésion gastrique chronique.

6.1.3. Uréase :

L'uréase confère à *H. pylori* une capacité de résistance à l'acidité gastrique unique dans le monde bactérien. Son rôle est primordial dans le pouvoir de colonisation. Il a été observé que les bactéries déficitaires en uréase ne peuvent pas survivre dans l'estomac [44].

H. pylori exprime une uréase produite en quantité abondante [45]. Cette métallo-enzyme catalyse l'hydrolyse de l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac, neutralise les ions H⁺ du milieu gastrique, et augmente ainsi le pH indispensable à la survie de la bactérie dans un environnement acide.

La production d'ammonium participerait également à l'endommagement de la barrière épithéliale gastrique [46].

L'uréase est composée de deux sous-unités UreA et UreB liées à deux ions Nickel, et c'est Ure B qui est la partie active [47]. Des données de cristallographie montrent que l'uréase s'organise sous la forme d'un complexe dodécamérique [(UreAUreB)] contenant 12 sous-unités catalytiques fixant chacune 2 ions de nickel et formant un complexe sphérique extrêmement compact, conférant à l'enzyme une résistance à l'acidité [48].

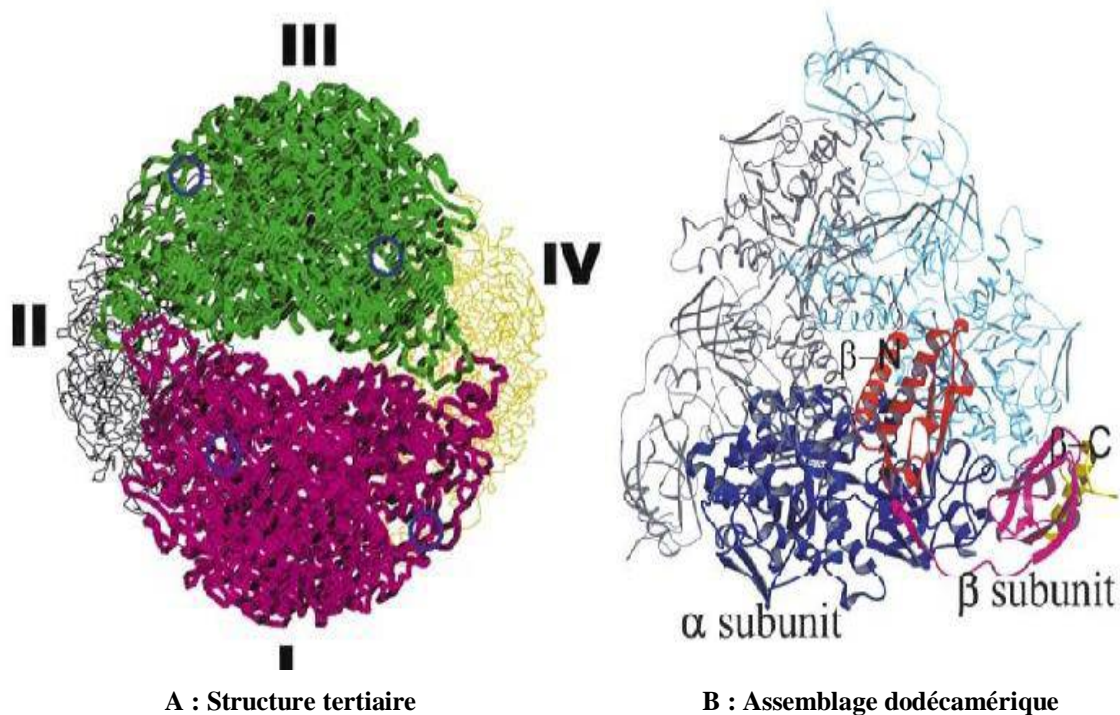


Figure 6: Structure de l'uréase d' *H.pylori* [48].

6.1.4. Facteurs d'adhérence bactérienne :

L'adhérence d' *H. pylori* à l'épithélium gastrique assure la protection contre des mécanismes de dégagement tels que l'écoulement liquide en bloc, le péristaltisme gastrique et le rejet et le remplissage continu de la couche de mucus [49]. L'attachement à la paroi est également indispensable pour initier la réponse inflammatoire [50].

Pour cela, *H. pylori* a développé des facteurs de virulences spécifiques.

Ce sont les adhésines, qui reconnaissent les protéines, les protéolipides, ou les glucides exprimés sur les cellules épithéliales, ces adhésines se lient aux récepteurs sur la surface de la muqueuse gastrique [51], parmi les plus étudiées :

- + BabA (Blood group Antigen–Binding Adhesin) : C'est une adhésine codée par le gène babA2 qui se lie à l'antigène de groupe sanguin Lewis^b fucosylé situé à la surface des cellules épithéliales [52]. La présence de BabA2 est associée à l'ulcère duodénal et au cancer gastrique [53].

+SabA : C'est une adhésine qui se lie à la structure sialylée de l'antigène Lewisx exprimé à la surface des cellules épithéliales. Elle est associée au risque de développement de cancer gastrique mais pas au risque d'ulcère duodéal [54].

H. pylori possède d'autres adhésines qui sont des protéines de membrane externe (OMP (Outer Membrane Protein)) [55].

6.1.5. Activités lipase et protéase :

H. pylori possède une activité protéasique impliquée dans la destruction de la mucine, et une activité lipasique impliquée dans l'altération de la structure phospholipidique de l'épithélium gastrique [56].

6.2. Facteurs de persistance au niveau de l'estomac :

H. pylori résiste au stress oxydatif généré par les cellules phagocytaires par le biais de 3 enzymes :

+La superoxyde dismutase (SOD) : elle décompose les ions superoxydes en oxygène et en peroxyde d'hydrogène [57].

+ La catalase : elle dégrade le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène [58], la catalase semble importante pour la survie de la bactérie au contact des cellules phagocytaires [59].

+ L'alkylhydroperoxyde réductase (AHP) [60].

H. pylori échappe à la phagocytose par le fait de facteurs bactériens qui diminueraient l'efficacité du processus phagocytaire :

-La diminution du pouvoir des anticorps opsonisants, ou leur saturation par les antigènes produits par *H.pylori* ou simplement leur destruction par des protéases bactériennes.

- La résistance à la bactéricidie en cas de phagocytose par des enzymes comme la catalase, SOD.

- L'uréase peut agir à ce niveau en diminuant l'activité bactéricide du polynucléaire en alcalinisant le phagolysosome [61].

6.3. Facteurs de lésions tissulaires :

6.3.1. Cytotoxine vacuolisante (VacA) :

La VacA induit de nombreuses vacuoles dans les cellules en culture [62], toutes les souches d' *H.pylori* possèdent une copie du gène codant pour VacA, mais seulement 40 % des souches expriment la forme active de la cytotoxine [63].

Les protéines VacA s'oligomérisent pour former des structures semblables à des pores. VacA se transporte au récepteur tyrosine phosphatase (RTPP α et RTPP β) et d'autres protéines transmembranaires glycosylées sur la surface de la cellule hôte [64]. Elle pénètre ensuite par endocytose et forme des canaux d'anions sélectifs dans la membrane des vacuoles. Les canaux permettent l'accumulation d'anions chlorure et de bases faibles, ce qui entraîne un gonflement osmotique [65]. VacA s'insère également dans les membranes mitochondriales, ce qui cause une dysfonction mitochondriale et une apoptose cellulaire [66]. VacA perturbe la fonction de barrière des cellules épithéliales gastriques, permettant une fuite de nutriments essentiels tels que le nickel, le fer, et les acides aminés. Ceci améliore éventuellement la croissance d'*H. pylori* [67].

Cette protéine est aussi capable d'immunosuppression en bloquant l'activation des lymphocytes T ce qui contribue à la persistance et la longévité de l'infection [68].

Le gène VacA code pour une protéine de 140 kDa qui au cours de sa sécrétion va être clivée aux extrémités N-terminale et C-terminale [69].

Les allèles du gène varient entre les différentes souches.

Il existe 3 types de séquence signal, s1a, s1b, s2 et 2 types de région centrale m1 et m2 au niveau du gène. Chaque allèle de VacA résulte de la combinaison d'une région centrale avec une séquence, sauf s2m1 qui n'est jamais rencontré. La structure finale de VacA conditionne l'activité de la toxine [70]. Une troisième région de VacA a été identifiée, il s'agit de la région i qui existe sous plusieurs formes. Après analyse de la région i, il a été montré que les souches qui possèdent l'allèle i1 sont associées à un risque important de développement d'un cancer gastrique chez l'hôte infecté [71]. Les souches s1/m1 sont les plus virulentes et corrélées à un risque accru de cancer gastrique et d'ulcère, elles sont suivies de s1/m2 alors que les souches s2/m2 n'ont pas d'activité cytotoxique et les souches s2/m1 sont rares [40]. L'allèle vacA/m2 serait prédominant dans les cas de LGM [72].

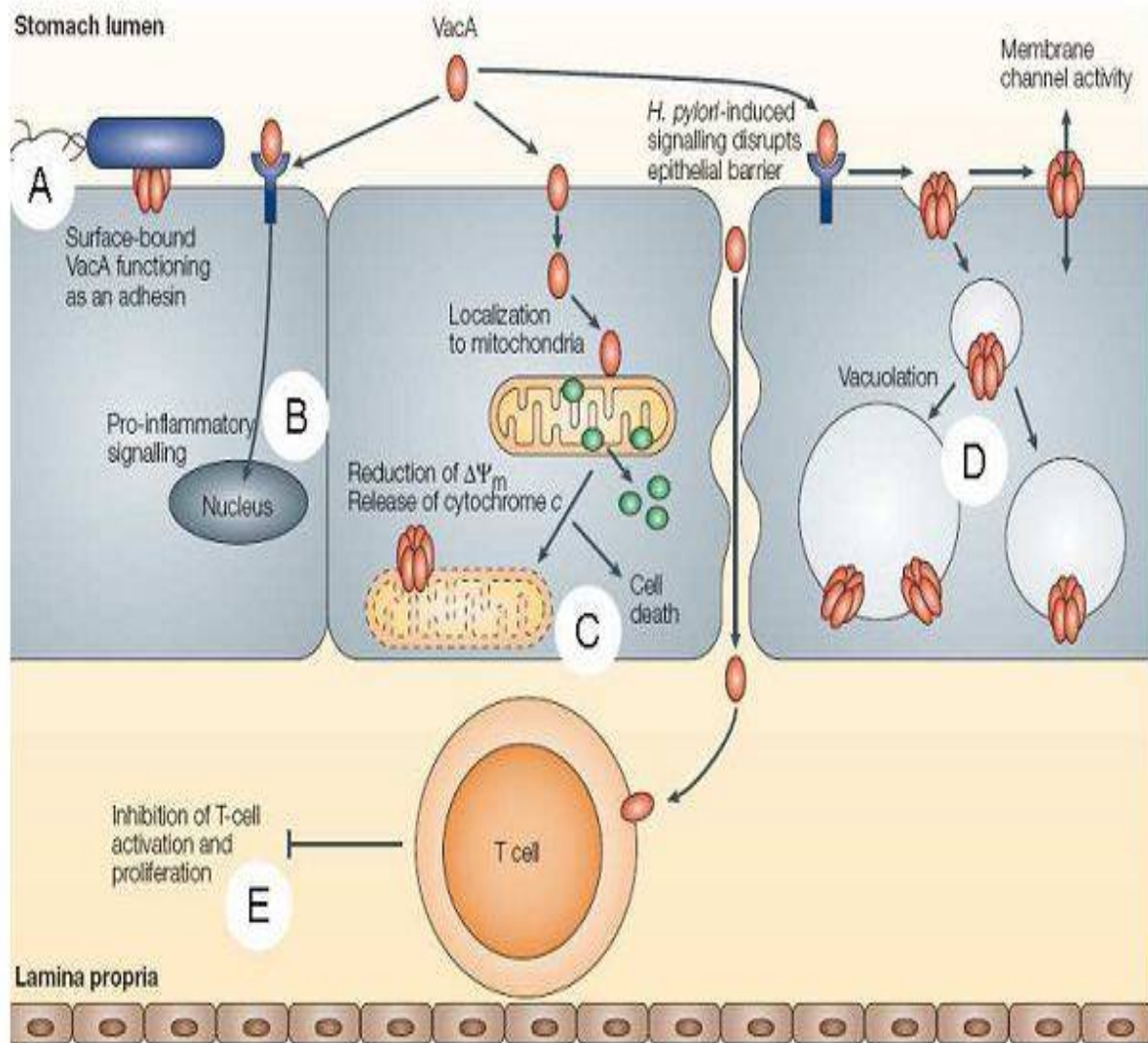


Figure 7: Effets de la cytotoxine vacuolisante [65].

- A) La protéine VacA, niveau membranaire où elle joue le rôle d'adhésine.
- B) VacA peut être sécrétée et activer des voies de signalisation pro inflammatoires après activation de récepteurs cellulaires.
- C) induit au niveau de la mitochondrie un relargage du cytochrome C et l'apoptose cellulaire.
- D) l'apparition de vacuoles qui proviendraient des vésicules d'endocytose après la liaison de VacA au niveau de la membrane cellulaire.
- E) La cytotoxine peut également interférer avec les lymphocytes T présents au niveau de la lamina propria.

6.3.2. Ilot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA :

L'îlot de pathogénicité Cag code pour un système de sécrétion de type IV (TSS4), et pour des protéines de la famille Cag [74].

Toutes les souches d'*H.pylori* n'en sont pas dotées, ainsi on distingue : les souches de type I possédant un îlot de pathogénicité, et les souches de type II qui en sont dépourvues. Plus de 95% des souches d'Asie de l'Est expriment la protéine CagA [73], Bien que toutes les souches induisent une gastrite, la présence de l'îlot de pathogénicité augmente le risque de gastrite sévère, de maladies ulcéreuses, et de pathologies tumorales comparativement aux souches qui en sont dépourvues [75]. Ceci explique en partie, pourquoi les pays asiatiques sont plus touchés par les cancers gastriques.

6.3.2.1. SST4 :

Le SST4 est une sorte de seringue [76] qui relie le cytoplasme bactérien aux cellules épithéliales. Il est composé de l'assemblage de 11 protéines couplées à une NTPase [77]. Cet appareil de sécrétion permet la translocation de facteurs de pathogénicité bactériens dont CagA, et d'autres éléments à l'intérieur de la cellule épithéliale gastrique [78], il permet aussi l'induction de la synthèse d'interleukine - 8 (IL-8) à partir des cellules épithéliales.

H.pylori active cette production par la voie du facteur nucléaire : Nuclear Factor- kappa B (NF- kB)[73].

6.3.2.2. Protéine CagA :

Une fois dans la cellule hôte, CagA va être phosphorylée par une kinase, CagA phosphorylée va activer une tyrosine phosphatase (SHP-2); cette activation stimule l'élongation cellulaire via les kinases ERK (extracellular signal-regulated kinase) entraînant un réarrangement du cytosquelette et une prolifération anormale des cellules dit en colibiri ; ce changement morphologique des cellules épithéliales gastriques accroît le risque de cancer [79].

CagA peut induire également la production de cytokines inflammatoires comme IL-8, l'IL-10 et l'IL-12 par l'activation du facteur nucléaire NF-KB.

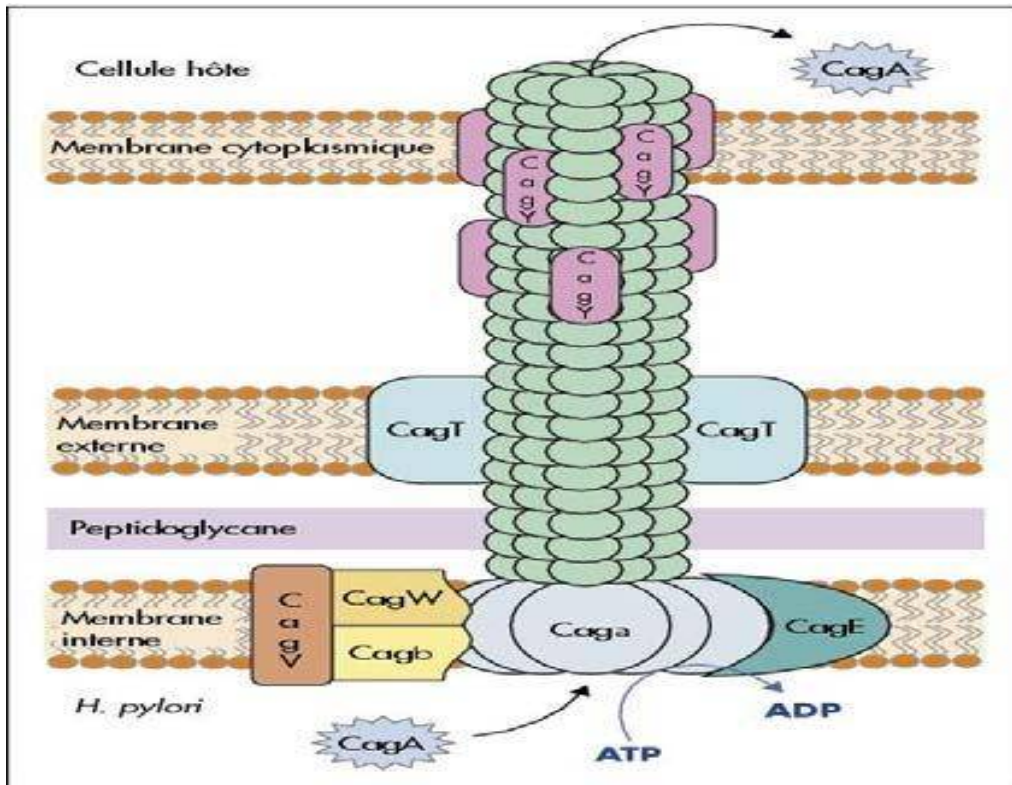


Figure 8: Appareil de sécrétion de type IV [80].

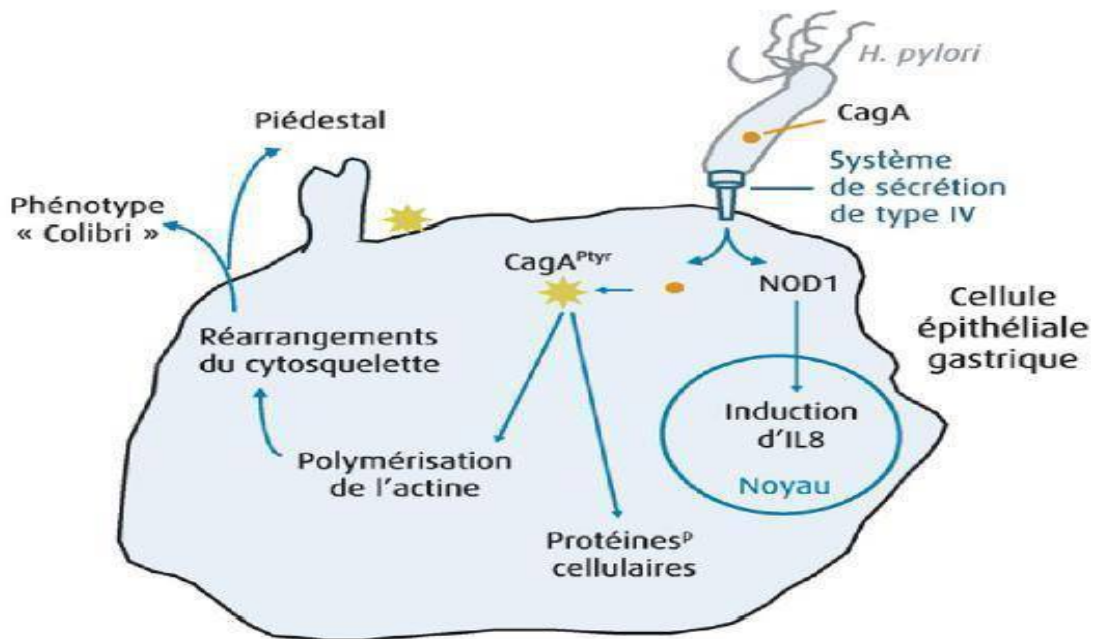


Figure 9: Effets de l'îlot de pathogénicité Cag sur la cellule épithéliale [81].

6.3.3. Lipopolysaccharides :

Ce sont des lipoglycane phosphorylés qui possèdent des propriétés immunostimulantes et immunomodulatrices [80]. Le LPS est composé d'une région polysaccharidique (la chaîne O) attachée à une région lipidique (le lipide A). Il porte des résidus fucosylés associés à l'expression des antigènes Lewis X, Y ou H similaires à ceux que l'on rencontre au niveau des glycoprotéines des cellules épithéliales gastriques [82].

La chaîne O du LPS d' *H. pylori* a aussi une composition similaire aux antigènes de type Lewis X ou Y des groupes sanguins. Ce mimétisme bactérien aboutit à un échappement à la réponse immunitaire, *H. pylori* n'étant plus reconnu comme du non-soi ce qui favorise la colonisation et contribue à la chronicité de l'infection [83 ,84]. D'autre part, ce mimétisme est impliqué dans le phénomène d'auto-immunité conduisant à une atrophie gastrique [85].

Le LPS stimule également la sécrétion de pepsinogène, précurseur de la pepsine impliquée dans le catabolisme des protéines [28].

6.3.4. Peptidoglycane :

Le SSTIV délivre à la cellule épithéliale gastrique des composants du PG appartenant à *H.pylori* [74], l'interaction du PG injecté avec la protéine intracellulaire gastrique Nod-1 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1), induit l'activation du facteur nucléaire NF- κ B entraînant ainsi la sécrétion de l'IL-8 et donc une réponse inflammatoire et l'apoptose cellulaire [86].

6.3.5. Autres protéines pro-inflammatoires :

- La protéine OipA :

C'est une protéine membranaire qui contribue à l'induction de l'IL-8 [87], et génère un recrutement important des neutrophiles au niveau de la muqueuse [73] .Le gène oipA fonctionnel est impliqué dans l'évolution de l'infection vers les ulcères duodénaux et le cancer gastrique [88].

- HP-NAP (H. pylori Neutrophil Activating Protein) :

Cette protéine joue un rôle essentiel dans le recrutement de neutrophiles et de monocytes au niveau gastrique.

- DupA (Duodenal ulcer promoting gene) :

DupA augmente la production d'IL-8[79]. Les souches d'*H.pylori* exprimant ce gène favorisent les états inflammatoires sévères [88].

II. EPIDEMIOLOGIE DE L'INFECTION A *H. PYLORI* :

1. Réservoir :

1.1. Réservoir humain :

L'Homme est le réservoir exclusif d' *H.pylori* [89].

Les chercheurs Krajden, Ahmed, Liu ou encore Souto et Colombo suggèrent que la plaque dentaire et la salive peuvent être aussi un réservoir pour *H.pylori*.

Certaines études ont déterminé la présence d'*H.Pylori* dans les tissus adénoïdes et les amygdales. Nartova et Al montre que l'oropharynx représente un réservoir pour *H.Pylori* [90].

1.2. Réservoir animal :

Des animaux comme le chat, le porc et le mouton possèdent leurs propres espèces d'*H.Pylori* [89].

1.3. Réservoir environnemental :

Plusieurs études ont montré que l'eau contaminée est une cause majeure d'une infection à *H.pylori*, particulièrement dans les pays en voies de développement, associées à cela les difficultés sociales et les conditions sanitaires déplorables [91]. Les formes coccoides sont capables de survivre un an dans l'eau à 4°, placée ensuite dans un milieu favorable, elle peut reprendre sa forme viable productrice d'uréase [92]. *H.pylori* retrouvée dans l'eau semblent provenir des selles humaines [91].

1.4. Réservoir alimentaire :

Goodman et Al ont montré une augmentation de la prévalence de l'infection à *H.Pylori* avec la consommation d'aliments vendus par les marchands ambulants où les conditions d'hygiène sont peu strictes. Les aliments les plus touchés sont les légumes crus particulièrement la laitue [93].

Une bonne cuisson et un lavage rigoureux des légumes crus contaminés par des excréments humains diminuent le risque d'infection à *H.Pylori* [94].

2. Modes de transmission :

La transmission d'*H.pylori* est interhumaine, par voie féco-orale ou surtout oro-orale dans les pays développés [95]. La contamination se fait généralement pendant l'enfance, essentiellement dans les cinq premières années de vie. Mais l'infection persiste toute la vie tant qu'il n'y a pas d'éradication.

2.1. Transmission oro -orale :

H. pylori peut être éliminé via le liquide gastrique lors de vomissement ou via la salive lors de régurgitation [89].

Certains comportements et conditions favorisent ce mode de transmission :

- La prémastication d'aliments par la maman a été avancée comme source de contamination de leurs enfants dans différentes populations [96].
- L'utilisation de baguettes et le partage d'un même plat au sein de communautés Chinoises ont été identifiés comme facteurs de risque de transmission [97].
- Les diarrhées fréquentes, le manque d'hygiène et le défaut d'assainissement et d'adduction d'eau [89].

2.2. Transmission féco-orale :

En raison du changement de pH et de la présence de sels biliaires, *H pylori* ne survit pas au passage intestinal mais une accélération du transit lors d'une diarrhée pourrait permettre sa survie [98]. Ce mode de transmission se fait directement par les mains en cas d'hygiène déficiente.

2.3. Transmission gastro-orale :

Les vomissures des sujets infectés ainsi que les échantillons d'air lors du processus de vomissement déterminent cette voie. L'hypothèse gastro-orale a aussi permis d'expliquer l'observation d'une plus forte prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les gastro-entérologues effectuant des endoscopies [99].

2.4. Transmission iatrogène :

Elle se fait à partir des appareils médicaux (instruments d'hygiène dentaire, endoscopes,) qui ne sont pas désinfectés entre deux patients. Plusieurs études ont décrit un risque plus élevé d'infection à *H. pylori* chez les patients réalisant des endoscopies gastriques. Mais les procédures recommandant la désinfection des appareils font que cette voie de transmission est minime [26].

3. Facteurs favorisants :

3.1. Facteurs liés à l'hôte :

3.1.1. Polymorphismes génétiques de l'hôte :

Le polymorphisme génétique de l'hôte touchant les gènes impliqués dans la réponse inflammatoire a un rôle important dans le déterminisme pathologique.

La progression vers la carcinogénèse dépend essentiellement de la réponse inflammatoire et de la sécrétion d'acide par l'hôte [100]. Ainsi, les sujets ayant des polymorphismes d'expression élevée de l'IL1- β ont un risque plus élevé de développer une hypochlorhydrie, une atrophie gastrique et un adénocarcinome gastrique [101]. Le polymorphisme touchant les gènes régulant l'expression de l'IL8, l'IL10 et le TNF α (Tumor necrosis factor) sont aussi associés au risque de cancer gastrique [100].

La COX2(Cyclooxygénase 2) est également surexprimé au cours des lésions malignes, elle stimule la prolifération cellulaire en inhibant l'apoptose ce qui induit une rétention des cellules mutées, stimulent l'angiogénèse et la transformation cellulaire [102].

Ce génotypage peut varier considérablement entre les populations humaines.

Le polymorphisme de l'IL1- β semble plus important dans les populations caucasiennes. Celui de l'IL8 l'est plus chez les populations asiatiques [95].

3.1.2. Perturbation de la sécrétion acide :

L'infection chronique par *H. pylori* peut induire une hypochlorhydrie ou une hyperchlorhydrie selon la distribution (antrale , fundique ou diffuse) et la sévérité de la

gastrite. La gastrite touchant l'ensemble de l'estomac est associée à une hypochlorhydrie qui peut évoluer vers un cancer gastrique. A l'inverse, la gastrite à prédominance antrale induit une hyperchlorhydrie qui peut conduire au développement d'un ulcère [103].

3.2. Facteurs environnementaux :

-Une alimentation pauvre en antioxydants, riche en sel ainsi que le tabagisme augmentent le risque de survenue de cancer gastrique [88]. Des études récentes démontrent que la consommation excessive de sel induirait l'augmentation de l'expression de cytokines pro-inflammatoires entraînant l'altération de la muqueuse [104]. L'augmentation de l'expression de CagA en fonction de la concentration du sel a aussi été démontrée [105].

-L'éthanol est classé « cancérogène certain » pour l'Homme par le CIRC. En revanche, concernant le cancer de l'estomac, les études ne permettent pas d'établir clairement que l'alcool soit un facteur de risque [106].

-D'autres facteurs ont été également identifiés comme : la promiscuité, le manque d'hygiène, le niveau d'éducation bas des parents, et des habitudes culturelles telles que la pré mastication, le partage de plats, ou le partage du lit pendant l'enfance [107].

3.3. Autres facteurs :

- **Facteurs iatrogènes :** La consommation importante d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et d'aspirine à faible dose augmente la persistance de l'infection dans une population vieillissante favorisant la survenue de l'adénocarcinome gastrique [108].

-**Age :** L'immaturité de la muqueuse gastrique à l'âge d'enfance est un facteur favorisant l'implantation de la bactérie [109].

- **Stress :** Peut être responsable d'un déséquilibre neurohormonal diminuant la résistance à l'infection par *H.pylori* [110].

- **Maladies associées :** La prévalence d'*H.Pylori* est augmentée chez les patients atteints de diabète de type 1. Cela s'explique pour certains par la diminution de la motricité gastrique et de l'activité péristaltique chez ces patients, laquelle favoriserait la colonisation bactérienne. D'autres avancent l'hypothèse de modification chimique de la muqueuse gastrique qui faciliterait l'adhérence bactérienne à sa surface [111].

4. Prévalence de l'infection à *H.pylori* :

4.1. Au niveau mondial :

L'infection à *H. pylori* est l'infection chronique la plus répandue au monde. Elle touche environ 50% de la population mondiale. Elle varie de 20% dans certains pays industrialisés à plus de 90% dans d'autres pays en développement d'après une méta-analyse [112].

Granstrom et Al ont montré que l'incidence la plus élevée de 13,3% a été repérée dans la tranche d'âge des 18 mois-2 ans. Le plus souvent cette infection se fait avant l'âge de 5 ans [113].

En Europe, la prévalence semble être moins importante dans les pays du Nord que dans les pays du Sud et de l'Est.

Dans certains pays africains comme l'Ethiopie, le Maroc et le Nigéria, la prévalence de l'infection à *H.pylori* était respectivement de 65,7% , 75,5%, et 80%.

Pour l'Amérique du Nord, la prévalence de l'infection est similaire à celle du nord de l'Europe, contrairement au Mexique, où une étude menée chez 343 femmes vivants dans des zones rurales mexicaines a montré une prévalence d'environ 52.2% [114].

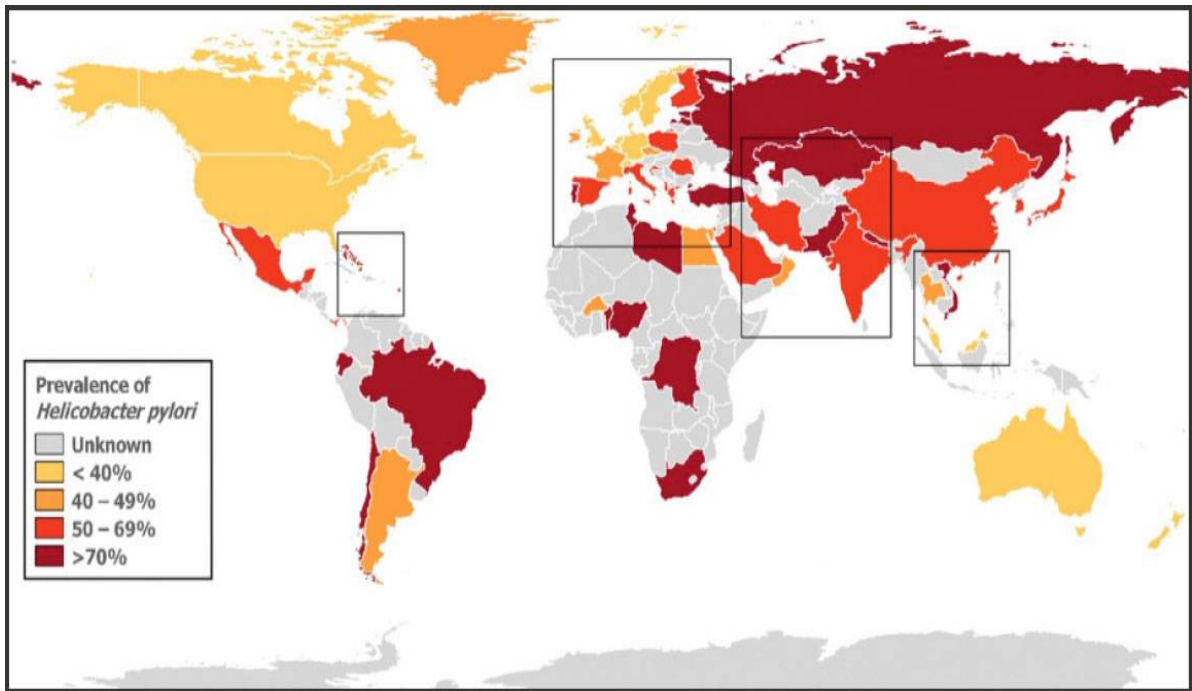


Figure 10: Prévalence de l'infection par *H. pylori* chez les adultes dans le monde [112].

4.2. Au niveau national :

Au Maroc, une étude rétrospective formée de 3619 cas présentant des signes d'appel gastroduodénaux colligés sur une période de 5 ans, a montré une prévalence globale autours de 67.4% [115].

III. PHYSIOPATHOLOGIE :

1. Réponse inflammatoire et infection à *H. pylori*:

H. pylori induit une forte réponse immunitaire innée puis adaptative, stimulant l'expression des cytokines et des chimiokines pro-inflammatoires des cellules épithéliales gastriques. Celles-ci attirent les polynucléaires neutrophiles (PNN), les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes NK (Natural Killer), B et T, et induisent la libération de dérivés réactifs de l'oxygène (Reactive Oxygen Species, ROS) [116]. Ceci conduit à une inflammation active chronique caractéristique de l'infection à *H. pylori* pouvant aboutir à une altération de l'épithélium.

1.1 Immunité innée :

H. pylori est essentiellement une bactérie extracellulaire qui n'envahit pas la muqueuse gastrique de l'hôte, la réponse de l'hôte est donc d'abord médiée par l'interaction avec les cellules épithéliales gastriques. La reconnaissance par les cellules épithéliales et la modulation de cette réponse par *H. pylori* ont un rôle clé dans la colonisation de l'épithélium gastrique [117].

Les récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR : Pattern Recognition Receptors) exprimés par les cellules épithéliales gastriques interagissent avec *H. pylori* et activent l'expression des gènes proinflammatoires.

Ces motifs moléculaires, qui comprennent les TLR (Toll-like receptors) et les récepteurs de type Nod (Nod-Like Receptors, NLR), reconnaissent les motifs moléculaires associés aux pathogènes (Pathogen-Associated Molecular Patterns, PAMP) tels que le LPS, les flagellines et le PG [117].

Certains PAMP d'*H. pylori* sont modifiés pour activer faiblement les PRR et échapper à la réponse immunitaire innée, et ainsi favoriser la persistance bactérienne.

D'autre part, grâce à l'îlot de pathogénicité Cag, *H. pylori* entraîne une réponse pro-inflammatoire des cellules épithéliales via l'activation de la voie NF- κ B [118], résultant en la production de chimiokines, responsables du recrutement et de l'activation des PNN au niveau du site de l'infection, ceux-ci amplifiant la réponse pro-inflammatoire en sécrétant des cytokines pro-inflammatoires afin de recruter et d'activer les macrophages, les cellules

dendritiques et les lymphocytes pour avoir une réponse plus spécifique et l'induction d'une réponse adaptative. Les PNN contribuent également à la gastrite en libérant des facteurs endommageant les tissus à partir de leurs granules [119].

Les macrophages sont présents dans la muqueuse gastrique infectée et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires et de l'oxyde nitrique, et ont donc une puissante activité bactéricide [119].

Enfin, les lymphocytes NK sont abondants dans la muqueuse gastrique infectée.

Les granzymes et la perforine dérivés des lymphocytes NK peuvent endommager les cellules hôtes. Les cellules NK répondent à l'infection par *H. pylori* en sécrétant des cytokines proinflammatoires telles que l'interféron γ (IFN) et le TNF- α [120].

1.2. Immunité adaptative :

La chronicité de l'infection à *H. pylori* est associée à l'induction d'une réponse adaptative à la suite de la réponse innée [121].

L'infection par *H. pylori* provoque une forte réponse des lymphocytes T, qui comprend à la fois les lymphocytes T CD4 + (Cluster of differentiation 4)

(T auxiliaires, T helper, Th) et T CD8+ (T cytotoxique), ces-derniers contribuent à l'inflammation [122].

Les lymphocytes T CD4+ peuvent se différencier en deux sous-types principaux : Th1 sécrétant IL-2 et IFN γ , favorisant la réponse macrophagique, et Th2 sécrétant IL-4, IL-5, et IL-13, mais également T régulatrice (Treg) via la production d'IL-10.

La réponse immunitaire induite par *H. pylori* est dans un premier temps de type Th1 avec la production d'IL-1 β , IL-12, IL-18, TNF α et IFN γ [121].

Ces cytokines stimulent les macrophages à sécréter d'autres cytokines pro-inflammatoires et ont donc une activité bactéricide [123].

Les lymphocytes Treg participent à la régulation de la réponse Th1 par la production d'IL-10 et de TGF β (Transforming growth factor β) et ainsi permettent la persistance de l'infection via leur action anti-inflammatoire. Ils protègent la muqueuse gastrique d'une inflammation exagérée et de lésions tissulaires.

L'infection à *H. pylori*, est caractérisée par une réponse de type Th2 mais d'une manière beaucoup moins importante, notamment via la production d'IL-4 et d'IL-13. Dans le LGM les deux réponses Th1 et Th2 sont cependant présentes et il existerait un certain équilibre entre les deux [124].

L'infection à *H. pylori* induit également une réponse humorale, caractérisée principalement par la production d'immunoglobuline M(IgM), d'IgG et d'IgA [125].

La muqueuse gastrique peut en effet être infiltrée par des lymphocytes B, lymphoplasmocytes et plasmocytes. La réponse B en dehors du contexte du LGM est considérée comme bénéfique pour compenser la réponse T. Elle ne confère aucune protection contre le pathogène. Une production locale d'immunoglobulines muqueuses est présente, notamment d'IgA mais non stables en milieu acide. La forte réponse humorale à IgG, notamment au stade chronique de l'infection, est utilisée comme un marqueur indirect de l'infection.

Ces anticorps ne parviennent pas à éradiquer le pathogène et pourraient contribuer à maintenir une charge bactérienne faible [126].

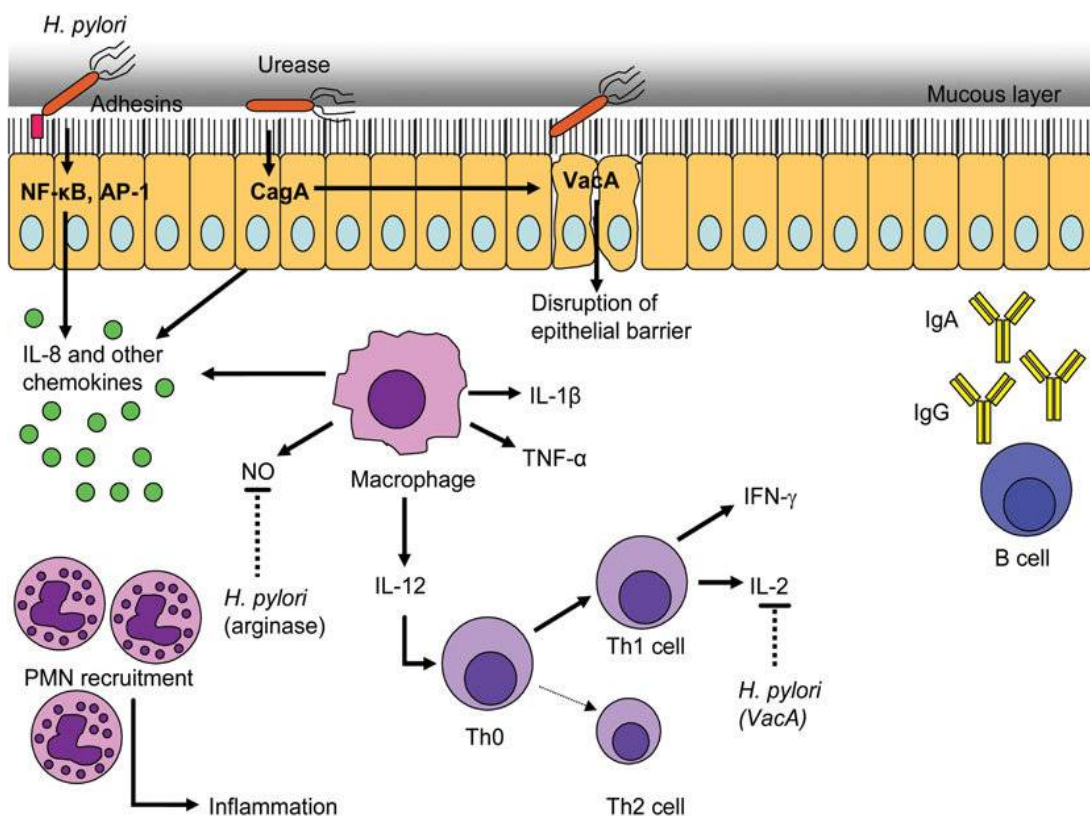


Figure 11: Réponse immune suite à l'infection par *H. pylori* [127].

IV. PATHOLOGIES ASSOCIEES A *H. PYLORI* :

1. Gastrite aigue et chronique :

1.1. Gastrite aigue :

C'est une inflammation de la muqueuse gastrique, qui se caractérise par une infiltration massive de PNN. La phagocytose des bactéries provoque une libération de substances toxiques induisant des lésions et une diminution de la hauteur des glandes gastriques [128].

1.2. Gastrite chronique :

Elle peut être associée à une atrophie épithéliale et à une métaplasie intestinale qui sont considérées comme des états pré-néoplasiques [106].

La gastrite antrale caractérisée par une hypersécrétion acide, aura un risque accru d'évoluer en ulcère duodéal [26]. La gastrite fundique caractérisée par une hyposécrétion acide, évoluera vers un ulcère gastrique puis vers une gastrite atrophique avec risque de développer un cancer gastrique [26].

2. Ulcère gastrique et duodéal :

L'ulcère gastrique localisé vers l'antra, se traduit cliniquement par des épigastralgies(à type de crampes ou de brûlures) parfois , accompagnées de plénitude, de ballonnements, et de nausées [129]. Il est dû à une normo ou hypochlorhydrie.

L'apparition de l'ulcère gastrique s'explique aussi par la souche CagA, qui va favoriser l'interaction avec les cellules épithéliales et va stimuler la réponse inflammatoire [130].

L'ulcère duodéal résulte d'une hyperchlorhydrie gastrique ayant comme conséquence une augmentation de l'acidité au niveau du duodénum qui produirait alors une métaplasie antrale protectrice. Alors qu'en condition physiologique, *H. pylori* ne peut infecter le duodénum, cette métaplasie permet la colonisation par *H. pylori*, provoquant ainsi une inflammation locale qui fragilise la muqueuse et prédispose à l'apparition d'un ulcère duodéal [103].

Les sujets qui développent des ulcères duodénaux sont protégés du risque de développement du cancer gastrique [131].

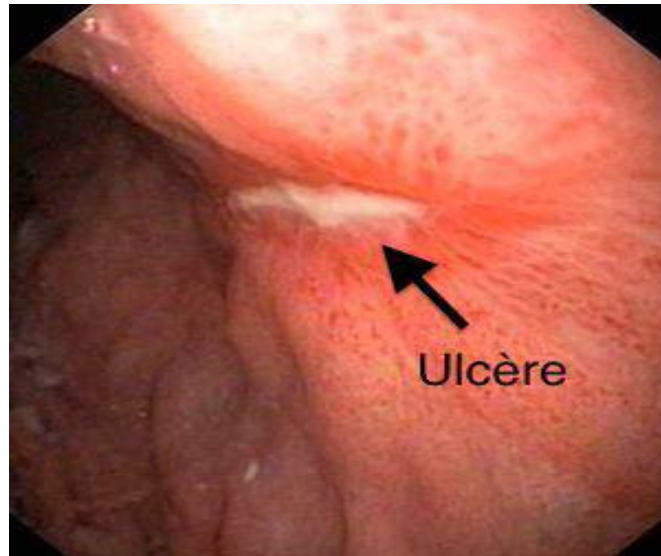


Figure 12: Aspect d'un ulcère gastrique [132].

3. Adénocarcinome gastrique :

Sur le plan histologique, le carcinome gastrique se présente sous deux types :

Le type diffus et le type intestinal [88].

L'adénocarcinome gastrique de type intestinal est le plus fréquent. Il résulte de l'évolution lente et prolongée de la gastrite chronique vers des lésions précancéreuses, la gastrite chronique atrophique, la métaplasie pseudo-intestinale puis la dysplasie pour aboutir au cancer [133]. C'est ce qu'on appelle la cascade de Correa, qui a été décrite avant la découverte d' *H. pylori* et qui apparaît tard dans la vie [134].

Il a été clairement admis que l'éradication d' *H. pylori* a le potentiel de prévenir l'évolution vers l'adénocarcinome gastrique chez les patients qui ne présentent pas de condition prénéoplasique (absence d'atrophie et/ou de métaplasie intestinale à l'histologie).

Chez les patients présentant des lésions prénéoplasiques, l'éradication d'*H. pylori* réduit l'incidence des cancers sur dix ans mais ne supprime pas totalement le risque. L'éradication de la bactérie fait disparaître l'inflammation de la muqueuse et ralentit, voire stoppe la progression de l'atrophie mais pas de la métaplasie intestinale. D'où l'intérêt de l'éradication préventive et l'importance d'une surveillance endoscopique régulière de ces patients [15].

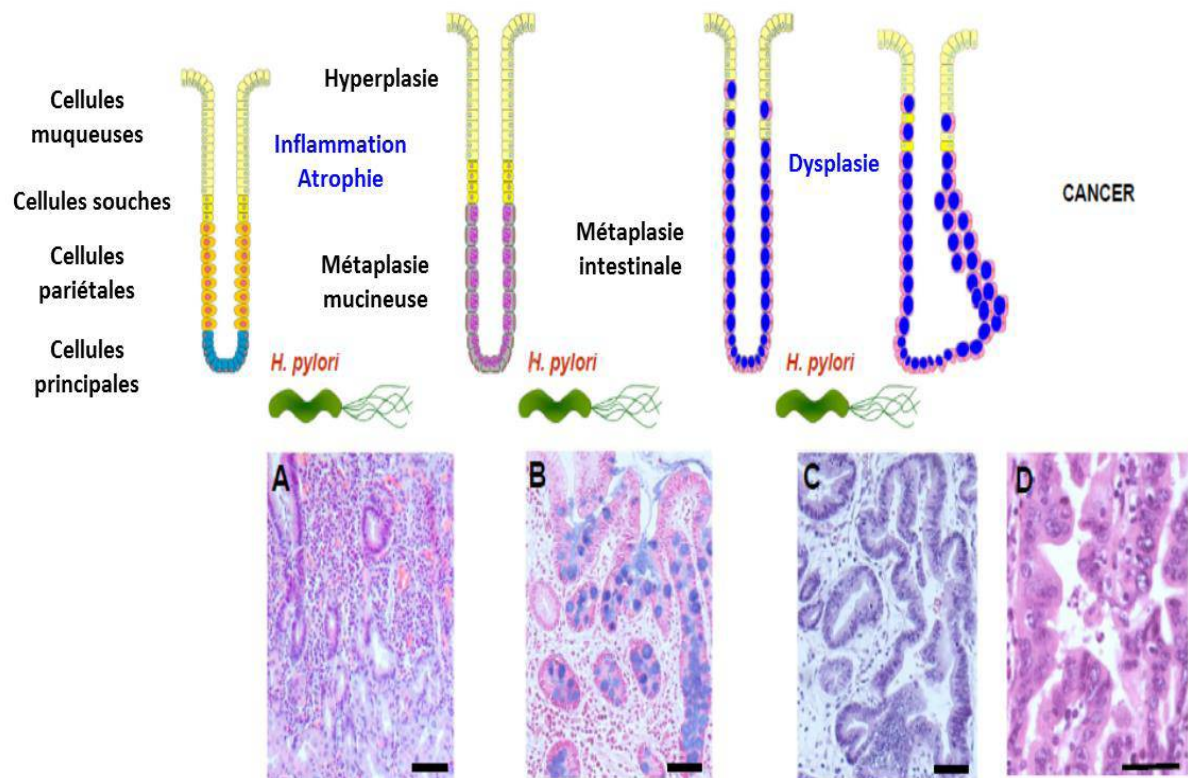


Figure 13: Schéma représentant l'évolution du processus métaplasique induit par l'infection à *H.pylori* vers l'adénocarcinome gastrique [135].

4. Lymphome gastrique du MALT :

La relation entre le LGM et l'infection à *H.Pylori* est aujourd'hui bien établie [136]. Une partie spécifique à cette pathologie sera développée dans le deuxième chapitre.

5. Pathologies extra- digestives :

5.1 Anémie par carence martiale :

Plusieurs facteurs contribuent à l'installation de l'anémie [137].

5.2. Carence en vitamine B12 :

Des patients carencés en vitamine B12 sans atrophie gastrique mais avec infection à *H.pylori* ont été améliorés après éradication. Le développement d'une gastrite chronique à *H.pylori* prédominant dans le corps gastrique est responsable d'une hypochlorhydrie gastrique qui limite les capacités d'absorption intestinale du fer et de la vitamine B12, et peut conduire à une anémie [137].

5.3. Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) :

Des études ont montré que l'éradication d'*H.pylori* pouvait induire une amélioration du PTI. Dans une étude menée par Goto et al, une femme atteinte de PTI a vu multiplier son taux de plaquettes par 5 et le taux d'anticorps anti-plaquettes a chuté après éradication d'*H.pylori* [133].

5.4. Autres :

Le rôle de l'infection à *H. pylori* a été discuté dans la genèse d'autres maladies notamment cardio-vasculaires (SCA, AVCI), métaboliques (insulino-résistance, diabète type 2 ...) et dermatologiques (vitiligo, urticaire chronique ...) [134].

Ce rôle demeure hypothétique, et il n'ya pas de recommandations systématiques pour la recherche d '*H. pylori* dans ces affections.

V. DIAGNOSTIC :

1. Indications de recherche d'*H. pylori* :

La recherche d'*H. pylori* est recommandée dans des situations différentes:

- Ulcère gastrique ou duodéal. L'éradication favorise la guérison et prévient la récurrence.
- Dyspepsie chronique avec absence de lésion visible à l'endoscopie. Elle permet l'amélioration des symptômes dans quelques cas [138].
- Avant la prise d'AINS ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodéal. L'éradication prévient la récurrence. Elle ne sursoit pas à la poursuite de l'IPP (Inhibiteurs de la pompe à proton) suivant les indications de la coprescription AINS-IPP.
- LGM.
- Chez les apparentés du 1er degré atteints de cancer de l'estomac ou les personnes qui sont à risque de cancer gastrique (prédisposition générique de type HNPCC(Hereditary non-polyposis colorectal cancer) ou Lynch, gastrectomie partielle ou traitement endoscopique de lésions cancéreuses, et lésions pré-néoplasiques gastriques : atrophie et/ou métaplasie intestinale).
- Anémie par carence mariale inexplicée ou résistante à un traitement par supplémentation orale par fer.
- Carence en vitamine B12 de cause inexplicée.
- PTI chez un adulte.

2. Méthodes diagnostiques :

Plusieurs techniques sont disponibles et validées pour aider à la détection de l'infection à *H.pylori*. Elles permettent à la fois de poser un diagnostic initial de l'infection, et vérifier l'éradication de la bactérie après le traitement.

Elles se répartissent selon deux approches diagnostiques : méthodes directes ou invasives effectuées sur biopsies gastriques obtenues par voie endoscopique, et méthodes non invasives ne nécessitant pas de gastroscopie [139].

Plusieurs critères vont orienter le choix du test : L'état clinique du sujet, le besoin d'évaluer la sensibilité bactérienne aux antibiotiques, l'accessibilité des techniques, le cout engendré et la prise antérieure de médicaments.

2.1. Méthodes invasives :

2.1.1. Examen anatomopathologique des biopsies :

Cet examen a l'intérêt d'évaluer des lésions de la muqueuse et de grader les lésions préneoplasiques suivant des classifications pronostiques du risque de cancer gastrique [140].

Il est recommandé de réaliser au moins 5 biopsies: 2 dans l'antré sur la petite et la grande courbure, 2 dans le fundus de la même manière et 1 sur l'angle de la petite courbure [141]. La densité de la population bactérienne peut être affectée par un traitement antérieur par antibiotique ou par IPP, c'est la raison pour laquelle, on recommande de pratiquer les biopsies après 2 semaines d'arrêt des IPP et 4 semaines d'arrêt des antibiotiques [142].

L'examen des prélèvements se réalise à l'état frais ou après fixation et coloration afin d'éviter les problèmes de transport, le prélèvement est ainsi fixé au formol et inclus en paraffine. Divers colorations sont utilisables, en particulier les colorations de Giemsa modifiée au Crésyl violet, l'hématoxyline-éosine, ou à la coloration argentique (méthode de Warthin-Stary) [143].

Cette méthode présente l'inconvénient d'avoir des performances variables en fonction de l'observateur. Il est possible de confondre *H. pylori* avec *Helicobacter heilmannii*. L'immunohistochimie permet d'améliorer la reproductibilité interobservateurs. Elle est plus sensible que les colorations pour la recherche d' *H. pylori*. Elle peut être utile en cas de gastrite chronique faisant suspecter une gastrite à *H. pylori* sans qu'une présentation typique soit évidente aux colorations usuelles [144] ou en cas de suspicion de LGM.

2.1.2. Culture bactérienne :

C'est la technique diagnostique la plus spécifique (100%), sa sensibilité est variable, elle dépend des conditions de transport, des performances du laboratoire et du biais d'échantillonnage lors du prélèvement [142].

Deux biopsies, fundique et antrale sont recommandées pour obtenir une meilleure sensibilité. Les pinces à biopsie doivent être propres et stériles.

2.1.2.1. Conditions de transport :

Les conditions de transport sont exigeantes :

-Si le délai est moins de 48h : transport en milieu Portagerm *pylori*, à conserver à 4°C.

Si Le transport est moins de 24h : un transport à température ambiante est possible, l'idéal est d'assurer un transport à +4°C ce qui peut autoriser 48h de délai.

-Si le délai est plus de 48h : congélation du Portagerm à -20°C ou -80°C.

2.1.2.2. Broyage des biopsies :

Les biopsies doivent être broyées soit à l'aide d'un broyeur de Potter, ou bien dilacérées au scalpel dans une boîte de Pétri stérile [146].

2.1.2.3. Examen direct :

Le produit de broyage est étalé en frottis sur la lame de microscope et coloré par la méthode de Gram. On peut également réaliser une empreinte par écrasement d'un fragment biopsique sur la lame. On préfère utiliser plutôt de la fushine lors de la coloration de Gram que la safranine habituelle.

La lecture de la lame à fort grossissement en immersion doit être suffisamment prolongée pour conclure à la négativité de l'examen direct [147].

2. 1.2.4 : Ensemencement et incubation :

On réalise une culture sur gélose (milieu Brucella, Columbia, coeur-cervelle, Mueller-Hinton ou Wilkins-Chalgren ou) additionné de 10% de sang de mouton ou de cheval ou de sérum de veau foetal.

Les géloses sont incubées à 37°C sous atmosphère humide et microaérobie, Cette atmosphère est obtenue dans une jarre étanche à l'aide de sachets générateurs d'atmosphère microaérobie .

En subculture, plusieurs souches poussent en atmosphère enrichie en CO₂ à 10% [147].

2. 1.2.5. Isolement :

Les boîtes de cultures ne seront examinées qu'au 2ème ou 3ème jour d'incubation, puis tous les 2 jours. Au 12ème jour d'incubation sans colonie suspecte visible, la culture est considérée comme négative [145].

La subculture à partir de colonies isolées est très difficile à obtenir, bien plus qu'à partir de l'ensemble des colonies récoltées à l'écouvillon et déchargé dans 100µL de bouillon Brucelle [148].

L'isolement d' *H. pylori* est délicat. La positivité des autres techniques (uréase, examen direct, PCR (Polymerase chain reaction), histologie...) motivera la prolongation de l'incubation .

La sensibilité de la culture dépend des conditions de transport et des performances du laboratoire. Elle est d'au moins 95 % si l'on prend pour référence le test respiratoire [147].

2. 1.2.6. Identification :

Sur les colonies suspectes, réaliser un état frais, une coloration de Gram, et une recherche d'oxydase, de catalase et d'activité uréasique (bouillon urée-indole).

2. 1.2.7. Congélation :

Les isolats d' *H. pylori* se conservent congelés à -80°C en bouillon nutritif glycérolé (25%) [145].

2. 1.2.8. Antibiogramme :

Un antibiogramme suivant la culture, permet de déterminer la sensibilité bactérienne aux différents antibiotiques. Il sera réalisé selon les recommandations du Comité de l'Antibiogramme de la Société Française de Microbiologie (CA-SFM) à partir d'un inoculum

McFarland 3, sur une gélose Mueller Hinton additionnée de 10% de sang de cheval, incubation 48-72h à 37°C en microaérobiose.

Clarithromycine et lévofloxacine sont testées en liste standard et tétracycline, rifampicine en liste complémentaire. Il n'est pas nécessaire en routine de tester la sensibilité à l'amoxicilline et au métronidazole [145].

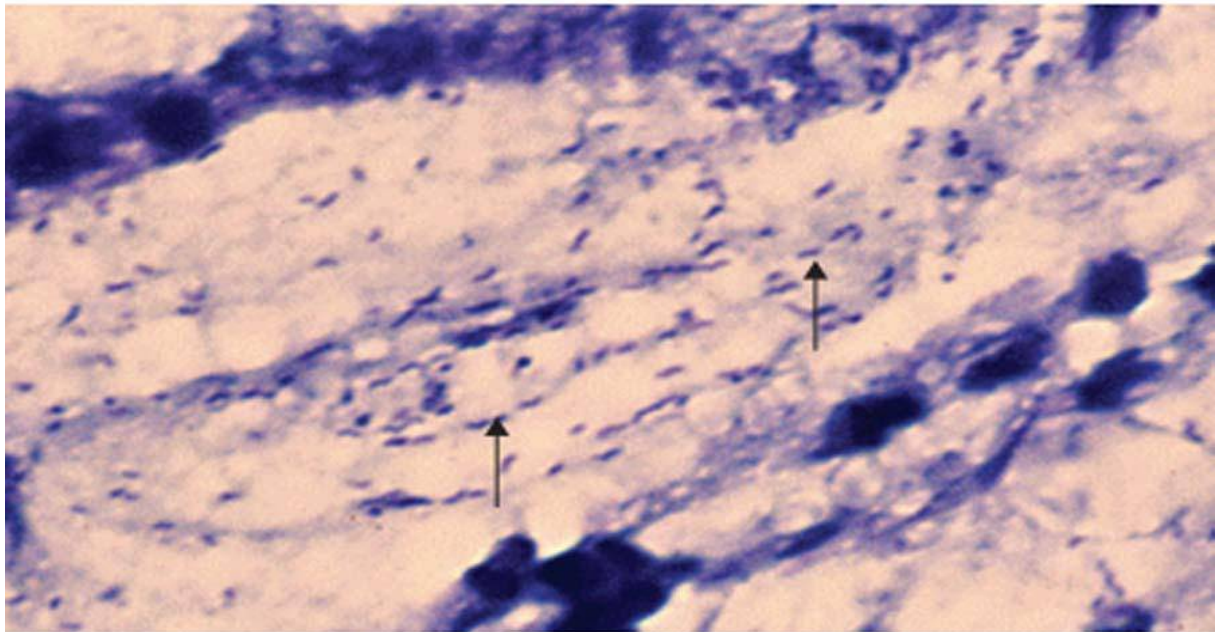


Figure 14: *H. pylori* visible à fort grossissement dans le mucus gastrique (flèches) [149].

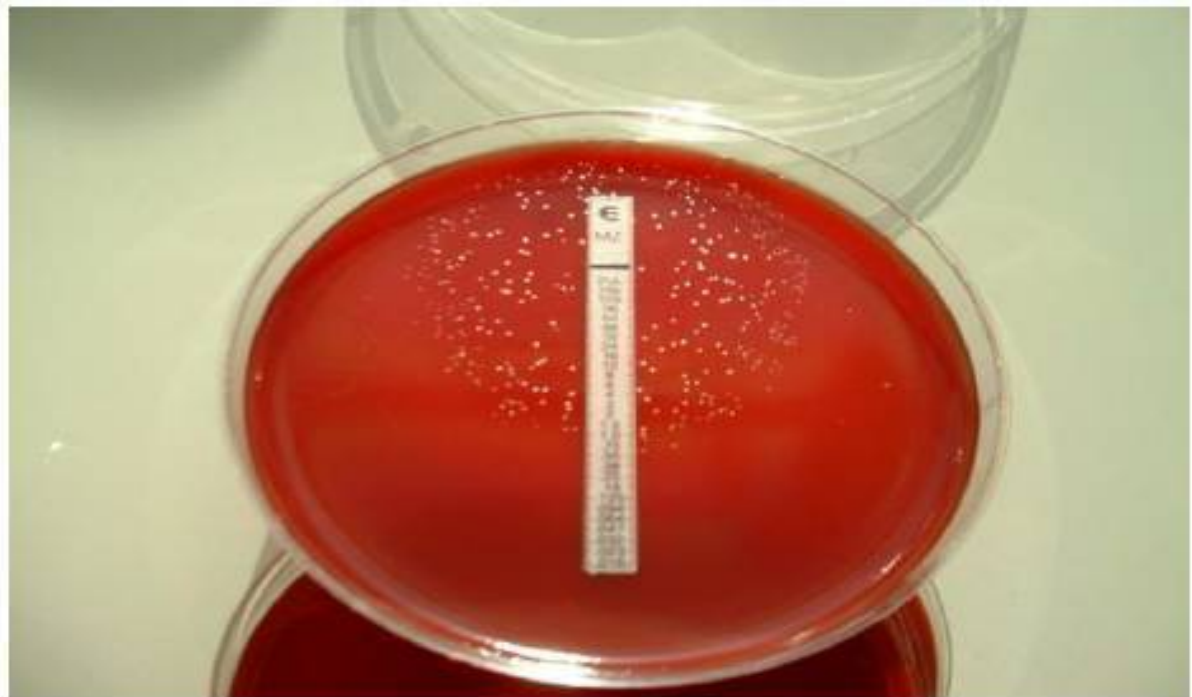


Figure 15: Culture d'*H. pylori* et l'antibiogramme [150].

2. 1.3. Test rapide à l'uréase :

Ce test est réalisé directement en salle d'endoscopie à partir des biopsies. Il permet de détecter l'uréase d'*H. pylori* à l'aide d'un indicateur coloré de pH.

L'uréase hydrolyse l'urée en ammoniac augmentant ainsi le pH du milieu de réaction et faire virer de couleur l'indicateur de pH. Ce virage colorimétrique permet de suspecter la présence d'*H.pylori* chez le patient. On va avoir recours à des tests sur gélose (CLO-test®) ou sur membrane (Pyloritek®) [151]. La lecture doit être effectuée à un délai minimum d'une heure et le test doit être gardé à 37°C pour augmenter sa sensibilité. Le diagnostic est rapide cependant sa sensibilité est de (80%) [152]. Lorsque le test est positif, on peut initier un traitement d'éradication mais la négativité du test n'exclut pas une infection [153].

Il ne doit donc pas être utilisé pour contrôler l'éradication.

2. 1.4. PCR :

Les séquences d'ADN (Acide désoxyribonucléique) spécifiques d'*H. pylori* peuvent être détectées par la PCR simple ou la PCR en temps réel. Cette technique est utilisée pour le diagnostic en cas d'échec aux traitements de première ligne. Son intérêt principal est l'obtention des résultats en 2 à 24 heures, ce qui est bien plus rapide que la culture. Cette méthode permet également de voir la résistance aux macrolides (clarithromycine), aux fluoroquinolones (lévofloxacine) [151]. Sa sensibilité est supérieure à 80 % [152].

La PCR est aussi utile pour rechercher des gènes de virulence tels que CagA ou VacA [154].

Tableau I: Avantages et inconvénients des techniques diagnostiques Invasives [155].

	Anatomo-pathologie	Culture	Test rapide à l'uréase	PCR
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible et spécifique. - Permet d'évaluer la présence d'une gastrite active (marqueur de <i>H. pylori</i>). - Permet d'évaluer les lésions de muqueuse gastrique et le risque de cancer gastrique. 	<ul style="list-style-type: none"> - Test de référence. - Sensible et spécifique. - Permet de réaliser un antibiogramme et d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques. - Possibilité de conserver les souches congelées. 	<ul style="list-style-type: none"> - Spécifique pour le diagnostic préthérapeutique. - Simple, rapide, réalisable lors de la gastroscopie. 	<ul style="list-style-type: none"> - Sensible et spécifique pour le diagnostic préthérapeutique. - Conditions de transport moins contraignantes que la culture. - Rapide (quelques heures). - Permet la détection des mutations impliquées dans la résistance à la clarithromycine.
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> - Résultat dépendant de la densité bactérienne et de l'expérience du pathologiste. - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Importance du délai et des conditions de transport. - Délai de rendu des résultats (12 j). - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Moins sensible que les autres tests. - Non utilisable pour le contrôle d'éradication. - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. 	<ul style="list-style-type: none"> - Nécessité d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant.
Remboursement	Oui.	Oui.	Non.	Non.

2.2. Méthodes non invasives :

2.2.1. Sérologie :

Cette méthode utilise la technique ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) pour détecter les anticorps produits contre la bactérie (IgG). Les IgG apparaissent plusieurs semaines après la primo-infection, leur taux reste élevé durant l'infection et baisse progressivement 4 à 6 mois après l'éradication, ce test ne peut pas être utilisé pour contrôler précocement la bonne éradication [151,156].

La sérologie est effectuée sur un simple prélèvement sanguin. Elle n'impose pas de délai d'arrêt des IPP ou des antibiotiques.

Elle est utile également dans les ulcères hémorragiques, dans les atrophies glandulaires et les LGM.

2.2.2. Test respiratoire à l'urée marquée :

Il repose sur l'activité uréasique d' *H. pylori*. Il consiste à faire absorber au patient de l'urée marquée au ^{13}C (isotope stable non radio-actif). Le $^{13}\text{CO}_2$ qui résulte de l'hydrolyse de l'urée est détecté dans l'air expiré 30 min après l'ingestion. La détection du CO_2 se fait par spectrométrie infrarouge ou spectrométrie de masse. Le taux du $^{13}\text{CO}_2$ dégagé est comparé à celui obtenu juste avant l'ingestion [157, 158].

Le patient doit être à jeun, et absorber une solution d'acide citrique ou de jus d'orange avec l'urée marquée au ^{13}C principalement afin de retarder la vidange gastrique et allonger les temps de contact entre l'uréase bactérienne et l'urée ^{13}C [159].

L'innocuité de ce test permet de le répéter et donc de l'utiliser pour le dépistage et le suivi des sujets infectés après traitement. Praticué 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication, ce test a une sensibilité de 90% et constitue la technique non invasive de référence pour confirmer l'éradication. En cas de résultat positif, une nouvelle endoscopie devra être pratiquée, avec mise en culture de la biopsie et antibiogramme, afin d'instaurer un traitement adapté [157,158].

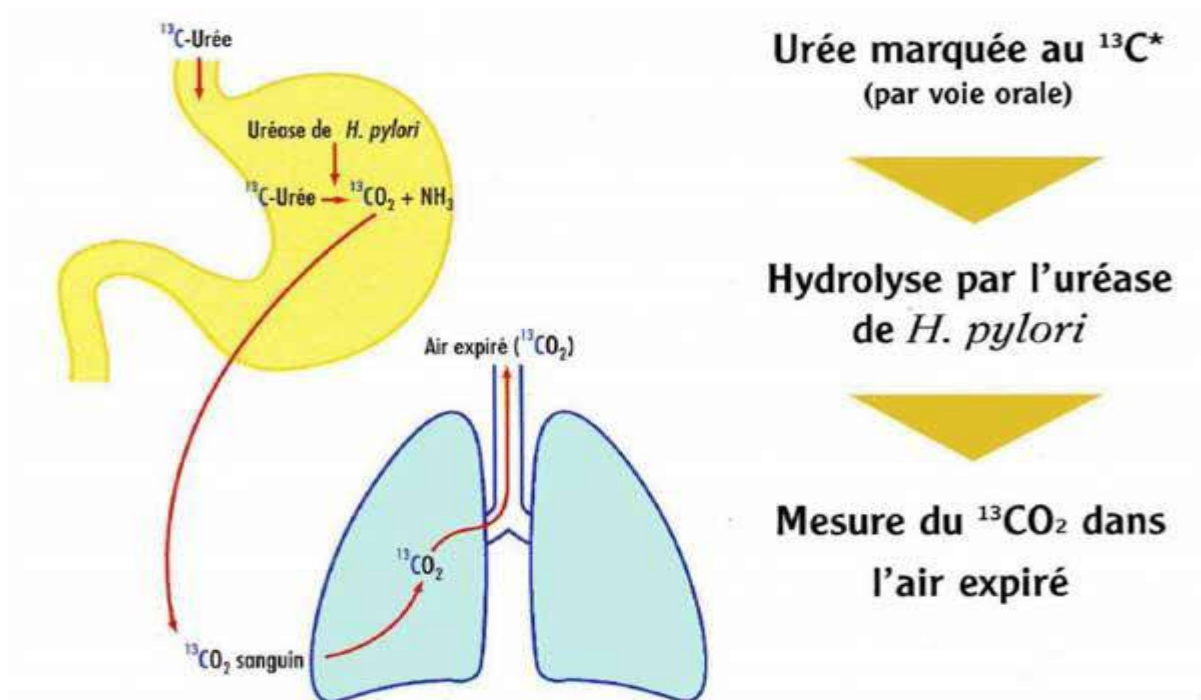


Figure 16: Test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C [15].

2.2.3. Détection antigénique dans les selles :

Cette technique est réalisée quand le test respiratoire n'est pas utilisable (gastrectomie partielle) et chez le jeune enfant (en raison de son caractère non invasif et sa facilité d'utilisation). Elle est recommandée pour le diagnostic et le contrôle de l'éradication d'*H.pylori*.

Le test consiste à détecter les antigènes d'*H.pylori* contenus directement dans les selles à l'aide de la méthode ELISA, avec un anticorps monoclonal dirigé directement contre *H.pylori*. Les échantillons doivent être conservés dans un environnement à 4°C [159,160].

Tableau II: Avantages et inconvénients des tests non invasifs [155].

	Performances	Avantages	Inconvénients
Sérologie	-Bonnes pour le diagnostic pré thérapeutique (sensibilité, spécificité >90% pour certains test Elisa). -Non adapté pour le contrôle d'éradication.	-Seul test à ne pas se négativer sous IPP ou Antibiotique. -Non influencé par la charge bactérienne. -Faible coût, large disponibilité, facile à réaliser. .	-Variabilité de performances de trouses.
Test respiratoire à l'urée marquée	-Bonnes pour le diagnostic pré thérapeutique et le contrôle d'éradication (sensibilité, spécificité >90%).	-Fiabilité de transport des échantillons d'air expiré en tubes bouchés. -Facile à réaliser. -Mesure objective du résultat, reproductibilité.	-Nécessité d'arrêt des Antibiotiques 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. -Nécessité d'être à jeun. -Sensibilité diminuée en cas d'ulcère hémorragique, de gastrite atrophique et de tumeurs gastriques.
Recherche d'antigènes dans les selles	-Bonnes pour le diagnostic pré thérapeutique et le contrôle d'éradication (sensibilité, spécificité >90% pour les tests Elisa monoclonaux).	-Test réalisable en laboratoire non spécialisé.	-Nécessité d'arrêt des Antibiotiques 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant. -Nécessité d'avoir un transit normal. -Nécessité de recueillir et manipuler des selles puis de conserver le prélèvement au frais jusqu'à son analyse. -Sensibilité diminuée en cas d'ulcère hémorragique ,de gastrite atrophique et de tumeurs gastriques

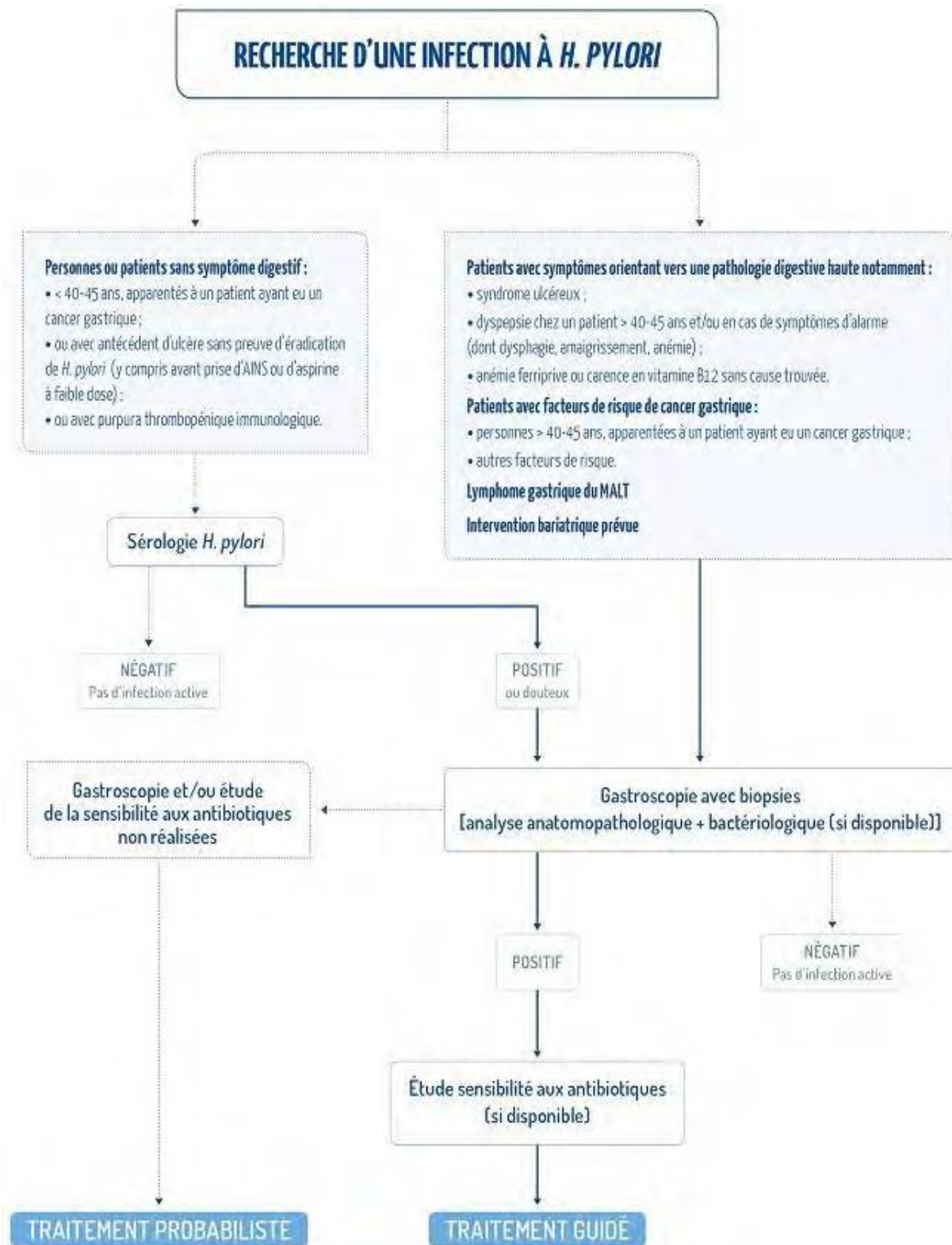


Figure 17: Conduite à tenir en cas de suspicion d'infection à *H. pylori* [155].

VI. TRAITEMENT D'ERADICATION D'*H.PYLORI* :

Il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication.

Le traitement doit être orienté dans la mesure du possible en fonction de la résistance aux antibiotiques. En 2017, la détermination de la sensibilité de la souche d'*H. pylori* aux antibiotiques repose sur la culture des biopsies gastriques avec un antibiogramme permettant d'évaluer la sensibilité à tous les antibiotiques et de guider ainsi leur choix [155].

Le traitement sera à défaut probabiliste en l'absence d'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques [155].

1. Traitement médicamenteux :

Tableau III: Molécules des traitements médicamenteux et leurs doses chez l'adulte avec fonction rénale normale [15].

Anti ulcéreux	Dose	Antibiotique	Dose
Esoméprazole	20mg	Amoxicilline	1g
Lanzoprazole	30 mg	Clarithromycine	500mg
Oméprazole	20mg	Métronidazole/Tinidazole	500mg
Pantoprasole	40mg	Lévofloxacine	500mg
Rabéprazole	20mg	Rifabutine	150mg
Ranitidine	300mg		

2. Schémas thérapeutiques :

2.1. Quadrithérapie concomitante :

Tableau IV: Plan de prise de la quadrithérapie concomitante [161].

	Durée: 14 jours	
	Matin	Soir
Antibiotiques	Amoxicilline 1 gr	Amoxicilline 1 gr
	Métronidazole 500 mg	Métronidazole 500 mg
	Clarithromycine 500 mg	Clarithromycine 500 mg
IPP	Esoméprazole 40 mg ou Rabéprazole 20 mg	Esoméprazole 40 mg ou Rabéprazole 20 mg

Cette thérapie est utilisée à la place de la trithérapie dans les zones où la résistance à la clarithromycine est supérieure à 20% et la quadrithérapie bismuthé n'est pas disponible. Elle s'est révélée plus efficace que les autres quadrithérapies non bismuthés et plus simple d'utilisation pour le patient [161,162].

2.2. Quadrithérapie hybride :

Elle consiste en l'administration d'IPP et d'amoxicilline pendant 7 jours suivis d'IPP, amoxicilline, clarithromycine et métronidazole pendant 7 jours. Certaines études démontrent une meilleure efficacité par rapport au traitement séquentiel de 10 jours avec de bons résultats en cas de résistance à la clarithromycine [163, 164].

2.3. Quadrithérapie bismuthée :

Elle associe la prise de gélules de Pylera® à de l'oméprazole 20 mg. Le Pylera® regroupe dans une seule et même gélule 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de tétracycline et de 125 mg métronidazole. 3 gélules doivent être prises 4 fois par jour. L'oméprazole 20 mg est pris une fois le matin et une fois le soir.

La durée du traitement est de 10 jours.

Tableau V: Posologie journalière du Pylera® et de l'oméprazole 20 mg [156].

Moment de la prise	Nombre de gélules de Pylera® par prise	Nombre de gélules d'oméprazole 20 mg par prise
Après le petit déjeuner	3	1
Après le déjeuner	3	0
Après le dîner	3	1
Au coucher	3	0

3. Stratégie d'éradication recommandée selon HAS (Haute autorité de santé) :

3.1. Première ligne de traitement :

-Quadrithérapie concomitante de 14 jours .Elle remplace le traitement Séquentiel en raison d'une meilleure efficacité, notamment sur les souches d' *H. pylori* résistantes à la clarithromycine.

OU

-Quadrithérapie avec bismuth de 10 jours, elle est à privilégier en cas de prise antérieure de macrolide ou d'allergie à l'amoxicilline.

En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de sensibilité à la clarithromycine, prescription d'une trithérapie associant un IPP, clarithromycine et métronidazole.

En cas d'allergie documentée à l'amoxicilline et de souche résistante à la clarithromycine, prescription d'une quadrithérapie « avec bismuth » [155].

3.2. Deuxième ligne de traitement :

Ne pas prescrire de nouveau la quadrithérapie utilisée en première ligne et vérifier l'observance.

-Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie concomitante en première ligne, prescription d'une quadrithérapie bismuthée

-Chez les patients ayant reçu une quadrithérapie avec bismuth en première ligne, prescription d'une quadrithérapie concomitante [155].

Après un second échec, il est indispensable de refaire une fibroscopie avec la réalisation d'un antibiogramme et d'une PCR.

3.3. Détermination de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques si échec de traitement de 1ère et 2ème ligne :

3.3.1. Antibiogramme :

L'antibiogramme consiste à tester la résistance acquise aux antibiotiques comme les nitro-imidazolés, les macrolides et les fluoroquinolones. Des disques de papier buvard seront imprégnés des antibiotiques à tester puis seront déposés sur une surface gélosée contenant une concentration suffisante de la souche à tester [165].

3.3.2. E-Test (epsilometer test):

L'E-Test détermine la concentration minimale inhibitrice (CMI) d'un antibiotique.

Il confirme une résistance spécifique comme les Béta- Lactamases à spectre élargi (BLSE), détecte des niveaux de résistance faible, ou encore confirmer le résultat de l'antibiogramme [166].

3.3.3. PCR :

La PCR permet de déterminer les mutations bactériennes pour la lévofloxacine et la clarithromycine , orientant l'antibiothérapie à utiliser par la suite. Elle consiste à extraire l'ADN bactérien et à détecter *H. Pylori*.

Cette technique apporte une réponse sur les résistances dans un délai de 24h à partir des biopsies gastriques [15].

3.4. Troisième ligne de traitement :

Après 2 traitements, 9 à 10% des sujets sont encore infectés. Si échec de traitement de 2ème ligne, il faut éviter de prescrire les antibiotiques utilisés en 1ère et de 2ème ligne.

Le traitement de 3^{ème} ligne sera obligatoirement un traitement guidé en fonction des résultats de la PCR et/ou l'antibiogramme [114-167].

3.4.1. En cas de souche quinolone-sensible et macrolide résistante :

Tableau VI: Plan de prise traitement de 3ème ligne si souche Quinolone sensible [15].

	Dose :	Durée
Ipp	Double dose par jour en 2 prises	10 jours
Amoxicilline	1g Matin et soir	
Levofloxacin	500 mg Matin et soir	

En cas de souche Macrolide - sensible :

Tableau VII: Plan de prise traitement de 3ème ligne si souche macrolide-sensible [15].

	Dose	Durée
Ipp	Double dose par jour en 2 prises	10 jours
Amoxicilline	1g Matin et soir	
Clarithromycine	500 mg Matin et soir	

En cas de souche Quinolone-résistante :

Si la souche est quinolone-résistante, la lévofloxacin peut être remplacée par de la rifabutine 150 mg, 2 fois par jour. En raison de son coût important et de ses effets indésirables, la rifabutine devrait être réservée aux indications formelles d'éradication (ulcères, lymphomes ou facteurs de risques de cancer gastrique) après au moins deux échecs de traitement et sur la base des résultats d'un antibiogramme.

Tableau VIII: Plan de prise traitement si souche quinolone résistante [156].

	Dose	Durée
Ipp	Double dose par jour en 2 prises	10 jours
Amoxicilline	1g matin et soir	
Rifabutine	150mg matin et soir	

4. Contrôle de l'éradication d '*H. Pylori* :

Il doit être réalisé systématiquement après chaque ligne de traitement.

Le test respiratoire à l'urée marquée est une méthode performante pour évaluer l'efficacité de l'éradication à condition d'être réalisé au moins 2 semaines après l'arrêt des IPP et 4 semaines après l'arrêt des antibiotiques.

La recherche d'antigène fécal est une alternative au test respiratoire [155].

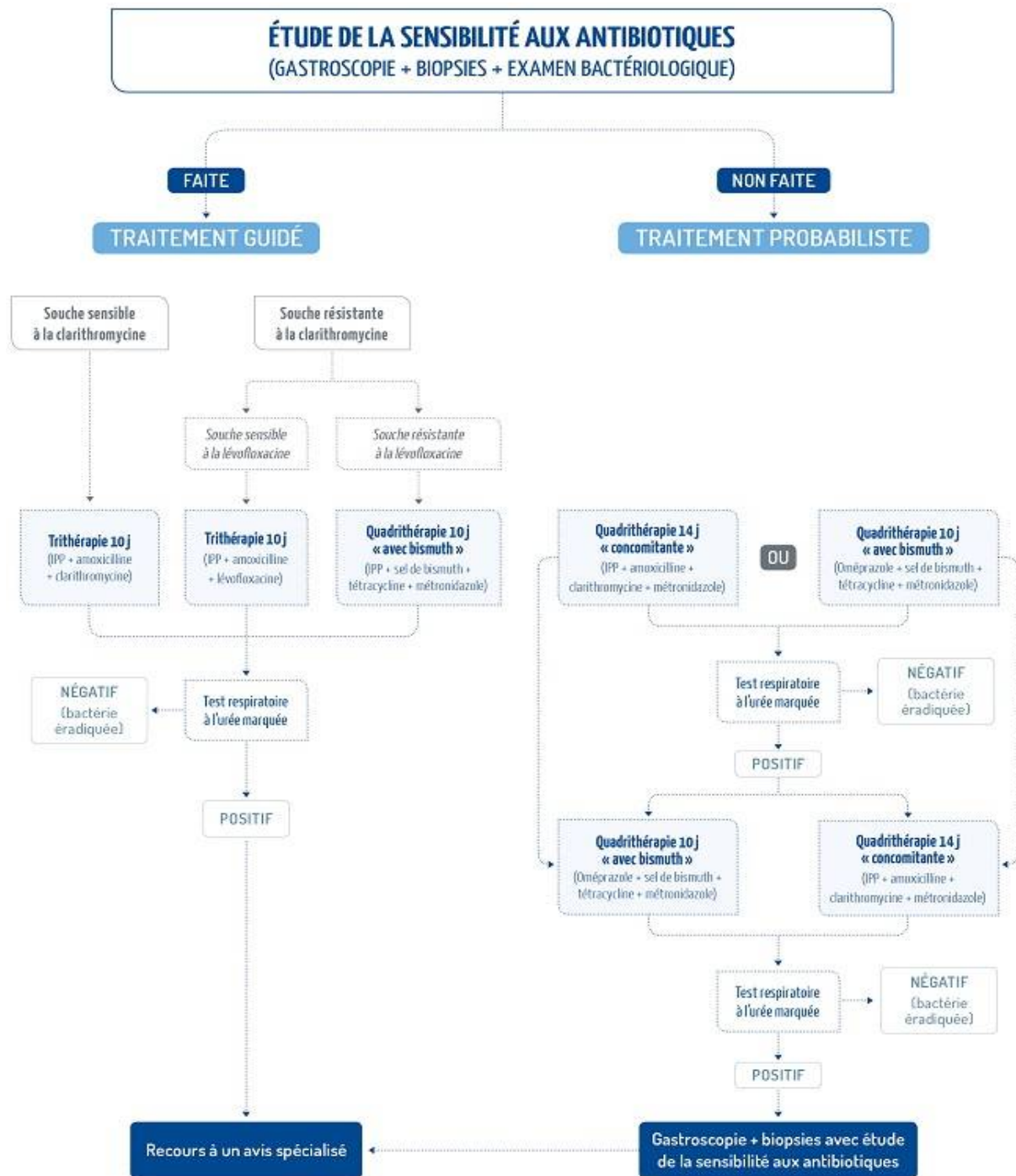
L'examen histologique sera l'examen de contrôle privilégié en cas d'ulcère gastrique, de lésions néoplasiques et de LGM.

Il est important d'effectuer systématiquement un contrôle d'éradication après le 1^{er} traitement ; celui-ci doit être explicité au patient avant le traitement de 1^{ère} ligne [168].

5. Causes d'échec du traitement d'éradication :

Les deux facteurs d'échec de l'éradication sont l'antibiorésistance et la mauvaise observance.

L'OMS apporte aujourd'hui que la résistance aux antibiotiques est une menace grave pour la santé publique [169].



* Cet algorithme ne s'applique pas à la femme enceinte ou allaitante.

Figure 18: Algorithme de traitement en cas d'infection à *H. pylori* [155].



**DEUXIEME PARTIE :
LYMPHOME GASTRIQUE
DU MALT**

I. DEFINITION :

Le LGM est un lymphome non hodgkiniens extra-ganglionnaire, caractérisé par l'infiltration de la muqueuse de l'estomac par des petits lymphocytes B monoclonaux, dits centrocyte-like, entraînant une destruction de l'épithélium glandulaire à l'origine de la formation de lésions lympho épithéliales (LLE) [6].

La maladie est souvent indolente, peu symptomatique et peut rester localisée pendant une période prolongée.

L'association entre l'infection à *H. pylori* et le développement du lymphome est maintenant bien établie [170].

II. RAPPEL :

1. Anatomie de l'estomac :

L'estomac est un réservoir en forme de J situé sous le diaphragme entre l'œsophage et l'intestin grêle, c'est l'organe essentiel de la loge sous phrénique gauche, étendu entre deux points fixes, le cardia, zone de jonction avec l'œsophage, et le pylore, zone de jonction avec le duodénum. Il mesure 15cm de long. Il est formé de haut en bas: le fundus : zone qui présente la poche à air gastrique, le corps : se situe au centre et l'antra qui se continue par le pylore [171].

1.1. Configuration externe :

L'estomac a deux faces, postérieure et antérieure, et deux courbures, les grande et petite courbures [172].

1.2. Configuration interne :

La paroi de l'estomac est épaisse de 5 mm. Elle comporte de dedans en dehors une muqueuse glandulaire rosée, une sous-muqueuse, une musculature oblique interne, circulaire moyenne et longitudinale externe.

L'ensemble est recouvert d'une séreuse (péritoine viscéral) [172].

1.3. Rapports :

- La face postérieure est en rapport de haut en bas avec : La surrénale gauche,

Le rein, Le pancréas, les vaisseaux spléniques.

-La face antérieure est située en arrière des 5ème, 6ème 8ème côtes, du diaphragme, du lobe hépatique gauche.

-La grande courbure est en rapport avec la rate et l'angle colique gauche.

-La petite courbure donne insertion au petit épiploon qui la relie au pédicule hépatique. La région cœliaque, en arrière du petit épiploon, comprend, l'aorte abdominale, le tronc cœliaque et ses branches, des ganglions lymphatiques [173].

1.4. Vascularisation de l'estomac :

Le cercle de la grande courbure est constitué par l'anastomose des artères gastroépiploïques droite et gauche.

Le cercle de la petite courbure est constitué par l'anastomose entre l'artère coronaire stomacique et l'artère pylorique [173].

1.5. Lymphatiques – innervation :

Les nerfs de l'estomac proviennent des deux nerfs pneumogastriques (système parasympathique et X paire crânienne) et du nerf grand sympathique, entre lesquels existent des anastomoses [172].

Les lymphatiques : 3 groupes ganglionnaires

* **Groupe de la coronaire stomacique** : Il draine les 2/3 internes de la portion verticale et le segment adjacent de l'horizontale.

* **Groupe de l'artère splénique** : Il draine la portion verticale en dehors du territoire de l'artère coronaire et jusqu'à la partie moyenne de la grande courbure.

***Groupe de l'artère hépatique** : Il draine la partie de l'estomac à droite des territoires splénique et coronaire.

L'ensemble confluent vers les ganglions coeliaques, les ganglions rétro-pyloriques , expliquant la propagation des cancers et justifie une exérèse large.

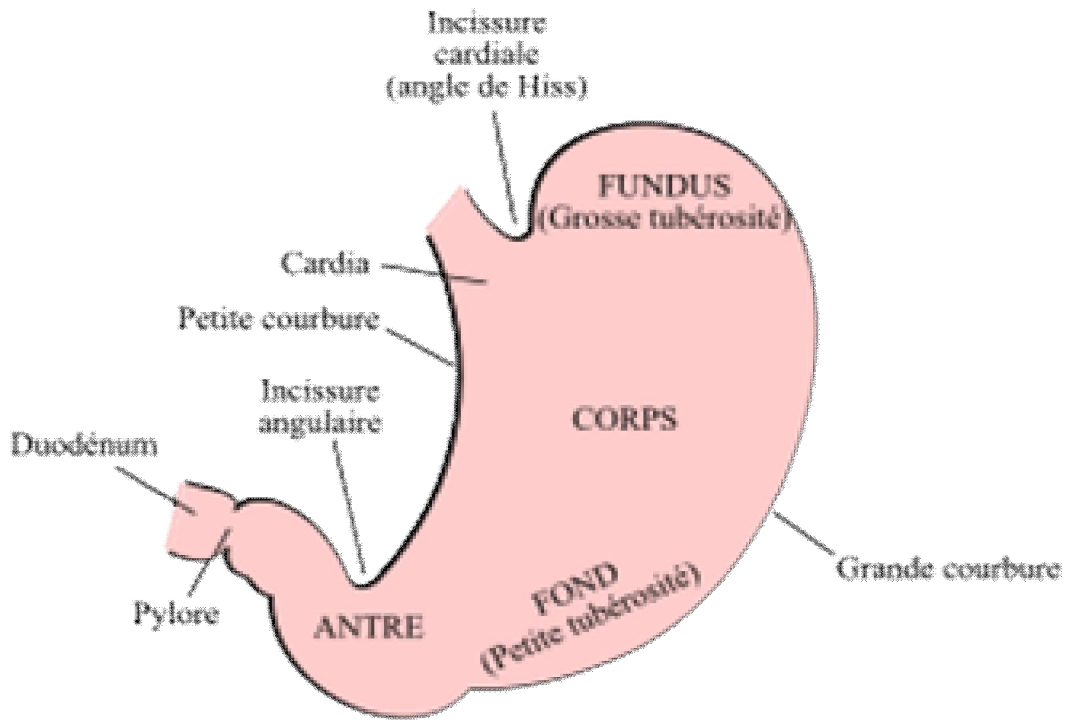


Figure 19: Configuration externe de l'estomac [174].

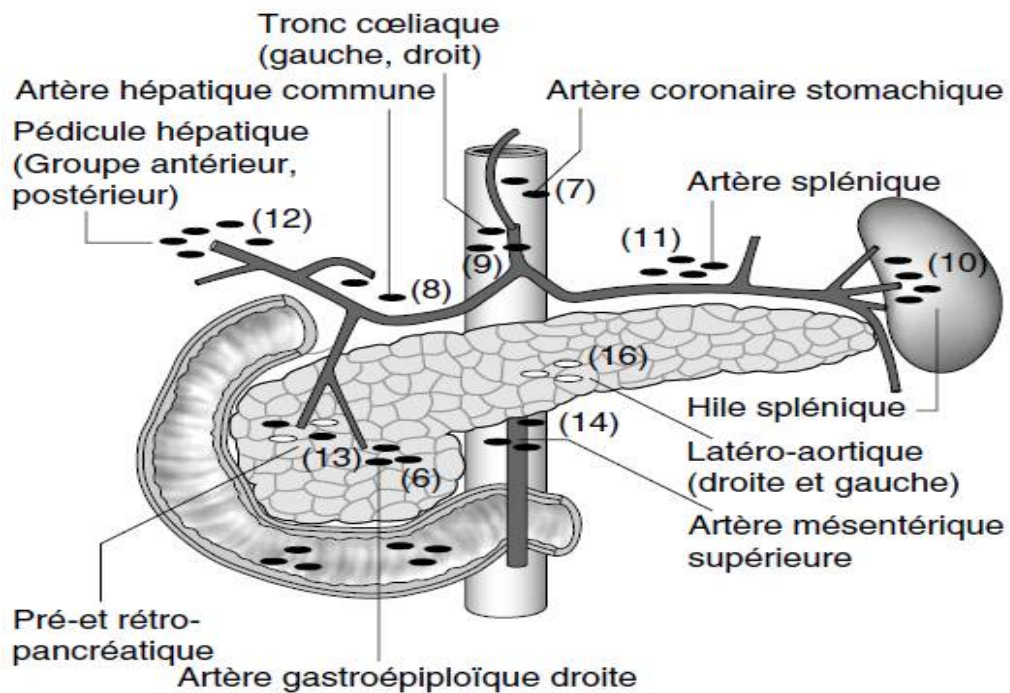


Figure 20: Lymphatiques de l'estomac [175].

2. Histologie du tissu lymphoïde :

2.1. Histologie du MALT :

À l'état normal, le tube digestif contient du tissu lymphoïde : sous forme de follicules lymphoïdes regroupés parfois en plaques de Peyer, et de cellules isolées dans la partie profonde de la muqueuse et dans la sous muqueuse de l'intestin grêle, du colon, du rectum et de l'appendice.

Ce tissu lymphoïde présente une organisation différente de celle retrouvée dans les ganglions ou dans la rate. Il appartient au groupe des MALT.

Le MALT comporte quatre compartiments:

2.1.1. Follicules lymphoïdes et Plaques de peyer:

Les plaques de Peyer sont des amas ovalaires de tissu lymphoïde, prédominant dans l'iléon.

Chaque plaque de Peyer comporte des follicules lymphoïdes, au moins 5, entourés d'une zone marginale surmontée par l'épithélium du dôme.

+ **Follicule lymphoïde** constitué par :

- Une couronne de cellules centrocytiques (des petites cellules clivées monomorphes) ou cellules du manteau.
- Un centre germinatif : zone de prolifération des cellules B : Centrocytes et centroblastes (des grandes cellules à noyaux volumineux, clivés ou non clivés, avec des petits nucléoles accolés à la membrane nucléaire).

+ **Zone marginale** faite de cellules centrocyte-like (lymphocytes de taille plus grande au noyau souvent clivé).

+ **Epithélium du dôme** : présente des cellules M ("Multi-fenestrated") : cellules riches en invaginations au niveau du pôle basal au niveau desquelles viennent se loger les lymphocytes ; et des cellules dendritiques équivalentes des cellules présentatrices des antigènes, réalisant une structure lymphoépithéliale, caractéristique du MALT [176-177].

2.1.2. Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion :

La lamina propria héberge une population hétérogène de plasmocytes qui sécrètent des IgA de façon prédominante, de lymphocytes B et T, de macrophages et de cellules présentatrices d'antigènes.

2.1.3. Lymphocytes T intra épithéliaux :

La population lymphocytaire T intraépithéliale est diffuse dans tout le tube digestif. Elle est constituée de lymphocytes T cytotoxiques (CD3+, CD8+, CD103+) et associés à un petit nombre d'autres cellules de phénotypes différents.

2.1.4. Ganglions méésentériques :

Les ganglions méésentériques sont à l'interface du MALT et du système immunitaire périphérique, avec souvent des follicules inactifs et petits, parfois une zone marginale proéminente et des zones T peu développées [176 ,177].

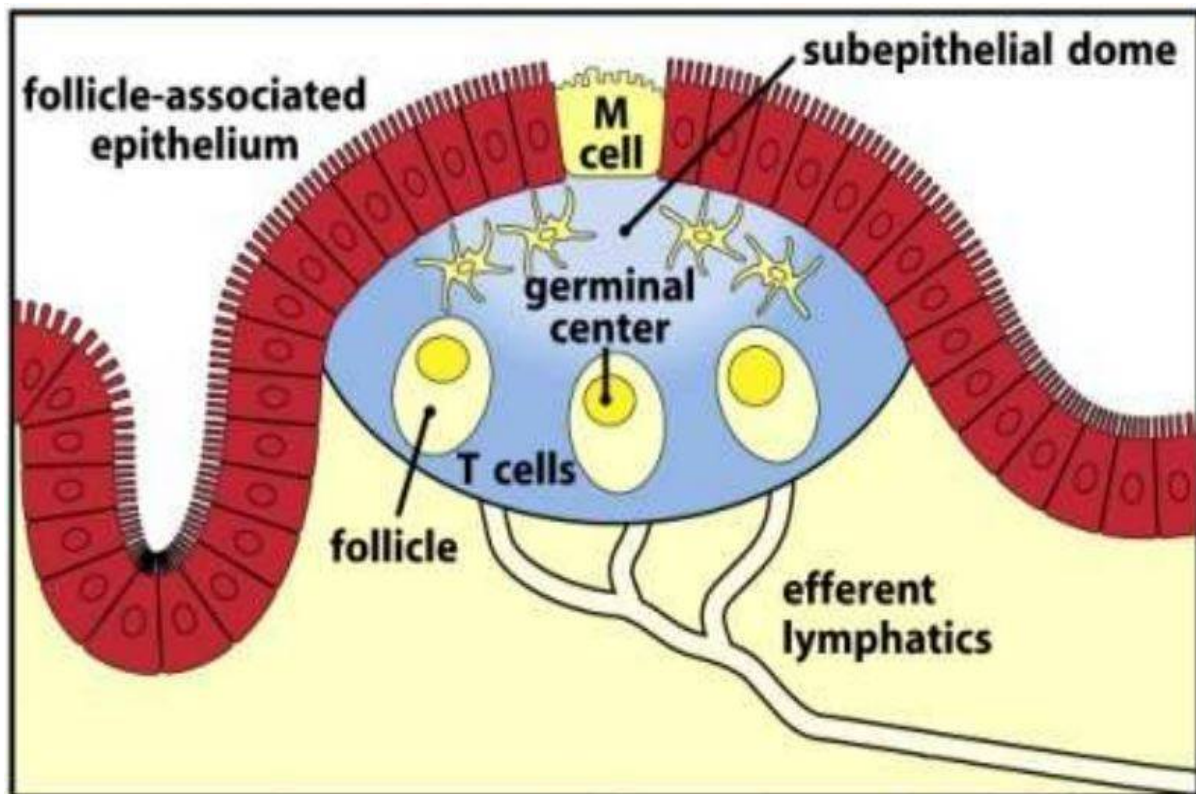


Figure 21: Tissu lymphoïde annexé aux muqueuses [178]

3. Physiologie du tissu lymphoïde:

Le tissu lymphoïde assure deux fonctions principales : la défense de l'organisme et la lymphopoïèse. Les cellules lymphoïdes comprennent les différentes populations lymphocytaires, et les cellules apparentées.

On distingue :

+ Lymphocytes B :

Ils colonisent les ganglions et la rate au niveau des territoires bien déterminés en particulier les centres germinatifs. Ces lymphocytes se différencient en plasmocytes, suite à une stimulation antigénique, et produisent des Ig assurant ainsi l'immunité à médiation humorale [179].

+ Lymphocytes T :

Ils répondent à une stimulation antigénique par la formation d'un clone cellulaire de petits lymphocytes pouvant participer à la réaction immunitaire locale ou passer dans le sang pour devenir des cellules mémoires assurant ainsi l'immunité à médiation cellulaire [179].

- Modifications morphologiques de lymphocyte B secondaires à une stimulation antigénique :

Après stimulation antigénique, certaines cellules naïves vont se différencier en centroblastes, d'autres lymphocytes ne participant pas à la réaction immunologique se placent en périphérie, et forment la zone du manteau et ainsi se forment les follicules secondaires avec un centre germinatif, qui est la source de nombreux types de lymphomes.

Le lymphocyte prolifère dans la zone sombre du centre germinatif en centroblastes, ces derniers perdent leurs Ig de surface.

Les centroblastes se différencient en cellules à noyaux encochés : Les centrocytes qui migrent dans la zone claire. Les centrocytes expriment de nouveau les Ig de surface (le plus souvent IgG), ils se différencient en lymphocytes B mémoires puis quittent le centre germinatif pour constituer un pool au niveau de la zone marginale où ils deviennent des plasmablastes qui terminent leurs différenciation en plasmocytes au niveau de la moelle osseuse.

La différenciation vers la lignée plasmocytaire se caractérise par l'apparition d'Ig cytoplasmique, l'acquisition de nouveaux antigènes(CD38) et la perte de la plupart des antigènes B (CD19, CD20, CD22) [180].

III.EPIDEMIOLOGIE :

Le lymphome gastrique primitif représente 3 % de toutes les tumeurs gastriques et 50 % des lymphomes digestifs.

Le LGM représente 40 à 50% des lymphomes gastriques primaires, 20-40% des lymphomes extraganglionnaires, 4-9% de tous les lymphomes malins, et 1-6% de toutes les tumeurs malignes gastriques, restant une maladie rare [181].

Les lymphomes non hodgkiniens ont suscité un intérêt grandissant ces dernières années, en raison, d'une part, d'une meilleure connaissance de la cellule lymphoïde à l'origine de cette tumeur et, d'autre part, de l'amélioration de la prise en charge des malades. Ceci s'applique en particulier aux lymphomes malins non hodgkiniens digestifs qui prennent leur origine au niveau du MALT.

1. Au niveau mondial :

-L'incidence de cette pathologie est faible, en Europe elle est estimée entre 0,2 et 0,8 personnes pour 100 000 personnes, l'âge médian de diagnostic est de 60 ans et le sexe ratio est en faveur de l'homme (1,27 pour 1) [182].

- Une étude épidémiologique menée en Allemagne a permis de détecter 94 cas pour une population totale de 3,5 millions d'habitants sur une période de 3 ans, et d'estimer l'incidence à 0,7-0,8 pour 100 000 avec un âge moyen de 62,1 ans et un ratio légèrement en faveur du sexe masculin [182]. Cette incidence semble être comparable à celle des autres pays européens à l'exception de l'Angleterre où les taux sont plus bas (0,2 pour 100 000). [183]

- En Tunisie, une étude rétrospective ayant colligé tous les patients présentant un LGM sur une période de 7 ans (2010–2017) a conclu que, parmi 51 patients ayant un lymphome gastrique primitif, 21 patients présentaient un LGM.

La clinique était dominée par les épigastralgies [184].

2. Au Maroc :

Une étude rétrospective réalisée sur des cas de lymphomes non hodgkiniens gastriques au niveau de Service de gastro-entérologie du Centre Hospitalier Universitaire(CHU) Hassan II Fès durant la période du janvier 2009 jusqu'au mai 2015 a montré :

-Prédominance masculine avec un sex-ratio de 2,57.

-Atteinte préférentielle des personnes âgées de plus de 40 ans, l'âge moyen des patients hospitalisés était de 45.9 ans [185].

Une autre étude rétrospective réalisée sur des cas enregistrés atteints de lymphome non Hodgkinien gastrique au niveau de service d'hépto- Gastro-entérologie au CHU de Rabat durant la période 2000 à 2010 fait état :

- D'une prédominance masculine avec un sex-ratio de 1,2, ainsi que d'une atteinte préférentielle des personnes âgées de plus de 40 ans, l'âge moyen des patients hospitalisés était de 56 ans. La majorité des patients avaient un niveau socio-économique très faible.

- Les signes cliniques les plus observés étaient : altération de l'état général (17%), fièvre (12 %) anémie (10 %), et épigastralgie (8%) [186].

IV. ETIOPATHOGENIE :

L'étiologie des lymphomes gastriques est inconnue, de nombreux facteurs prédisposant ont été incriminés. Mais ces dernières années c'est surtout *H. pylori* qui a été impliqué dans la pathogénie du lymphome gastrique.

1. Infection chronique par *H. pylori* :

Les liens entre *H.pylori* et le LGM ont été établis sur des arguments d'ordre épidémiologiques, anatomopathologiques et thérapeutiques.

Une partie spécifique sur le lien physiopathologique sera développée dans le troisième chapitre.

2. Anomalies moléculaires associées :

Des translocations chromosomiques peuvent apparaître induisant une lymphoprolifération indépendante de la stimulation antigénique exercée par *H. pylori* et donc ne régressant plus après antibiothérapie [187].

Les anomalies cytogénétiques les plus souvent retrouvées dans le LGM sont des translocations entraînant l'activation du facteur de transcription nucléaire NF-κB. Ce facteur de transcription est impliqué dans l'inflammation mais aussi dans la survie, la différenciation et la prolifération cellulaire.

Aucune des translocations n'est cependant suffisante pour induire à elle seule un LGM, suggérant le rôle d'autres facteurs associés, dont les facteurs immuns, génétiques et environnementaux [188].

2.1. Translocation t (1 ; 14)(p22 ; q32) :

La translocation t(1 ; 14) est retrouvée dans environ 5 % des LGM. Elle entraîne la surexpression de la protéine Bcl-10 (B-cell lymphoma-10) dont le gène est placé sous le contrôle du promoteur du gène des chaînes lourdes des Ig.

Cette translocation est rare mais spécifique de cette entité de lymphome B.

Dans les cellules lymphomateuses, le gène bcl-10 est surexprimé mais il est également muté.

Cette mutation entraînant la synthèse d'une protéine tronquée capable d'activer NF-κB et la prolifération cellulaire mais sa surexpression n'induit plus la mort apoptotique [189].

2.2. Translocation t (11 ; 18) :

La translocation t (11;18)(q21;q21) est spécifique des lymphomes du MALT et constitue souvent la seule anomalie cytogénétique de ces tumeurs. Elle est détectée dans environ 30 % des cas de LGM par des techniques de FISH (Fluorescence d'hybridation in situ) et/ou de RT-PCR (Reverse Transcription PCR). Elle fait intervenir deux gènes : MLT1 (MALT lymphoma associated translocation-1) et API2 (Probable apoptosis inhibitor 2).

Cette translocation produirait une fusion MLT1- IAP2 qui aurait la capacité d'activer NF-kB d'où la protection des cellules contre l'apoptose [190].

Elle est associée aux stades plus évolués en particulier aux tumeurs ayant commencé à envahir la sous muqueuse ainsi qu'à une absence de régression du lymphome sous traitement d'éradication d' *H. pylori* au stade EI comme au stade EII [191,192].

Cette translocation doit donc être recherchée car sa détection apporte une valeur prédictive quand à l'efficacité du traitement d'éradication.

2.3. Autres altérations génétiques dans les LGM :

La protéine p53, impliquée dans le maintien de l'intégrité du génome, est partiellement inactivée dans 28% des cas [194].

Des anomalies génétiques surnuméraires au niveau des chromosomes 3, 8 et 12 ont également été décrites. La trisomie 3 est notamment présente dans 30% des LGM mais son importance fonctionnelle dans la progression de la pathologie est mal établie [194].

3. Virus :

L'hépatite chronique à *virus C* peut se compliquer de cryoglobulinémie et de lymphomes B de faible malignité. Une association avec des lymphomes primitifs du foie a également été suggérée [195].

4. *H. Heilmannii* :

Pour certains LGM une autre espèce du genre *Helicobacter* a été incriminée :

H. heilmannii [196].

V .DIAGNOSTIC :

1. Diagnostic positif :

1.1. Diagnostic clinique :

Le LGM n'a pas de présentation clinique spécifique.

1.1.1. Terrain :

Un antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal est très fréquent.

1.1.2. Signes fonctionnels :

- Douleurs abdominales diffuses ou épigastriques pseudo-ulcéreuses ou atypiques (près de 90 % des cas) [197].

- Troubles dyspeptiques, des vomissements.

-Troubles de transit : il s'agit surtout de constipation, plus rarement de diarrhées.

-Hémorragie digestive, sous forme, d'hématémèse, de méléna ou de rectorragies (Moins de 5 % des cas) [197].

-Anémie microcytaire hypochrome [197].

-Signes généraux sont absents le plus souvent, se limitant à un amaigrissement modéré n'incitant pas a priori à évoquer une pathologie maligne.

La présence de signes généraux plus importants notamment de fièvre et ou de sueurs, est en revanche évocatrice d'un lymphome B à grandes cellules [198].

1.1.3. Signes physiques :

L'examen clinique est le plus souvent pauvre mais doit s'attacher à rechercher une masse épigastrique, des signes de retentissement d'une hémorragie digestive (syndrome anémique).

- Une sensibilité abdominale est retrouvée dans 35% des cas selon Dworkin [197].

- La palpation d'une masse abdominale est inhabituelle [199].

1.1.4. Complications :

Le LGM peut être découvert à l'occasion d'une perforation gastrique ou d'hémorragies [200].

1.2. Diagnostic paraclinique :

Le LGM évolue très progressivement et reste longtemps localisé dans l'estomac.

Compte-tenu du peu de spécificité de la présentation clinique, le diagnostic est réalisé par l'analyse de biopsies gastriques réalisées par endoscopie.

1.2.1. Fibroscopie oesogastroduodénale (FOGD) :

L'aspect endoscopique est peu spécifique et peut prendre des aspects lésionnels très différents selon la taille, le siège et le degré d'infiltration du lymphome, d'où un polymorphisme qui rend difficile toute description schématique.

On peut distinguer trois types principaux :

-Forme ulcérée (45 % des cas) :

Elle est faite d'une ou de plusieurs ulcérations, plus ou moins creusantes, de taille variable, peut aller de l'ulcère unique, pouvant faire penser à un ulcère bénin, jusqu'à la vaste ulcération faisant craindre une lésion de haut grade [201].

-Gastrite à gros plis (pseudolinite) :

Les plis gastriques sont épaissis, rigides et s'effaçant peu ou pas lors de l'insufflation. La muqueuse est souvent altérée en surface, siège de petites ulcérations. Dans certains cas la muqueuse peut rester tout à fait normale, pouvant faire méconnaître l'étendue des lésions dont l'extension se fait en sous-muqueux [202].

-Forme « pseudogastritique » :

Inflammation muqueuse avec des lésions purpuriques ou érythémateuses multiples, alternant avec des plages blanchâtres, « dépolies ». Ces lésions sont les plus trompeuses car elles peuvent être modérées et superficielles sans ulcérations ni infiltration. Le risque serait donc de les méconnaître si on ne réalise pas des biopsies assez nombreuses [202].

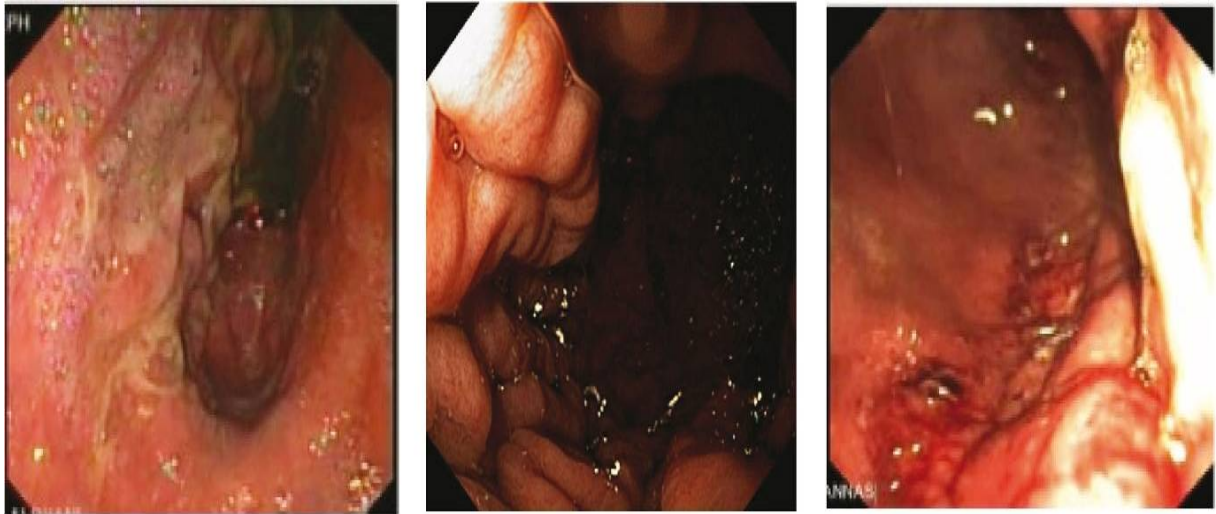


Figure 22: Aspect endoscopique : les trois formes principales :

1. Pseudogastritique , 2. Pseudolinite, 3. Pseudo tumorale [202].



Figure 23: Fibroscopie gastrique : espace inter plis augmenté, plis gastriques remaniés infiltrés, ulcération blanchâtre centrale [201].

1.2.2. Etude histologique de la biopsie :

Les biopsies doivent concerner la totalité de l'estomac avec une procédure de mapping qui consiste à prélever également des sites d'apparence macroscopique normale.

Il est recommandé de réaliser au moins 10 biopsies des lésions endoscopiquement visibles [203]. Les biopsies doivent être fixées dans le formol 10% puis incluses en paraffine afin de permettre une analyse morphologique de bonne qualité, ainsi que des études immunohistochimiques indispensables, voire de biologie moléculaire [204].

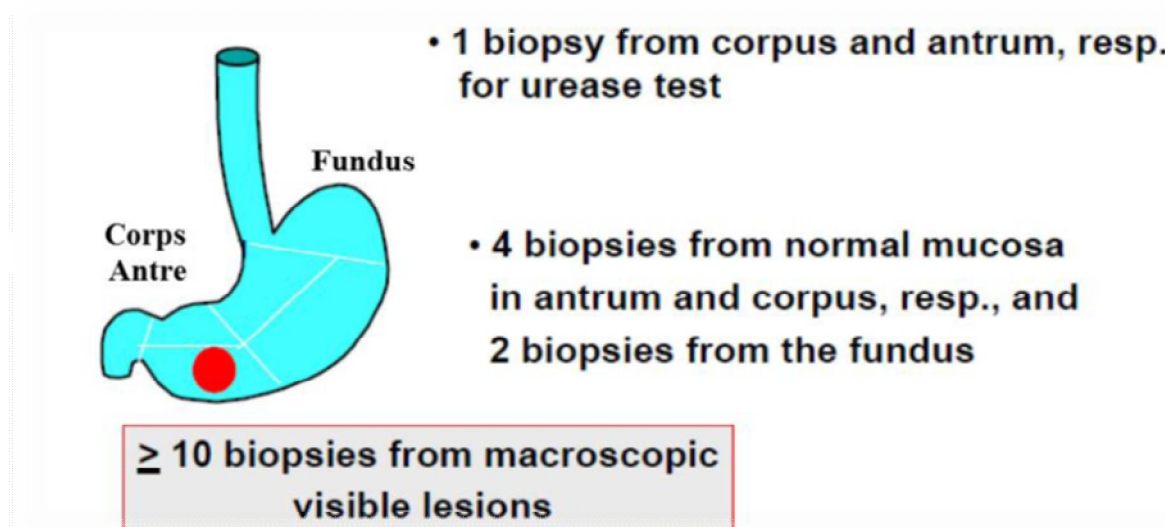


Figure 24: Mapping gastrique [205].

Le diagnostic histologique est souvent difficile, nécessitant l'avis de pathologistes experts avec, comme diagnostics différentiels, la simple gastrite chronique à *H. pylori*, les autres lymphomes à petites cellules B (lymphome folliculaire, lymphome du manteau et leucémie lymphoïde chronique) et le lymphome diffus à grandes cellules B, de haut grade de malignité [206].

Les caractères histologiques sont stéréotypés, associant :

- Infiltration du chorion par des cellules lymphoïdes de petite taille.
- LLE

- Hyperplasie lymphoïde folliculaire.
- La muqueuse contient une population cellulaire lymphoïde, faite de cellules de petite ou de moyenne taille, les plus caractéristiques prenant l'aspect de centrocytes et appelées « centrocyte-like ».
- Les plasmocytes, souvent présents dans la zone superficielle du chorion, sont le plus souvent réactionnels, exprimant la même chaîne légère d'Ig que la prolifération lymphoïde à petites cellules, traduisant dans ce cas la différenciation plasmocytaire de la prolifération tumorale [207].
- La spécificité morphologique de ce lymphome est la présence constante de LLE définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes de la prolifération.
- Enfin des cellules blastiques à type de centroblastes ou d'immunoblastes sont souvent présentes en petit nombre [207].



Figure 25: Lymphome de la zone marginale du MALT : les cellules dites centrocytes-like infiltrent l'épithélium des glandes pour former des LLE [208].

Les changements histologiques observés ont été décrits par Wotherspoon et al.

Tableau IX: Score de Wotherspoon décrivant les critères histologiques de diagnostic de LGM [14].

Grade	Diagnostic	Aspect histologique
0	Normal	-Plasmocytes disséminés dans la lamina propria. -Absence de follicules lymphoïdes.
1	Gastrite chronique active	-Petits amas de lymphocytes dans la lamina propria. -Absence de follicules lymphoïdes -Absence de LLE.
2	Gastrite chronique active avec hyperplasie folliculaire lymphoïde	-Follicules lymphoïdes importants entourés de cellules de la zone du manteau et de plasmocytes
3	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement réactif	-Follicules lymphoïdes entourés de lymphocytes d'allure centrocytique infiltrant de manière diffuse la lamina propria et occasionnellement l'épithélium.
4	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement lymphomateux	-Follicules lymphoïdes entourés de lymphocytes d'allure centrocytique infiltrant de manière diffuse la lamina propria et l'épithélium par petits groupes.
5	Lymphome B de bas grade de type MALT	- infiltrats denses et diffus de lymphocytes d'allure centrocytique dans la lamina propria avec des LLE importantes.

1.2.3. Immunohistochimie :

L'immunohistochimie est au mieux réalisée sur des biopsies congelées.

Elle démontre le phénotype B (CD20+, CD79a+) de la population tumorale, exprimant souvent une IgM (plus rarement IgA ou IgG).

L'absence d'expression de certains antigènes est utile au diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes à petites cellules B (IgD, CD5, CD10, CD23, cycline D1). De rares cas peuvent cependant être CD5+ [207].

Cette technique est de réalisation délicate, sa négativation ne permet pas d'exclure le diagnostic.

1.2.4. Diagnostic de l'infection à *H. pylori* :

La recherche d' *H. pylori* est systématique compte tenu de l'impact que son éradication peut avoir sur la tumeur.

- L'histologie par coloration de Giemsa ou crésyl violet voire par immunohistochimie avec l'anticorps anti-*H. pylori* .
- La culture avec antibiogramme, est recommandée après échec du traitement de première ligne, par un laboratoire de référence après envoi sur le milieu de transport Portagerm® en flacon isotherme à 4°C.
- La sérologie est systématique, surtout en l'absence d' *H. pylori* à l'histologie.
- Le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est utile pour affirmer l'éradication d' *H.pylori* , 4 à 6 semaines après la fin du traitement.

Le statut *H. pylori* positif est défini par une histologie positive et/ou une sérologie positive [209].

1.2.5. Cytogénétique et biologie moléculaire :

La [PCR] permet la mise en évidence rapide d'un réarrangement clonal du gène de la chaîne lourde des Ig.

Les anomalies cytogénétiques les plus fréquemment retrouvées dans ce type de lymphomes sont : la trisomie 3, et les translocations t (11;18) (q21;q21), plus rarement la t(1;14)(p22;q32) (5 %) ,et la t(14;18)(q32;q21).

La translocation t (11;18)(q21;q21) peut être mise en évidence par (FISH) sur tissu inclus en paraffine ou par (RT-PCR) sur tissu congelé [210].

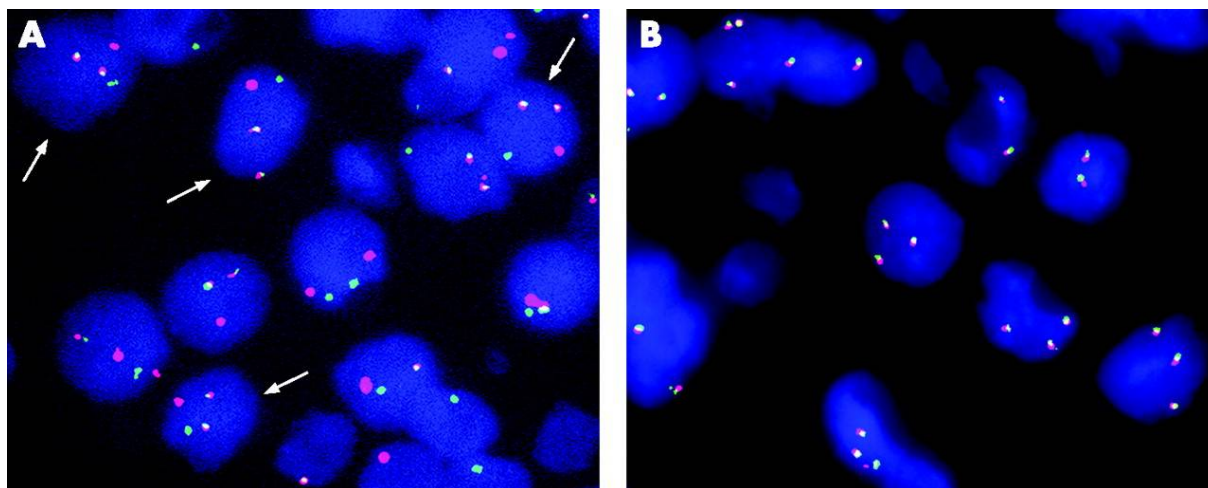


Figure 26: Modèles d'hybridation in situ de fluorescence (FISH) dans des cas de Translocation (11,18) (q21, q21) de LGM [211].

2. Diagnostic différentiel : [212].

Lymphome du manteau	Lymphome folliculaire	Lymphome de Burkitt
<ul style="list-style-type: none"> - Prolifération monotone de petites cellules aux noyaux clivés. - Absence de LLE. - Positivité du CD5 et de la cycline D1. -T (11;14). 	<ul style="list-style-type: none"> -Une architecture folliculaire. - Positivité du CD20, CD10, Bcl2 et du Bcl6 -T (14 ; 18). 	<ul style="list-style-type: none"> -Jeune âge des patients. -positivité des cellules avec CD10, Bcl6 - Négativité du Bcl2.

3. Bilan d'extension :

Dans 75 % des cas, la présentation initiale est localisée mais un bilan exhaustif reste nécessaire pour ne pas méconnaître une extension à distance asymptomatique, qui pourrait modifier la démarche thérapeutique.

Les atteintes extra-digestives associées au LGM les plus fréquentes sont les localisations médullaires et pulmonaires. Elles représentent environ 10% chacune de l'ensemble des patients [197].

3.1. Clinique :

- État général OMS.
- Signes généraux.
- Examen : aires ganglionnaires, foie, rate, examen ORL [209].

3.2. Biologie :

- Numération formule sanguine (NFS) avec frottis sanguin.
- Bilan hépatique et rénal complet.
- Lactate déshydrogénase (LDH) et de la b2-microglobuline sériques (une augmentation évoque une croissance rapide et / ou une masse tumorale importante).
- Electrophorèse des protéines sériques avec recherche d'une cryoglobulinémie (doit être systématique chez les patients porteurs des virus des hépatites B ou C).
- Sérologies pour les virus VIH, VHC et VHB [199].

3.3. Explorations endoscopiques :

3.3.1. Echo-endoscopie gastrique :

L'écho -endoscopie permet d'analyser l'extension pariétale et la présence d'adénopathies (sensibilité 100% et spécificité 70%) [213].

L'infiltration tumorale pariétale du LGM est visualisée par un épaississement de l'une ou de plusieurs couches de la paroi gastrique [206].

L'aspect caractéristique est un épaississement modéré hypoéchogène de la muqueuse ou la deuxième couche (C2), soit fusiforme soit nodulaire, avec une limite assez nette par rapport à la paroi gastrique normale.

Dans les formes infiltrantes, le processus lymphomateux peut atteindre toute la paroi digestive avec un épaississement pseudo-linitique. Dans ce cas, il est plus difficile de retrouver les différentes couches qui semblent fusionnées et il faudra rechercher à la périphérie de la lésion l'atteinte spécifique de la C2 qui est la signature du lymphome.

On peut ainsi réaliser une véritable cartographie des lésions afin d'évaluer l'extension en surface couplée avec l'endoscopie et le degré d'infiltration en profondeur qui est donc un critère de gravité.

Cet examen permet également de détecter les adénopathies périgastriques.

La présence d'adénopathies suspectes pourra nécessiter la réalisation d'une cytoponction échoguidée afin de confirmer la nature métastatique du ganglion [202].

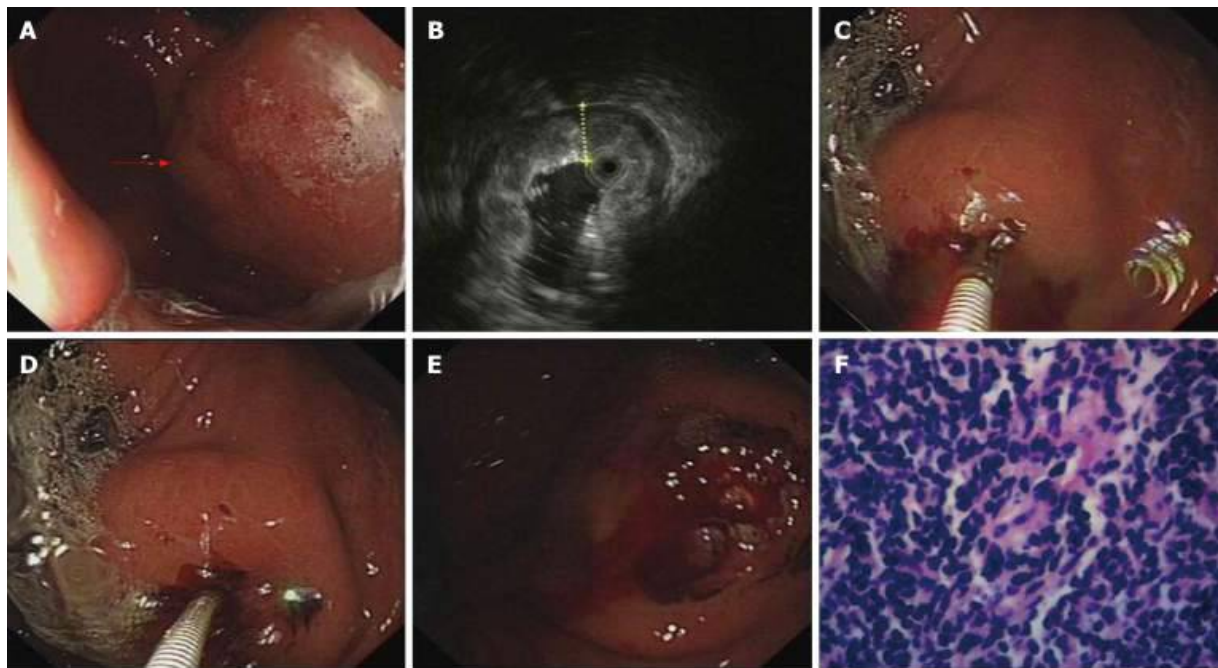


Figure 27: Biopsies guidées par l'écho-endoscopie [185].

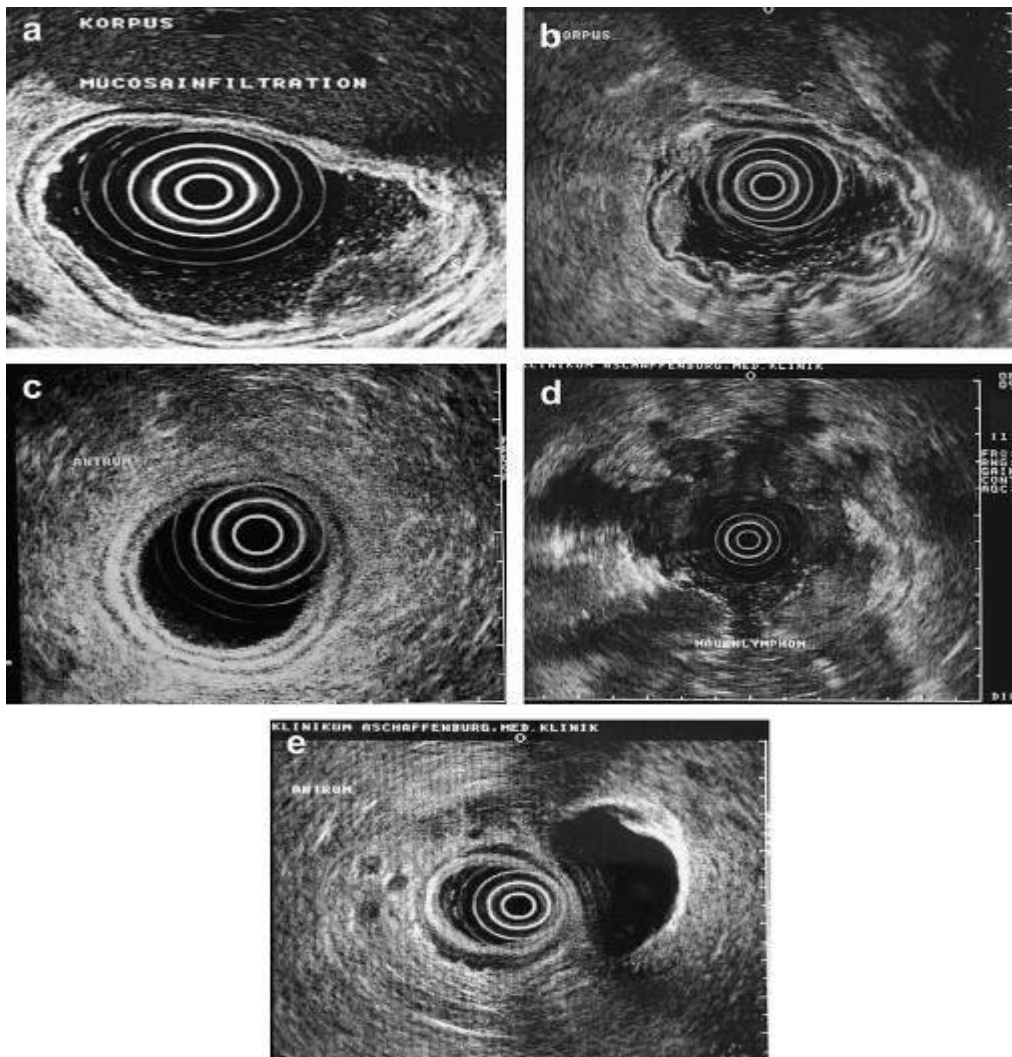


Figure 28: Aspect échocardiographique du LGM

- (a) Infiltration locale de la muqueuse (stage E11/T1m);
- (b) Et (c) : Epaissement de la paroi gastrique (E11/T1m)
- (d) : tumeur infiltrant toutes les couches de la paroi gastrique (Ei2/T4)
- (e) : adénopathies péri-gastriques (EII 1/N1) [213].

3.1.2. Coloscopie + Transit du grêle :

3.4. Autres explorations :

-Une biopsie ostéomédullaire à la recherche d'un envahissement et une imagerie par tomodensitométrie (TDM thoraco-abdomino-pelvienne) à la recherche des infiltrations massives de la paroi gastrique sont également recommandés.

-Le PET- scanner (Tomographie par émission de positons) n'est pas préconisé en routine [214], car ce lymphome, peu proliférant, a souvent une faible capacité de captation du glucose. Mais il sera à réaliser en cas de suspicion clinique de transformation (ou dans des formes très disséminées ou résistantes au traitement habituel) pour identifier une région avec une fixation de glucose plus élevée ou discordante en vue de guider une seconde biopsie.

Au terme de ce bilan, les lymphomes gastriques peuvent être classés en différents stades. Plusieurs classifications existent comme celle de Lugano utilisée depuis une vingtaine d'années [199] ou des plus récentes comme la classification modifiée d'Ann Arbor (Musshoff) [215].

Tableau X: Evaluation de l'extension selon la classification d'Ann-Arbor révisée par Musshoff [176].

Stade IE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif sans atteinte ganglionnaire.
Stade IIE	Atteinte d'un ou plusieurs sites du tube digestif et des ganglions régionaux sans atteinte extra abdominale. +IIE1 : Ganglions péri-gastriques adjacents + IIE2 : Ganglions péri-gastriques à distance
Stade III	Atteinte localisée du tube digestif associée à une atteinte ganglionnaire de part et d'autre du diaphragme.
Stade IV	Atteinte d'un ou plusieurs organes extra ganglionnaires, avec ou sans atteinte ganglionnaire associée.

V:PRINCIPES DE PRISE EN CHARGE :

Le traitement du LGM repose d'abord sur l'éradication d' *H. pylori* et en cas d'absence de régression ou de progression tumorale sur la radiothérapie ou Chimiothérapie [199].

1. Traitement éradicateur d'*H. pylori* :

Un traitement d'éradication d'*H. pylori* doit être entrepris pour tous les patients atteints de LGM, indépendamment du stade ou du statut *H.pylori*.

Une régression du LGM peut être observée après éradication de l'infection à *H. pylori* chez des patients à priori négatifs [216].

L'éradication d' *H. pylori* dans le LGM est identique à celle utilisée dans les autres pathologies induites par la bactérie et doit se conformer aux recommandations [3].

Comme nous l'avons détaillé précédemment, l'option optimale est de proposer un traitement guidé par une étude de sensibilité (antibiogramme) .Toutefois, si cette étude ne peut pas être faite , on peut proposer un traitement probabiliste.

En première ligne, on propose , soit la quadrithérapie concomittante (IPP + amoxicilline + métronidazole + clarithromycine) pendant 14 jours, soit la quadrithérapie contenant du bismuth (IPP +PYLERA ®) pendant 10 jours.

En deuxième ligne, on propose le traitement alternatif non utilisé en première ligne, alors que la troisième ligne doit obligatoirement guidée par l'antibiogramme [217].

L'efficacité de l'éradication doit être contrôlée par un test respiratoire à l'urée au moins 6 semaines après le traitement et 2 semaines après l'arrêt des IPP.

La première évaluation de la réponse tumorale au traitement d'éradication est effectuée à six mois de la fin du traitement .Elle consiste en une gastroscopie avec de multiples biopsies ainsi qu'une écho endoscopie afin de suivre la régression de l'épaississement pariétal et la disparition des adénopathies.

La réponse tumorale est appréciée endoscopiquement et histologiquement selon la classification du GELA (Groupe d'études des lymphomes de l'adulte) [218].

Tableau XI: Score histologique du GELA pour l'évaluation post thérapeutique des LGM.

CR : rémission complète, **PMRD** : maladie résiduelle minime probable **rRD** : maladie résiduelle répondante,
NC : pas de modifications **LP** : lamina propria, **MM** : muscularis mucosa , **SM** : sous muqueuse [219].

Score	Infiltrat lymphoïde	LLE	Stroma
CR	Absent ou plasmocytes dispersés et petits lymphocytes dans la LP	Absentes	Normal ou déperdition glandulaire et/ou fibrose
pMRD	Agrégats de lymphocytes ou nodules lymphoïdes dans la LP/MM et/ou SM	Absentes	Déperdition glandulaire et/ou fibrose
rRD	Dense, diffus ou nodulaire s'étendant autour des glandes dans la LP	Focales ou Absentes	Déperdition glandulaire focale et/ou fibrose
NC	Dense, diffus ou nodulaire	Présentes, peuvent être absentes	Sans changement

- Les deux premiers scores correspondent à une rémission histologique complète ne nécessitant pas de traitement adjuvant.

- le troisième score correspond à une réponse qualifiée de partielle mais qui nécessite une surveillance, car chez un nombre important de patients, la disparition du LGM est un processus continu qui peut durer plusieurs mois (6 à 12 mois, voire plus).

- Le quatrième score signifie l'échec du traitement et la persistance du lymphome [220].

- Après la fin du traitement, 2 contrôles négatifs de 1 à 3 mois d'intervalle permettent de conclure à une rémission [194].

- Il n'est pas licite de traiter à nouveau avant au moins 2 gastroscopies réalisées à 6 mois d'intervalle et affirmant soit l'échec, soit une réponse partielle sans modification [197].

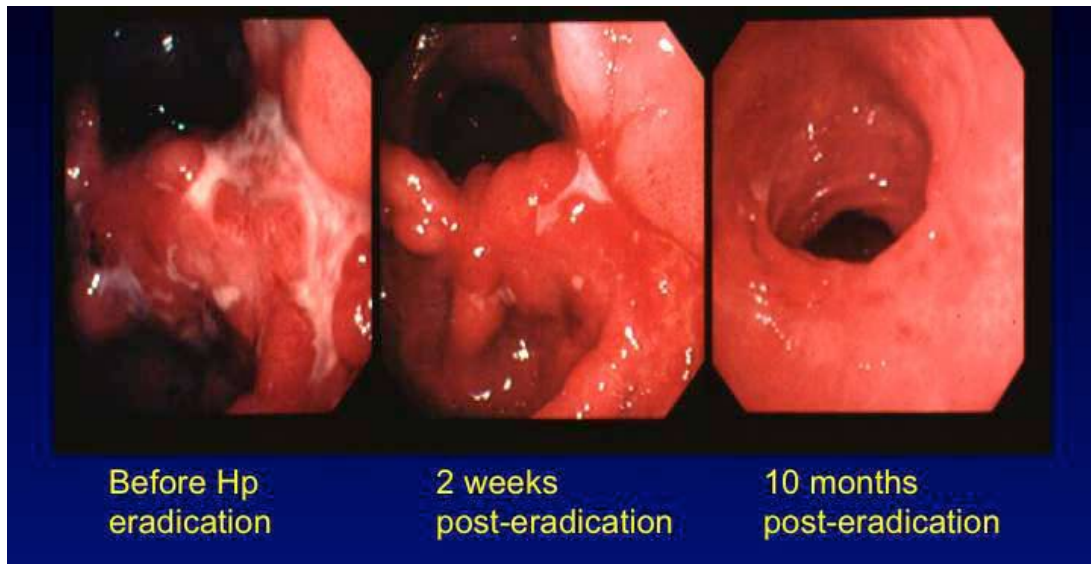


Figure 29: Endoscopie : Contrôle de la réponse tumorale au traitement éradicateur [185].

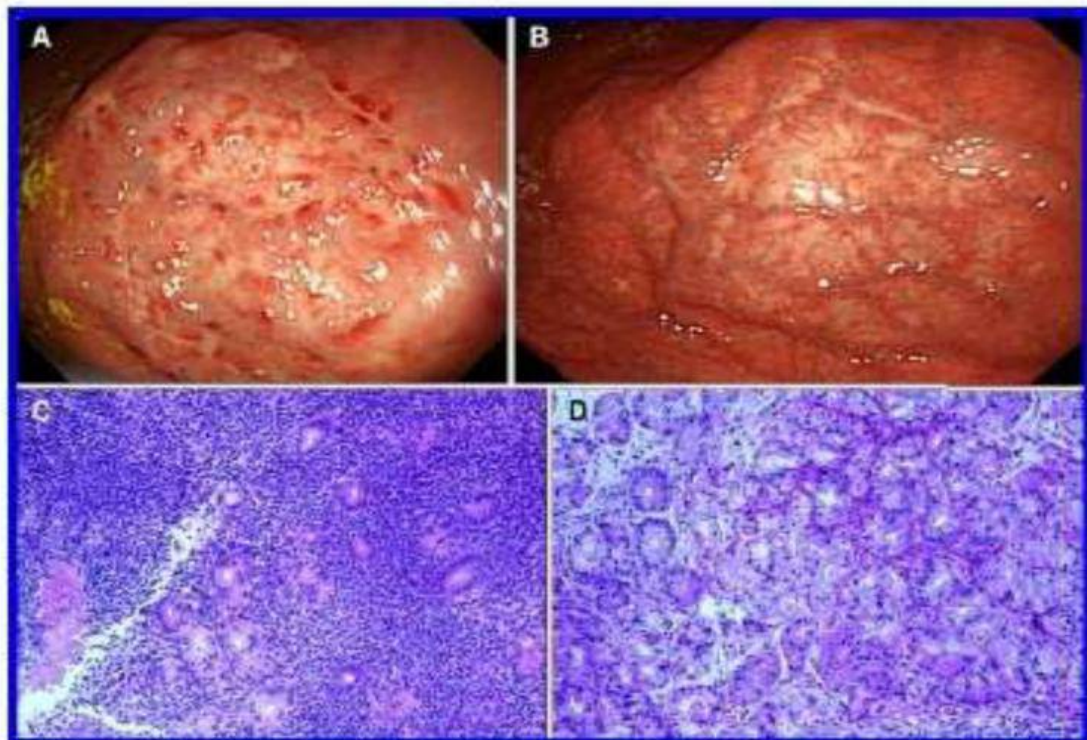


Figure 30: Contrôle de la réponse tumorale [221]

- (A) Endoscopie réalisée 1 mois après éradication d' *H.pylori* : Lésion nodulaires
- (C) Infiltrat de cellules lymphocytaires formant des LLE.
- (B) Endoscopie réalisée 22 mois après éradication. Régression des lésions.
- (D) Nette regression de l'infiltrat de cellules mononuclées.

2. Alternatives thérapeutiques :

Ces alternatives sont proposées chez les patients pour lesquels l'éradication d'*H. pylori* n'a conduit à aucune modification endoscopique et histologique ou à une évolution des lésions. La stratégie actuelle est de favoriser des traitements permettant la conservation de l'estomac. Bien que la gastrectomie soit curative dans le traitement du LGM [222], d'autres traitements sont privilégiés tels que la chimiothérapie ou la radiothérapie compte-tenu des conséquences de cette pratique notamment sur la qualité de vie du patient [223].

2.1. Radiothérapie :

La radiothérapie est indiquée pour les patients ne répondant pas à l'éradication d' *H. pylori* sans masse tumorale importante dans les stades I ou II [224].

Les lymphomes du MALT sont des tumeurs radiosensibles.

Plusieurs études rétrospectives ont montré des taux de rémission complète à long terme excellents, de l'ordre de 96 à 100 %, après radiothérapie exclusive délivrée après échec du traitement d'éradication d'*H. pylori* [225 ,226].

Dans une analyse d'études publiées portant sur 315 patients en situation de non-réponse après éradication d'*H. pylori*, Zullo et al, ont observé que les patients irradiés avaient un taux de rémission proche à ceux traités par chirurgie (97,3 % vs 92,5 %) mais supérieur à ceux pris en charge par chimiothérapie (97,3 % contre 85,3 %) [227].

La dose recommandée en radiothérapie conformationnelle est 30 Gy en fractionnement classique (1,8 à 2 Gy par séance et 5 séances par semaine) sur le volume gastrique et les aires ganglionnaires périgastriques [228,229].

2.2. Chimiothérapie :

Une chimiothérapie doit être recommandée chez les patients présentant un stade avancé avec envahissement des ganglions lymphatiques et/ou de la moelle osseuse et les patients ayant un LGM de haut grade transformé réfractaires au traitement d'éradication.

Plusieurs molécules ont été évaluées seules ou en association dans différentes études avec des résultats dépendants du stade de lymphome [230].

- Cyclophosphamide 100 mg/j a été initialement le traitement de choix puis Chlorambucil (6 mg/m² par jour, 14 jours par mois ou en continu à raison de 4 mg/j) pendant 12 mois. Des taux de succès allant de 60 à 75 % de rémission ont été obtenus [206]. Les patients qui répondent le mieux à ce traitement sont ceux qui n'ont pas d'adénopathie en écho endoscopie et une infiltration pariétale minime et surtout ceux dont la lésion n'exprime pas la t(11;18) [231].

-Les analogues nucléosidiques ont été testée également avec de bonnes réponses : Dans une étude portant sur 19 patients, Cladribine a permis la mise en rémission de 100 % des LGM avec une toxicité minime [232] et elle semble agir quel que soit le statut t(11;18) [233].

-La chimiothérapie est recommandée pour les lymphomes de haut degré de malignité comme traitement de première ligne. Le protocole R-CHOP (Rituximab, Cyclophosphamide, Hydroxydaunorubicine ,Oncovin , et prednisone) est recommandé pour le LGM de haut grade [234].

2.3. Immunothérapie : Rituximab :

Rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 des lymphocytes B.

En cas de LGM, une étude a montré, chez des patients résistants à l'éradication d'*H.Pylori*, des taux de réponse de 77 % (46 % de rémission complète et 31 % de rémission partielle). Il n'a été observé que deux rechutes à 14 et 26 mois et l'absence d'influence de la t(11;18) [220].

2.4. Immunochimiothérapie :

L'association chlorambucil et rituximab s'est révélée supérieure au chlorambucil en monothérapie et au rituximab en monothérapie dans un essai de phase III incluant 401 patients présentant un lymphome de MALT de localisation gastrique ou non, localisé ou disséminé concernant le taux de réponse (80 % vs 62 % vs 55 %) respectivement et le taux de survie sans progression à 5 ans (72 % vs 59 % vs 58 %) [209].

- Protocoles incluant rituximab-chlorambucil :

+phase d'induction : rituximab (Mabthera®) hebdomadaire 375mg/m² x 4 injections (de S1 à S4) + chlorambucil 6mg/m²/ jour pendant 6 semaines .Evaluation thérapeutique durant la semaine 7 à semaine 8.

+phase de consolidation : 4 cures mensuelles comportant chacune une perfusion de rituximab à J1 avec la prise du chlorambucil 6mg/m²/jour pendant 2 semaines tous les mois.

Surveillance NFS pour adaptation des doses. Boissons abondantes [209].

2.5. Chirurgie :

La chirurgie n'est proposée qu'en cas de perforation ou d'hémorragie non contrôlée en endoscopie ce qui est extrêmement rare [209].

3. Stratégie thérapeutique :

- Tout patient *H. pylori* positif doit recevoir un traitement éradicateur. Celui-ci peut suffire et aboutir à une rémission dans près de 80 % des cas en cas de stade IE sans t(11 ;18) [206]. L'éradication d'*H.pylori* pourrait être proposée quel que soit le statut *H.pylori* [203]. Deux hypothèses peuvent expliquer cette réponse, d'une part, les patients pourraient être infectés par une bactérie autre que *H. pylori* qui serait éradiquée lors du traitement antibiotique, comme *H. heilmannii* [196]. D'autre part la réponse peut être liée à la difficulté à diagnostiquer l'infection à *H. pylori* chez certains patients LGM [235].

-En cas d'échec d'éradication d'*H. pylori* (grosse masse tumorale, non régression des lésions endoscopiques, persistance d'un infiltrat lymphomateux après 24 mois de suivi) [209], en présence d'une t (11 ; 18), ou dans les formes au statut *H. pylori* négatif, avec une atteinte localisée et symptomatique, la stratégie repose habituellement sur une radiothérapie. Ce traitement permet d'obtenir une réponse durable dans environ 90 % des cas. Certaines équipes préfèrent un traitement par immunochimiothérapie (rituximab et chlorambucil), qui sera envisagé en cas de contre-indication à la radiothérapie, d'extension régionale importante ou d'échec de celle-ci dans les formes localisées [236].

- En cas d'atteinte disséminée et symptomatique mais sans signe de transformation, au-delà de l'éradication d'*H. pylori*, un traitement par rituximab en association avec de la chimiothérapie sera à entreprendre. D'autres options (cyclophosphamide, analogues des purines) peuvent être envisagées, mais sont associées à un risque de toxicités à court et long terme plus élevé [236].

- A 18 mois ou 2 ans voire plus, persiste parfois une maladie dite résiduelle lymphomateuse microscopique (absence de lésions endoscopiques) définie histologiquement par quelques îlots lymphoïdes pathologiques, dans ces cas la poursuite de la surveillance doit être préférée à un traitement alternatif oncologique [215]. Une surveillance est alors envisagée avec deux fibroscopies (éventuellement complétées par une échoendoscopie) annuelles [214].

Les indications de traitement lors de cette surveillance seront : une progression endoscopique ou clinique, un envahissement gastrique profond, ou un envahissement ganglionnaire régional. En cas de rémission, un suivi annuel reste nécessaire avec un examen clinique, une FOGD et une imagerie appropriée [214].

Enfin, il faut insister sur le fait que, avant chaque décision de modification du traitement, il est important d'évaluer avec précision la maladie résiduelle histologique en corrélation avec l'aspect endoscopique et la symptomatologie.

Aucun nouveau traitement ne se justifie dans l'urgence [206].

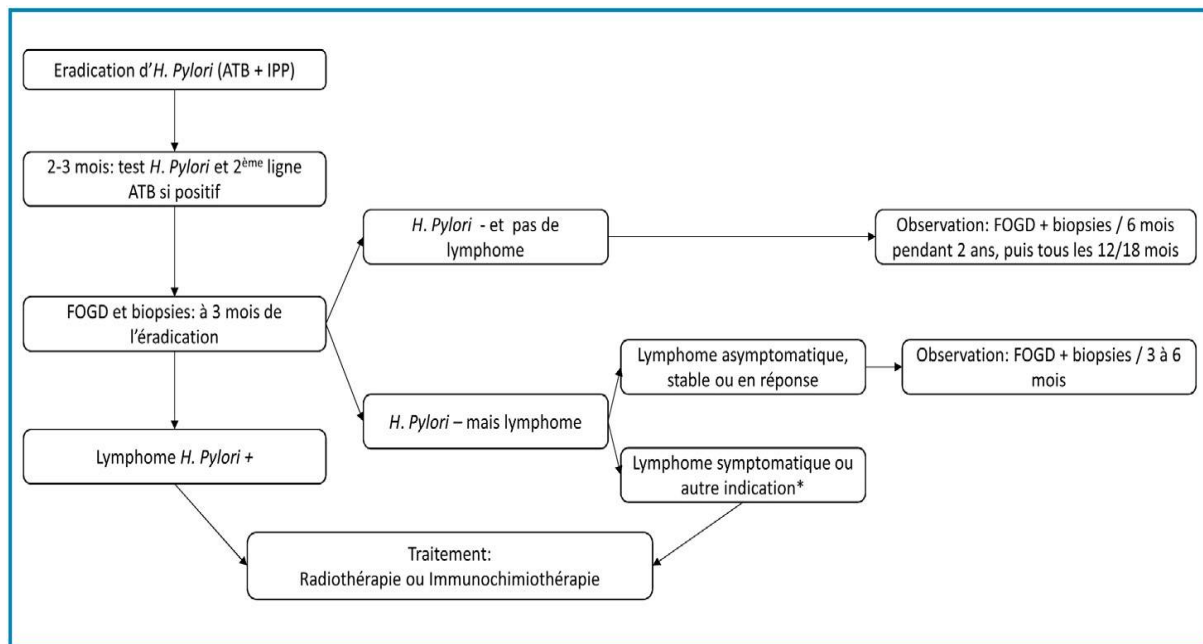


Figure 31: Prise en charge thérapeutique d'un LGM [236].

-ATB : antibiotiques

-autres indications : progression, envahissement gastrique profond, envahissement ganglionnaire régional, présence d'une t(11 ;18) .

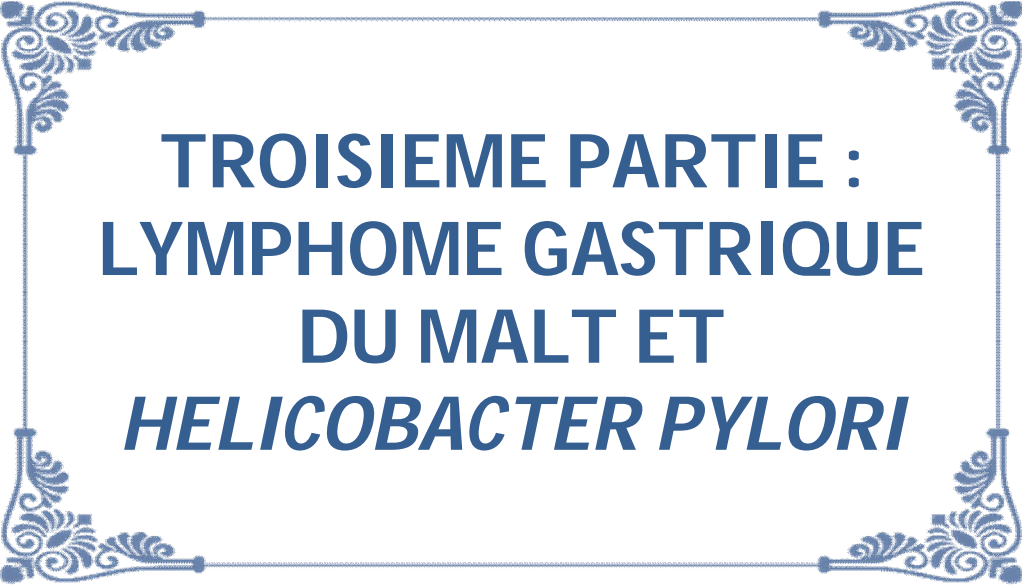
4. Suivi post thérapeutique :

Les modalités de surveillance reposent sur l'endoscopie et l'histologie tous les 4 à 6 mois pendant un an puis tous les 6 mois la deuxième année puis une fois par an [206]. Il n'y a pas de recommandations précises sur la fin du suivi.

Les vraies rechutes sont classiquement rares et précoces et sont surtout associées à la persistance d'une population monoclonale dans la muqueuse gastrique après régression histologique du lymphome. Cependant, une rechute est possible après plusieurs années chez environ 7% des patients [237], d'où l'importance du suivi. Cette rechute peut être liée à une

réinfection par *H. pylori* même si ce risque est faible étant donné que l'infection à *H. pylori* s'acquière très majoritairement pendant l'enfance. Il a été montré dans une étude épidémiologique aux Pays-Bas que les patients ayant développé un LGM ont 6 fois plus de risque de développer un adénocarcinome par la suite [238].

Plusieurs hypothèses ont été soulevées. L'infection à *H. pylori*, commune au développement du LGM et à la carcinogenèse gastrique, est considérée comme un facteur de risque potentiel. Toutefois, chez certains patients, le cancer est survenu plusieurs mois, voire années, après l'éradication de l'infection ou en l'absence d'infection initiale, faisant suspecter d'autres mécanismes. La présence du lymphome lui-même pourrait favoriser le développement d'une gastrite atrophique, d'une métaplasie intestinale puis d'une dysplasie pouvant conduire au cancer, celui-ci se développant souvent au niveau du site initial du lymphome [206].



**TROISIEME PARTIE :
LYMPHOME GASTRIQUE
DU MALT ET
*HELICOBACTER PYLORI***

Dès 1994, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a classé *H. pylori* comme carcinogène de type 1 avec un niveau d'imputation pour le cancer gastrique comparable à celui du tabac pour le cancer du poumon.

Il est maintenant admis que le développement du LGM est directement associé à l'infection par *H. pylori*. Cependant, il n'apparaît que chez un nombre très restreint de sujets infectés (moins de 0,1% des sujets infectés) [28].

Les liens entre *H. pylori* et LGM ont été établis sur des arguments d'ordre anatomopathologique, épidémiologique et thérapeutique.

I. EPIDEMIOLOGIE :

La prévalence de l'infection à *H. pylori* chez les patients atteints de LGM est selon de nombreuses études de 80 à 90 % [239].

Plusieurs études épidémiologiques ont appuyé ce lien depuis les années 1990 :

+Les deux auteurs Parsonnet et al ont montré dans une étude cas témoin nichée dans deux larges cohortes incluant plusieurs centaines de milliers de patients, que le risque relatif de développer un LGM était six fois plus élevé en cas d'infection par *H. pylori*. De plus, cette augmentation n'était constatée que pour les lymphomes gastriques alors qu'il n'y avait pas d'augmentation du risque relatif pour les lymphomes nodaux.

Les auteurs montraient également que 88 % des patients possédaient des anticorps anti-*H. pylori* dans des sérums collectés quinze ans avant le diagnostic du lymphome ce qui indiquait clairement que l'infection à *H. pylori* précédait l'apparition du LGM et soulignant ainsi le lien spécifique entre *H. pylori* et LGM [240].

+ Dans les publications de Wotherspoon et al, Eidt et al ont rapporté une présence d'*H. pylori* chez des malades ayant un LGM dans respectivement 92% et 100% des cas [170-241].

+ Une étude rétrospective portant sur des cas enregistrés au niveau de service d'hépatogastro-entérologie au CHU de Rabat durant la période 2000 à 2010 a montré :

-23 cas des LGM associés à l'infection par *H. Pylori* ont été identifiés.

Ils représentent une prévalence de 49 % pour l'ensemble des cas de LGM de cette série.

- Une tranche d'âge comprise entre 50-60 ans.
- Une prédominance masculine avec un sex –ratio de 1,3 [186].
- + Une étude rétrospective et descriptive portant sur 45 cas des LGI diagnostiqués entre janvier 2006 et octobre 2012 au laboratoire d'anatomopathologie du CHU d'Oran a retrouvé :
 - Du point de vue histologique :
 - Un LGM de haut degré de malignité : 13,3% des cas.
 - Un LGM de faible degré de malignité : 37,8% des cas.
 - La prévalence d'*H. pylori* :
 - L'infection à *H.pylori* était plus fréquente dans les lymphomes du MALT de faible degré de malignité (60%) que dans les lymphomes de haut degré de malignité (40%) [242].
- + En Tunisie, une étude rétrospective réalisée sur des cas de LGM, s'étalant sur 9 ans (janvier 2010–décembre 2018) a retrouvé :
 - Un statut *H. Pylori* positif chez 80 % des malades.
 - Age moyen était de 51 ans (44–75) [243].
- +En Tunisie, une autre étude rétrospective ayant colligé tous les patients présentant un LGM sur une période de 7 ans (2010–2017) a montré :
 - Un statut *H.pylori* positif chez 81 % des malades [184].

II. ARGUMENTS ANATOMOPATHOLOGIQUES :

En 1991, les premières études anatomopathologiques, essentiellement européennes, ont montré que les Lymphomes gastriques étaient associés dans 92 à 97 % des cas à une gastrite chronique à *H. pylori* [244].

La réaction inflammatoire induite par *H.pylori* conduit successivement à l'apparition d'une population lymphocytaire B d'un type analogue à celle observée dans les plaques de Peyer, puis dans quelques cas, à l'apparition de nodules lymphoïdes de structure comparable à la plaque de Peyer.

Le LGM s'inscrit dans un continuum de la réaction inflammatoire à *H.pylori*.

Cette continuité a été mise en évidence par une équipe italienne qui a pu analyser comparativement les prélèvements obtenus chez un patient ayant un lymphome avec ceux obtenus une dizaine d'années auparavant à l'époque où le patient avait une simple gastrite à *H. pylori*.

Le séquençage de la partie hypervariable de la chaîne lourde des Ig a mis en évidence la préexistence du clone lymphocytaire observé dans le tissu lymphomateux parmi la population polyclonale observée dans les prélèvements de gastrite. Ceci confirme alors l'émergence d'un clone tumoral chez ce patient présentant une simple gastrite à *Helicobacter* [198].

Des études *in vitro* ont montré également qu'une croissance de cellules tumorales pouvait être obtenue lorsque des souches d'*H. pylori* étaient rajoutées au milieu de culture à condition que les lymphocytes T soient présents [245].

III. REGRESSION DU LGM APRES ERADICATION D' *H. PYLORI* :

La relation causale entre H.Pylori et lymphomes gastriques semble plus évidente quant une régression de lymphome est prouvée par immuno-histochimie et biologie moléculaire après éradication d'H.pylori [242].

Les auteurs Wotherspoon et al , ont montré les premiers dans une étude pilote incluant six patients qu'il était possible d'obtenir pour cinq de ces patients une régression du lymphome du MALT de faible degré de malignité 22 mois après l'éradication d' *H. pylori* [14].

De nombreuses études ont, depuis, permis d'évaluer à 70-80 % la possibilité de régression tumorale, avec des extrêmes de 50 à 100 %, dans un délai minimum de 4 à 6 mois, au maximum au bout de 18 mois et avec un recul post-traitement supérieur à 6 ans [246-247].

Tableau XII: LGM traités par éradication d'*H. pylori* : Résultats des grandes séries de la littérature (1992-2002) [244].

Auteur	Année	Nombre de patients	% de rémission
Wotherspoon	1993	6	83
Bayerdörffer	1995	33	69
Savio	1995	12	84
Roggero	1995	25	60
Fischbach	1996	15	93
Montalban	1997	9	88
Neubauer	1997	50	80
Nobre-Leitao	1998	17	100
Steinbach	1999	28	50
Thiede	2000	84	81
De Jong	2001	23	56
Matsushima	2001	14	71
Diz-Lois Palomares	2002	14	71
Levy	2002	48	69
Liu	2002	111	43

Tableau XIII: Etudes tunisiennes récentes évaluant l'impact de l'éradication d' *H. pylori* sur la régression du LGM de faible degré de malignité [243, 184].

Auteur	Année	Nombre de patients	% de rémission
Nsibi	2019	11	45,5 %
Bellil	2019	21	61 %

La variabilité des résultats obtenus entre les différentes études dépend du délai laissé entre le traitement d'éradication et le contrôle du lymphome ainsi que de l'extension locorégionale du lymphome. Et si l'on considère uniquement les patients inclus dans ces différentes études au stade EI, on retrouve alors un pourcentage de régression similaire de l'ordre de 80 % [244].

Dans certains cas, une régression des lésions endoscopiques avec une persistance des lésions histologiques est observée à 6 mois. Une réponse complète n'est possible que dans les mois suivants [249].

Facteurs de mauvaise réponse au traitement éradicateur :

Aspect sur l'écho-endoscopie :

L'étude du GELA a bien montré que l'absence d'adénopathies périgastriques à l'échoendoscopie était prédictive d'une rémission complète (76 % de succès), alors que la présence d'adénopathies était associée à un taux de guérison significativement inférieur (33%) [250].

Dans une autre étude, Ruskone-Fourmestaux et al, a montré un taux de rémission plus élevé en cas d'atteinte exclusive de la muqueuse (78 %) qu'en cas d'atteintes de la sous-muqueuse (43 %), la muscularis propria (20 %) ou la séreuse (25 %), mais également en cas d'infiltration profonde, au-delà de 6 mm.

Cependant, ces différences n'étaient pas significatives en analyse multivariée, et seule la présence d'adénopathies restait un facteur indépendant d'échec de la réponse tumorale au traitement éradicateur : 56 % de rémission globale (avec ou sans adénopathie, chez 34 patients) contre 79 % de rémission dans le groupe de patients sans adénopathie (n = 24), aucun des 10 patients ayant d'adénopathies en échoendoscopie n'ayant répondu au traitement [251].

+ Grade histologique :

Au sein de la prolifération de bas grade en cas de LGM, on retrouve une proportion variable de grandes cellules transformées, sans qu'on puisse pour autant porter le diagnostic de LGM de haut grade.

Certaines études ont suggéré qu'un taux élevé de grandes cellules (5 à 10 %, avec des amas de moins de 20 cellules) développées dans le LGM de bas grade était de mauvais pronostic et diminuait les chances de rémission après traitement éradicateur [252].

Ces constatations sont confortées par d'autres études rapportant des cas de lymphome de haut grade mis en rémission sous traitement éradicateur de l'infection à *H. pylori* seule [253].

+Anomalies cytogénétiques :

Certaines anomalies cytogénétiques ont été associées avec un profil de résistance à l'éradication. Parmi elles, la t (1 ; 14) et la t (11 ; 18) [236].

Tableau XIV: Relation entre la t (11 ; 18) et la réponse tumorale à l'éradication d' *H.pylori* [254]

	N	Réponse à l'éradication d' <i>H.pylori</i>	T (11 ; 18)	(%)
Liu et al Gastroenterology 2002	111	48 Répondeur 63 Non répondeur	2* 42	4 67
IE	90	46 Répondeur 33 Non répondeur	1 26	2 78
IIIE	21	1 Répondeur 20 Non répondeur	1* 16	80

* Malades initialement répondeurs qui ont présenté une rechute. La présence d'une translocation est liée à 100 % à un échec de réponse tumorale à long terme.

IV. FACTEURS DE VIRULENCE DES SOUCHES DE LYMPHOME :

Neuf facteurs de virulence ont été évalués en étudiant une large collection de 43 souches françaises associées au LGM par comparaison à une collection de 39 souches françaises provenant de malades souffrant de gastrite :

-Cinq facteurs participant à l'inflammation gastrique et aux lésions tissulaires :

Ce sont CagA , CagE OipA , IceA(Induced by contact with epithelium)

et Vac A.

- Et quatre protéines de membrane externe: BabA, SabA, HopZ et HopQ[255].

Aucun de ces facteurs testés n'a pu être individuellement associé de manière significative aux souches de lymphome gastrique de faible degré de malignité alors que trois d'entre eux (IceA1, SabA et HopZ) avaient une tendance statistiquement significative à se regrouper. Ces souches ne sont probablement pas pro-inflammatoires ce qui les distingue des souches associées à l'ulcère ou à l'adénocarcinome gastrique [255].

1. CagA :

Selon Kuo et al, cagPAI est présente dans seulement 50 % des souches isolées de LGM [256].

Il a été montré que la prévalence des souches CagA positives est plus importante dans les lymphomes B à grandes cellules que dans le LGM [257,258].

-La CagA, une fois dans le cytoplasme, se lie à la tyrosine phosphatase (SHP-2) ce qui stimule la prolifération lymphocytaire B et inhibe l'apoptose via la régulation de voies intracellulaires [259].

- CagA inhibe également l'accumulation de p53 (régulateur de l'apoptose et suppresseur de tumeur) et permet ainsi aux lymphocytes B d'échapper à l'apoptose [260].

Enfin, Contrairement aux ulcères et l'adénocarcinome gastrique, le rôle de CagA dans la physiopathologie du LGM reste controversé. Certaines études ont pu montrer une association entre les souches CagA positives et la survenue du LGM [257,258,261], d'autres non [255,262].

2. VacA :

Allèle vacAm2, (génotype associé à l'activité biologique la plus faible) est prédominant dans les souches isolées de LGM [263].

3. Antigènes lipopolysaccharidiques :

Les antigènes exprimés par le LPS des souches de LGM ont été étudiés.

Les souches de MALT cagPAI négative expriment fortement les antigènes de type Lewis Y.

Il a été démontré que ces antigènes de type Y sont associés à des manifestations auto-immunes, suggérant une composante de ce type dans la physiopathologie du MALT gastrique [264].

4. Gène JHP950 :

Le développement d'un LGM de faible degré de malignité est probablement la conséquence de l'infection par une souche particulière d' *H. pylori* sur le plan des gènes présents et/ou de leur expression, chez un sujet ayant une susceptibilité particulière [244].

Le gène JHP50 a été identifié comme étant associé au LGM (prévalence de 74 %) et serait un marqueur spécifique des souches à haut risque d'entraîner cette pathologie même si sa fonction reste inconnue [263].

V. PHYSIOPATHOLOGIE :

Le lien physiopathologique entre l'infection et le développement du lymphome est soutenu par des études mettant en évidence un clone lymphocytaire B au sein de lésions de gastrite chronique précédant le lymphome.

Le terrain génétique responsable du développement d'un lymphome du MALT suite à une infection par *H. pylori* reposerait sur des capacités interindividuelles anti-oxydantes et de réponse inflammatoire cellulaire face à *H. pylori* variables. [236].

Le processus de lymphomagenèse gastrique suit un modèle de développement progressif, à plusieurs étapes allant de la gastrite chronique au lymphome gastrique [265].

On décrit schématiquement deux phases : la première, antigène dépendant, caractéristique des lymphomes de bas grade et la seconde plus tardive, antigène indépendant.

1. Phase Antigène-dépendante :

La muqueuse gastrique contient normalement peu de lymphocytes, mais après une infection par *H. pylori* un infiltrat lymphoïde apparaît, c'est la gastrite chronique.

Dans certains cas ce tissu lymphoïde peut s'organiser en follicules lymphoïdes [244], ce qui représente la première étape proposée de l'infiltration lymphoïde dans la lymphomagenèse du MALT.

Cette prolifération continue des lymphocytes chez les patients infectés par *H. pylori* dépend de la présence de lymphocytes T activés de manière spécifique par les antigènes d' *H. pylori* et/ou des effets oncogéniques directs des protéines d' *H. pylori* sur les lymphocytes B [245]. L'importance de cette stimulation in vivo a été clairement démontrée par les rémissions de LGM après une antibiothérapie pour éradiquer *H. pylori* [266].

Les lymphocytes T non néoplasiques, majoritairement de type CD4+ fournissent donc une puissante aide à l'activation et à la prolifération des lymphocytes B via la costimulation CD40L (CD40 Ligand)-CD40 ainsi que par la production de cytokines de type Th2 [245,267].

Cependant, le rôle de l'interaction CD40L-CD40 pour la stimulation des lymphocytes B a été remis en question. Craig et al. ayant montré que les lymphocytes T CD4+ étaient essentiels à la prolifération lymphocytaire B, mais indépendamment de l'interaction CD40-CD40L, une prolifération B étant toujours observée après blocage du CD40L par un anticorps spécifique [268].

Ces données suggèrent que des facteurs solubles produits par les lymphocytes T sont plus importants que l'interaction CD40L-CD40 pour induire la prolifération lymphocytaire B.

Lors de la lymphomagenèse, l'orientation du système immunitaire est initialement de type Th1 puis évolue vers le type Th2 avec la sécrétion d'IL-4 et d'autres cytokines de type Th2. Une population hétérogène de lymphocytes T helper est présente avec la sécrétion de cytokines de type Th1 et Th2 [269].

L'infection à *H.pylori* s'accompagne également de l'infiltration des lymphocytes Tregs.

Une déplétion de ces Tregs ou de l'ensemble des lymphocytes T CD4+ induit une régression de la tumeur, ces lymphocytes sont donc indispensables à la lymphomagenèse [268]. Ils participent également à la persistance du pathogène au sein de la muqueuse gastrique en limitant la réaction inflammatoire et les lésions tissulaires, permettant ainsi une stimulation antigénique chronique [270].

Les Tregs pourraient favoriser la prolifération lymphocytaire B [268].

Les lymphocytes T cytotoxiques CD8+ sont aussi présents en moindre proportion que les lymphocytes T helper CD4+ sur le site de lymphomagenèse, et semblent avoir un rôle dans la physiopathologie du LGM [271].

Les lymphocytes T CD8+ sont déficients en perforines impliquées dans la cytotoxicité et la majorité des clones ne possède plus la fonction Fas-FasL (FasL ligand) (permettant d'induire l'apoptose de la cellule cible), favorisant ainsi la croissance des lymphocytes B et facilitant l'apparition du lymphome [266].

Les lymphocytes B possèdent des Ig de surface ayant subi des réarrangements somatiques [272]. Ces Ig recombinantes sont capables de reconnaître un panel d'antigènes du soi et du non soi avec la même affinité.

Ceci a été montré chez l'homme et dans un modèle animal de souris BALB/c. Les récepteurs de surface des lymphocytes B ou BCR (B-cellReceptor) sont par ailleurs stimulés directement par les antigènes d' *H. pylori* et des auto-antigènes ce qui aboutit à la prolifération des cellules tumorales [268].

Dans un modèle de souris BALB/c infectées par *H. felis*, il a été montré que la prolifération lymphocytaire B était à la fois dépendante de la stimulation des BCR, et de la présence des lymphocytes T CD4+ au sein des infiltrats. Après une prolifération oligoclonale des lymphocytes B, un clone est sélectionné et prolifère de façon monoclonale.

Les chimiokines ainsi que leurs récepteurs jouent aussi un rôle dans la lymphomagenèse. Elles permettent l'initiation de la réponse immune, et exercent une activité chimiotactique pour attirer les lymphocytes T au niveau de site d'inflammation [273]. Ce sont les principaux régulateurs de la migration des lymphocytes et des cellules dendritiques, du développement de follicules lymphoïdes et de l'homéostasie lymphocytaire [273, 274].

Des études ont montré que l'expression de CXCR3 (Chemokine (C-X-C motif) receptor 3) dans le LGM était corrélée avec la migration des lymphocytes B vers la circulation sanguine et d'autres organes lymphoïdes suggérant que cette chimiokine pouvait être liée à l'autonomie du LGM vis-à-vis d' *H. pylori* [275].

Les membres de la famille du TNF pourraient jouer un rôle important dans la lymphomagenèse, de par leur activité pro-inflammatoire, mais également via leur rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire.

Il a été montré que les macrophages infiltrant la tumeur produisaient la cytokine APRIL (a proliferation-inducing ligand), membre de la famille du TNF ayant un rôle dans le développement, la maturation et la survie des lymphocytes B [276].

La prolifération chronique des lymphocytes B favorise l'apparition d'une instabilité génétique dans les cellules B conduisant à l'apparition de mutations. L'hyperméthylation de p15 et p16 favorise l'expansion clonale Antigène –dépendante des lymphocytes B.

La lymphomagenèse est aussi facilitée par les dommages à l'ADN provoqués par la libération de dérivés réactifs oxygénés par les neutrophiles lors de la réponse à *H. pylori* [277]. La production importante de ROS conduit à des erreurs durant la mitose et une accumulation de mutations [278].

Ces données permettent d'expliquer la présence dans le LGM d'aberrations génétiques incluant les translocations, les mutations ponctuelles, l'amplification de gènes voir la délétion de gènes suppresseurs de tumeurs [187].

2. Phase Antigène -indépendante :

La stimulation antigénique conduit initialement à une hyperplasie lymphoïde mais, dans de rares cas, l'acquisition d'aberrations génétiques supplémentaires aboutit à l'activation des voies de survie intracellulaires, à la progression de la maladie due à la prolifération et à l'émergence d'un clone malin, et à la résistance à l'apoptose pour former un LGM avec des lymphocytes B monoclonaux [170].

L'indépendance d' *H. pylori* est donc une caractéristique de la progression du lymphome, associée à l'acquisition de modifications génétiques supplémentaires [279]. Parmi les plus caractérisées, on trouve la translocation t (11 ; 18). Cette translocation fait intervenir deux gènes, MALT1 et API2 dont l'une des fonctions serait d'inhiber les caspases en interagissant directement avec elles.

Cette translocation produit une fusion IAP2-MALT1 capable d'activer NF-kB et protégeant des cellules contre l'apoptose [244].

MALT1 code pour une protéine essentielle pour l'activation et la prolifération des lymphocytes T et B.

Les clones lymphocytaires sans cette translocation restent dépendants de l'immunostimulation par *H. pylori*, mais peuvent acquérir d'autres anomalies génétiques [244].

À un stade tumoral évolué, la transformation en lymphome de haut grade de malignité peut résulter de la perte des gènes suppresseurs de tumeur p53 et p16 [244].

L'infection à *H. pylori* a donc un rôle prouvé dans la genèse du LGM, les facteurs prédisposants à cette transformation étant les souches d'*H.pylori*, les translocations et le profil génétique. [203].

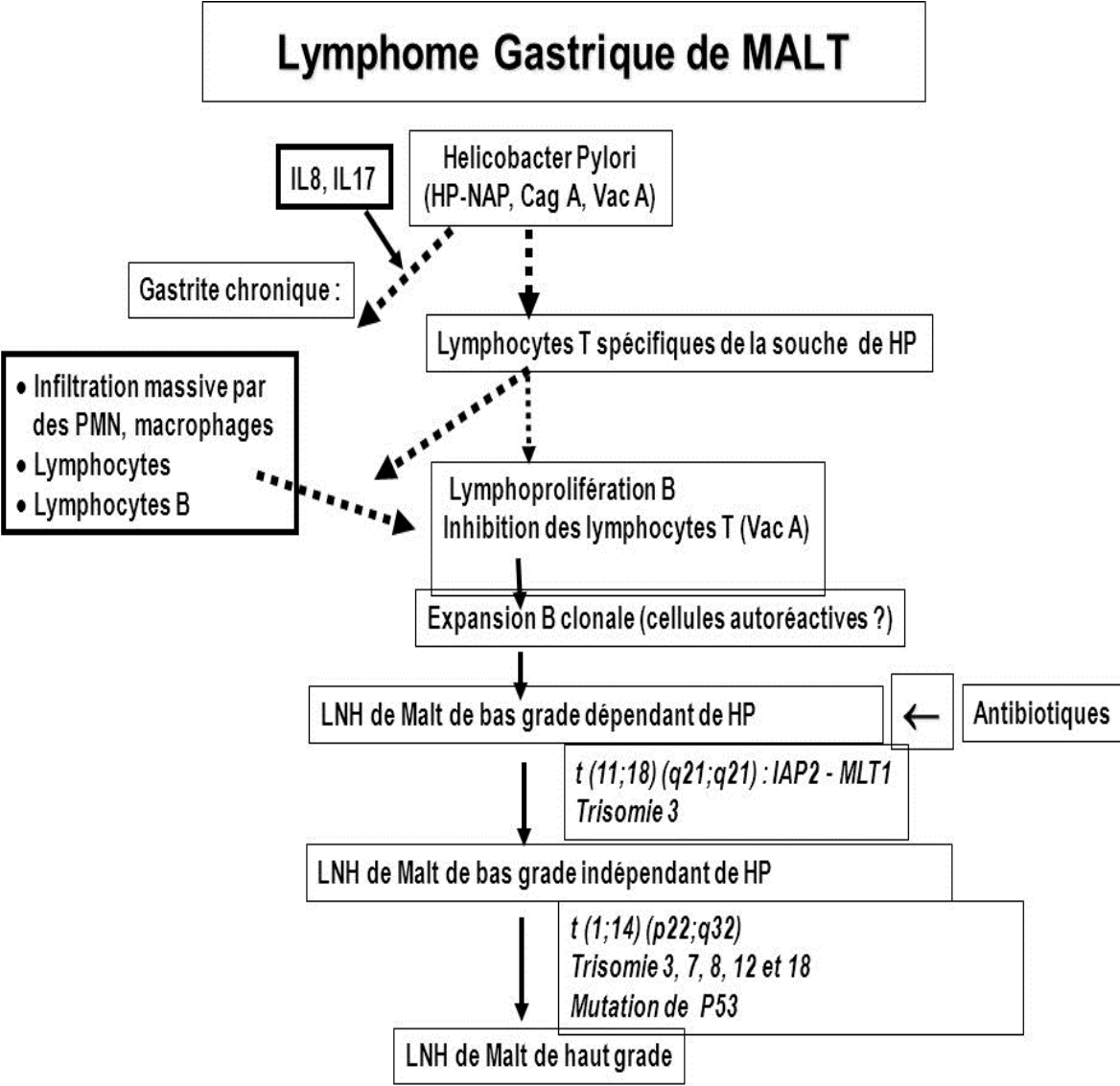


Figure 32: Cascade d'apparition du LGM au niveau de la muqueuse gastrique après infection à *H.pylori* [280].

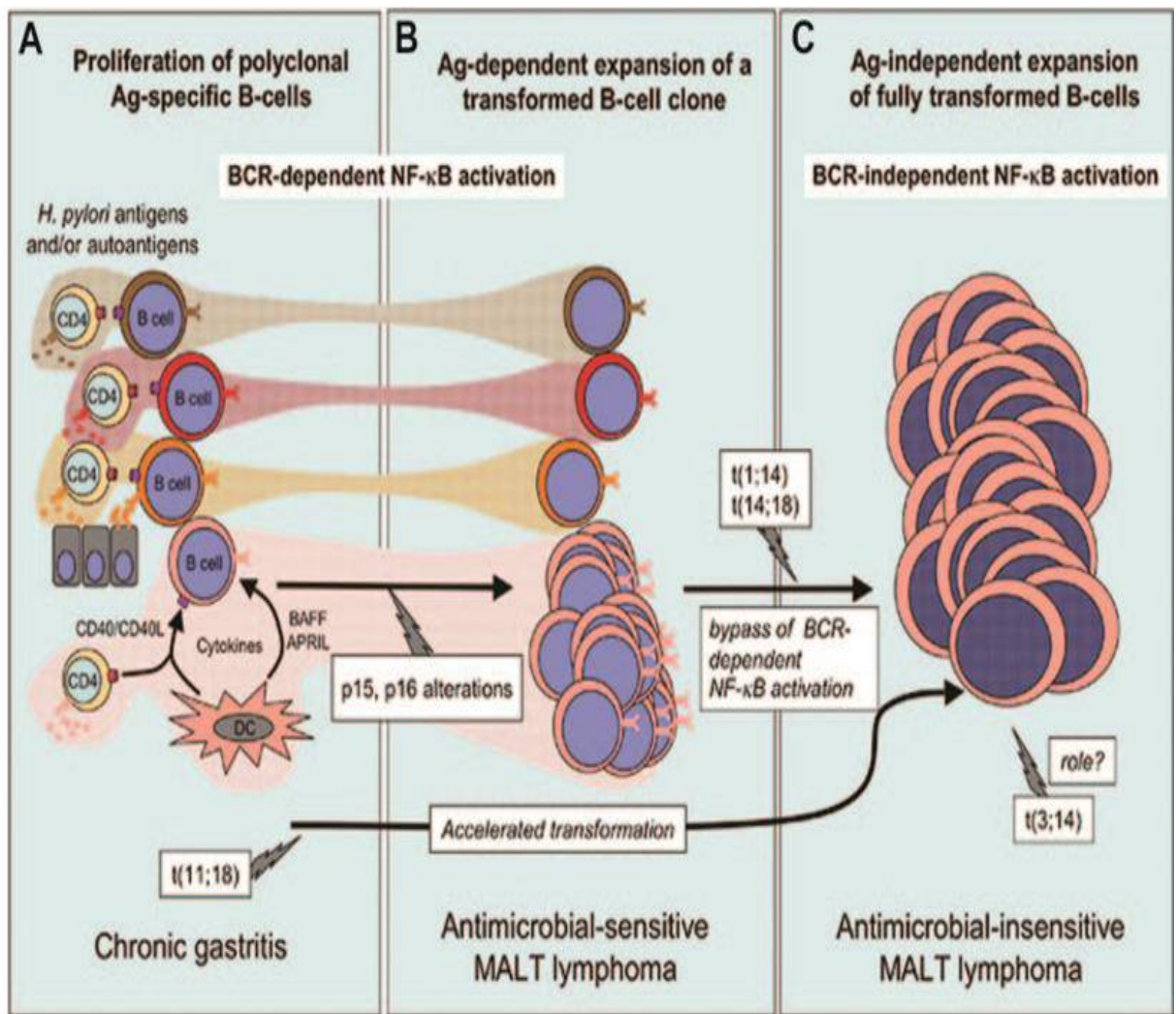


Figure 33: *H. pylori* et lymphomagénèse gastrique du MALT [187].

- (A) Les antigènes d' *H. pylori* entraînent une réponse lymphocytaire B polyclonale. Les lymphocytes T CD4+ et les cellules dendritiques produisent des signaux de costimulation tels que CD40, des cytokines et des membres de la famille du TNF comme APRIL.
- (B) Des évènements génétiques tels que l'hyperméthylation de p15 ou p16 permet la sélection d'un clone de lymphocytes B.
- (C) La prolifération devient antigène-indépendante suite à l'apparition de translocations telles que t(14;18), ou de mutations.

VI. MODELE ANIMAL :

Depuis la découverte de l'implication d' *H. pylori* dans les pathologies gastriques dont l'adénocarcinome et le LGM, de nombreux modèles animaux ont été développés afin de mieux comprendre la physiopathologie de l'infection ou développer de nouvelles stratégies de prévention.

Les modèles de rongeurs sont les plus couramment utilisés en particulier la gerbille de Mongolie et la souris. Ils peuvent être infectés expérimentalement par gavage oral au sein d'animaleries adaptées.

1. Gerbille de Mongolie :

La gerbille de Mongolie a été particulièrement utilisée pour identifier les facteurs environnementaux et spécifiques à *Helicobacter* qui influencent le développement de l'adénocarcinome gastrique. Elle a été utilisée pour démontrer le potentiel carcinogène d' *H. pylori* [281]. Lorsqu'elles sont colonisées par *H. pylori* ou par *H. felis*, les gerbilles de Mongolie développent des lésions pré-malignes avancées (atrophie, métaplasie, dysplasie) [282].

2. Souris : BALB/c et C57BL6

La plupart des chercheurs utilisent des modèles murins en raison de leur grande disponibilité, de leurs cycles de reproduction courts et de l'accessibilité des réactifs expérimentaux.

L'infection gastrique prolongée de la souris BALB/c par *H. pylori* constitue un modèle de lymphogénèse [283, 284].

On retrouve dans ces lymphomes expérimentaux des cellules centrocyte-like caractéristiques, des LLE, destruction glandulaire et donc un aspect assez semblable à celui observé dans les lymphomes humains.

Cependant dans le modèle BALB/c, les LLE évocatrices du LGM n'apparaissent que chez certains animaux infectés par voie orale par *H. pylori* (40 % en moyenne) et environ 20 mois après l'infection [284].

Le lymphome de faible degré de malignité peut aussi évoluer vers un lymphome de haut degré de malignité. Il est à noter qu'un traitement d'éradication induit également dans ce modèle la régression du lymphome [244].

Enno et al, [285] ont rapporté que 25 % des souris BALB/c colonisées par *H. felis* pendant 22 à 26 mois développaient des LLE avancées et 5 % avaient des LLE précoces, associées à des lésions histologiques évocatrices de LGM.

De telles lésions ont aussi été observées chez des souris BALB/c et C57BL6 infectées par *H. pylori* dans l'étude de Wang et al. [286]. Dans cette dernière, ils ont montré que les LGM pouvaient être induits par certaines souches d' *H. pylori* chez des souris BALB/c [286]. Ainsi, les souris C57BL6 semblent être un modèle de LGM de haut grade [287], alors que les souris BALB/c sont décrites comme un modèle de LGM de bas grade [286,288].

D'autre part, des souris BALB/c qui ont subi une thymectomie à J3 après la naissance puis infectées à 6 semaines de vie par *H. pylori* ont été décrites comme un modèle alternatif avec apparition plus précoce de lymphomagenèse gastrique et dans des proportions plus importantes post-infection [289,290].

Les thymectomies néonatales semblent donc être un modèle intéressant pour étudier la physiopathologie du LGM, cependant elles sont très difficiles à mettre en pratique car c'est une chirurgie difficile à maîtriser.

VII. PREVENTION DU LYMPHOME GASTRIQUE A *H.PYLORI* :

1. Eradication d'*H.pylori* :

Par une simple éradication de la bactérie, il est aujourd'hui possible de prévenir la survenue du cancer et de diminuer son incidence [291].

En regard du faible pourcentage de sujets infectés par *H. pylori* développant un cancer de l'estomac, aucune campagne de dépistage de masse et de traitement systématique n'est aujourd'hui préconisée dans la population générale par HAS.

2. Prévention de l'infection à *H.pylori* : Vaccination anti *H.pylori* :

La pathogénèse complexe et les nombreux facteurs de virulence d'*H.pylori* ont fait du développement de vaccins une tâche difficile [292].

Néanmoins, plusieurs études animales ont montré une possibilité vaccinale plus précisément sur des souris. Après l'injection de petites doses de la souche bactérienne, les souris ont réussi à se protéger face à l'infection. Le principe de vaccination anti *H. pylori* se base sur l'administration orale d'uréase. Une étude incluant 26 patients infectés asymptomatiques chez qui des doses d'uréase ont été administrées, a donné des résultats intéressants. Suite à cette administration, une augmentation des taux d'IgA et IgG a été détectée dans le sang ; il y a donc une modification de l'infection visible [293].

Plusieurs autres tentatives à des stades plus ou moins avancés sont en cours d'essai dans le monde. L'une de ces études rapporte qu'une immunisation orale avec un vaccin recombinant de *Lactobacillus acidophilus* exprimant l'adhésine Hp0410 d'*H. pylori* est susceptible de constituer un vaccin efficace et peu coûteux contre *H. pylori* [294].

Une autre étude propose une approche originale avec un vaccin comestible constitué de carottes transgéniques exprimant le gène ureB d' *H. pylori* [295].

Mais l'étude la plus aboutie est celle menée en Chine qui rentre dans la troisième phase de test sur des enfants. C'est un vaccin oral recombinant *H.pylori* utilisant la Sous-unité de l'uréase B fusionnée avec la sous-unité thermostable de l'entérotoxine B [296].



Le LGM est une pathologie rare aux frontières de la gastro-entérologie, de l'anatomopathologie, de l'hématologie et de la biologie moléculaire. Son développement est directement lié à l'infection à *H.pylori*.

La lymphomagenèse gastrique semble mieux établie et repose sur des preuves épidémiologiques, physiopathologiques et thérapeutiques.

Une stimulation antigénique chronique exercée par *H. pylori* sur la muqueuse gastrique entraîne un recrutement de lymphocytes T. Ces lymphocytes T activés produisent des cytokines qui stimulent la prolifération lymphoïde B. Cependant, dans des rares cas, l'acquisition d'aberrations génétiques supplémentaires conduit à une lymphoprolifération indépendante de la stimulation antigénique bactérienne, parmi les plus fréquemment observées, on trouve la translocation t (11;18) (q21;q21) qui entraîne la fusion de deux gènes, API2 et MALT1, impliqués dans la régulation de l'apoptose.

Sa prise en charge est multidisciplinaire, elle nécessite la réalisation de multiples biopsies, une analyse histologique et immunohistochimique, ainsi qu'un bilan visant à déterminer le statut *H. pylori* et la présence de la translocation t (11;18).

Le traitement éradicateur est recommandé en première ligne. Il permet, dans 60 à 80 % des cas, la régression du LGM au stade I ou II de la maladie, et en l'absence de facteurs prédictifs de non réponse, notamment échoendoscopiques (adénopathies périgastriques) et oncogénétiques (t (11;18)).

Un contrôle de l'éradication à deux mois et une évaluation de la réponse tumorale à 6-8 mois sont nécessaires.

En cas de réponse tumorale, une surveillance sera effectuée pendant deux ans, puis annuelle afin de détecter une récurrence ou la survenue d'un cancer gastrique.

En cas d'absence de réponse, voire de progression tumorale, d'autres traitements sont privilégiés tels que la radiothérapie, la chimiothérapie ou l'immunothérapie.

Le protocole thérapeutique doit cependant tenir compte de nouvelles recommandations internationales concernant l'éradication d'*H. pylori*, qui mettent l'accent sur les aspects liés à la résistance aux antibiotiques.



Résumé

Titre: Lymphome gastrique du MALT et *Helicobacter pylori*.

Auteur: LAMSYAH Oumaima.

Directeur de thèse: Pr SEKHSOKH Yassine.

Mots clés: Estomac-*Helicobacter pylori*-Lymphome du Malt-Oncogenèse-Traitement.

Helicobacter pylori est impliquée dans le développement de deux cancers gastriques différents : l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT. L'association en particulier avec lymphome gastrique du MALT est forte et causale. Cependant l'évolution de l'infection à *H. pylori* vers le lymphome est exceptionnelle.

Le lymphome gastrique du MALT est caractérisé par une infiltration tumorale de la muqueuse gastrique par des petits lymphocytes B, il émane d'un processus inflammatoire chronique initié par *H. pylori*. Les lymphocytes T activés produisent des cytokines pro-inflammatoires. Celles-ci, au niveau des follicules lymphoïdes, entraînent l'apparition de clones de lymphocytes B. Des mutations géniques présentes dans l'infiltrat lymphoïde favorisent l'apparition de clones altérés.

La clinique est non spécifique et le diagnostic repose sur les biopsies endoscopiques et les données de l'échoendoscopie pour apprécier l'extension des lésions et pour le suivi après traitement.

La recherche et l'éradication d' *H. pylori* doivent être systématiques dans la prise en charge initiale. Pour un lymphome de bas grade localisé, diagnostiqué précocement, une simple éradication de la bactérie peut suffire à faire régresser le processus tumoral dans 60 à 90 % des cas. En raison de l'augmentation de la résistance bactérienne la quadrithérapie avec ou sans sels de bismuth est actuellement recommandée.

Le traitement des malades non répondeurs repose sur la radiothérapie, la chimiothérapie ou immunothérapie+chimiothérapie.

L'absence de traitement de l'infection et la survenue d'événements oncogéniques secondaires (mutations ou translocations) fait apparaître un lymphome agressif de haut grade.

La surveillance à long terme reste primordiale pour détecter une récurrence ou l'évolution vers un cancer gastrique.

La découverte, d'outils diagnostic immunohistochimiques et moléculaires et aussi de nouvelles stratégies thérapeutiques performantes a contribué à améliorer le pronostic.

Abstract

Title: Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*.

Author: LAMSYAH Oumaima.

Supervisor: Pr SEKHSOKH Yassine.

Keywords: *Helicobacter pylori* - MALT lymphoma - Oncogenesis -Stomach - Treatment.

Helicobacter pylori is involved in the development of two different gastric cancers: gastric adenocarcinoma and MALT gastric lymphoma. The association in particular with MALT gastric lymphoma is strong and causal. However, the progression of *H. pylori* infection to lymphoma is exceptional.

MALT gastric lymphoma is characterized by tumor infiltration of the gastric mucosa by small B lymphocytes, it emanates from a chronic inflammatory process initiated by *H. pylori*. Activated T cells produce pro-inflammatory cytokines. These, in the lymphoid follicles, cause the appearance of clones of B lymphocytes. Gene mutations present in the lymphoid infiltrate favor the appearance of altered clones.

The clinic is non-specific and the diagnosis is based on endoscopic biopsies and ultrasound endoscopy data to assess the extension of the lesions and for follow-up after treatment.

The research and eradication of *H. pylori* should be systematic in the initial management. For a localized low grade lymphoma, diagnosed early, a simple eradication of the bacteria can be enough to regress the tumor process in 60 to 90% of cases. Due to bacterial resistance, quadritherapy with or without bismuth salts is currently recommended.

The treatment of patients who do not respond is based on radiotherapy, chemotherapy or immunotherapy + chemotherapy.

Failure to treat the infection and the occurrence of secondary oncogenic events (mutations or translocations) results in aggressive high-grade lymphoma.

Long-term monitoring remains essential to reveal a recurrence or progression to gastric cancer.

The discovery of immunohistochemical and molecular diagnostic tools and also new effective therapeutic strategies has contributed to improving the prognosis.

ملخص

العنوان: لمفوما مالت في المعدة و هيليكوباكتر بيلوري

المؤلف: اميمة لمسيح

تحت إشراف: البروفيسور ياسين سخسوخ

الكلمات الأساسية: معدة-هيليكوباكتر بيلوري-لمفوما النسيج المخاطي المرتبط بالمخاطيات- تكون الورم - العلاج
تشارك هيليكوباكتر بيلوري في تطوير نوعين من سرطانات المعدة : سرطانة المعدة الغدية و لمفوما مالت في
المعدة. الارتباط بشكل خاص مع لمفوما مالت قوي و سببي. و مع ذلك فان تطور عدوى هيليكوباكتر بيلوري إلى لمفوما
هو أمر استثنائي .

تتميز لمفوما مالت في المعدة بتسلل ورم في الغشاء المخاطي في المعدة عن طريق الخلايا للمفاوية الصغيرة B،
وهي ناتجة عن عملية التهابية مزمنة انطلاقاً من هيليكوباكتر بيلوري.

تنتج الخلايا للمفاوية التائية المنشطة السيتوكينات المؤيدة للالتهابات و تتسبب في ظهور استنساخ الخلايا للمفاوية
B. الطفرات الجينية الموجودة في التسلل للمفاوي تعزز ظهور استنساخات متغيرة

الأعراض غير محددة ويستند التشخيص على أخذ خزعات بالمنظار وبيانات التنظير بالموجات فوق الصوتية لتقييم
انتشار العملية الورمية و المتابعة بعد العلاج

ينبغي أن تستند الإستراتيجية الأولية على البحث و القضاء على هيليكوباكتر بيلوري. بالنسبة للمفوما منخفضة
الدرجة التي تم تشخيصها مبكراً، يمكن أن يكون الاستئصال البسيط للبكتيريا كافياً للتسبب في تراجع انتشار العملية الورمية
في 60 إلى 90% من الحالات . بسبب ارتفاع المقاومة البكتيرية ، يوصى حالياً باستخدام العلاج الرباعي بأملاح البزموت
أو بدونها .

يعتمد علاج المرضى الذين لا يستجيبون على العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي أو العلاج المناعي + العلاج
الكيميائي

يؤدي الفشل في علاج العدوى أو حدوث أحداث ثانوية مسرطنة (طفرات أو ترجمات) إلى ظهور لمفوما عالية
الدرجة.

تبقى المراقبة طويلة المدى ضرورية للكشف عن الانتكاسية أو ظهور لسرطان المعدة . وقد ساعد اكتشاف الأدوات
التشخيصية

المناعية و الجزيئية وكذلك الاستراتيجيات العلاجية الفعالة الجديدة على تحسين التشخيص.



**BIBLIOGRAPHIE
ET
WEBOGRAPHIE**

- [1] **Mignon M.** The Nobel Prize in Medicine, 2005: Barry J. Marshall and J. Robin Warren. *Helicobacter pylori* honored. *Médecine sciences* 2005; 21(11):993-4.
- [2] **Couturier MR.** The Evolving challenges of *Helicobacter pylori* disease, diagnostics, and Treatment, Part I. *Clinical Microbiology Newsletter* 2013; 35(3):19-24.
- [3] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection: The Maastricht IV Florence Consensus Report. *Gut* 2012; 61: 646-64.
- [4] **De Korwin JD, Lozniewski A.** *Helicobacter pylori*: notions fondamentales et perspectives. *EncyclMed Chir Gastroentérologie* 2000: 9-000.
- [5] IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Schistosomes, liver flukes and *Helicobacter pylori*. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 1994; 61: 1-241.
- [6] **Isacson PW, Dennis H.** Malignant lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue. A distinctive type of B-cell lymphoma. *Cancer* 1983; 52(8): 1410-16.
- [7] **Mayou J.** Lymphomes gastriques: diagnostic et traitement chirurgical. Thèse de doctorat 2017.
- [8] **Floch P, Mégraud F, Lehours P.** *Helicobacter pylori* strains and gastric MALT lymphoma. *Toxins* 2017; 9(4): 132.
- [9] **Solal-Celigny P, Brousse N, Ferme C et al.** LYMPHOMES : Lymphomes non hodgkiniens, maladie de Hodgkin. Troisième édition Frison-Roche 1997.
- [10] **Karlik B, Avci A, Yabanigul T.** Classification of *Helicobacter pylori* according to national strains using Bayesian Learning. *Mathematical and Computational Applications* 2009; 14(3):241-51.
- [11] **Marshall BJ.** Histoire de la découverte d' *Helicobacter pylori*. *Helicobacter pylori*. Paris : Elsevier 1996 ; 1 :35-43 .

- [12] **Zacharie S.** Faculté de Pharmacie. Thèse de doctorat. Université de Limoges 2014.
- [13] http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2005/press.html .
- [14] **Wotherspoon AC, Doglioni C, Disc TC, et al.** Regression of primary low-grade B-cell gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type after eradication of *Helicobacter pylori*. *The Lancet* 1993; 342:575-7.
- [15] **Bouyssou C.** Évolution des stratégies thérapeutiques pour *Helicobacter pylori*. *Actualités Pharmaceutiques* 2014; 53: 25-30.
- [16] **Okoli AS, Menard A, Mendz GL.** *Helicobacter* spp. Other than *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 2009; 14: 69-74.
- [17] **Pot RG, Stoof J, Nuijten PJ, et al.** A second urease system in the gastric pathogen *Helicobacter felis*. *FEMS Immunology & Medical Microbiology* 2007; 50: 273-9.
- [18] **Solnick JV, Schauer DB.** Emergence of diverse *Helicobacter* species in the pathogenesis of gastric and enterohepatic diseases. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(1) : 59- 97.
- [19] **Lehours P.** *Helicobacter pylori* et les autres. *Gastroentérologie clinique et biologique* 2003 ; 27 : 367-73.
- [20] **Tomb JF, White O, Kerlavage AR, et al.** The complete genome sequence of the gastric pathogen *Helicobacter pylori* 1997; 388: 539–47.
- [21] **Achtman M, Azuma T, Berg DE, et al.** Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions. *Molecular microbiology* 1999; 32: 459-70.
- [22] **Oh JD, Kling-Bäckhed H , Giannakis M , et al .**The complete genome sequence of a chronic atrophic gastritis *Helicobacter pylori* strain: evolution during disease progression. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 2006; 103: 9999-10004.

- [23] **Baltrus DA, Amieva MR, Covacci A, et al** .The complete genome sequence of *Helicobacter pylori* strain G27. *Journal of bacteriology* 2009; 191: 447-8.
- [24] **Thiberge J, Boursaux-Eude C, Lehours P**. Array-based hybridization of *Helicobacter pylori* isolates to the complete genome sequence of an isolate associated with MALT lymphoma. *BMC Genomics* 2010; 11: 2164-11.
- [25] **McClain MS, SchrawW, Ricci V, et al** .Acid activation of *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin (VacA) results in toxin internalization by eukaryotic cells. *Molecular microbiology* 2000; 37: 433-42.
- [26] **De Korwin J D, Lehours P**. *Helicobacter pylori* : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMC - Gastro-Entérologie 2010; 5(3):1-16.
- [27] **Blaser MJ, Berg DE**. *Helicobacter pylori* genetic diversity and risk of human disease. *The Journal of clinical investigation* 2001; 107: 767-73.
- [28] **Kusters JG, van Vliet AH, Kuipers EJ**. Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Clinical microbiology reviews* 2006; 19(3): 449-90.
- [29] **Salyers AA, Whitt DD**. *Bacterial Pathogenesis A Molecular approach* second edition. ASM Press, Washington D.C. 2002; 339-49.
- [30] **Broutet N, Mégraud F**. Epidémiologie de l'infection à *helicobacter pylori*. In *Helicobacter Pylori*, 1996; 79-100.
- [31] **Kelly DJ**. The University of Sheffield. *The Biology of Helicobacter pylori* 2004.
- [32] **Miendje VY**. CHU-Brugmann.Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique 2011.
- [33] **Marshall BJ, Barrett LJ, Prakash C, et al**. Urea protects *Helicobacter* (*Campylobacter*) *pylori* from the bactericidal effect of acid. *Gastroenterology* 1999; 99: 697-702.

- [34] **Mégraud F, Lamouliatte H.** *Helicobacter pylori* and duodenal ulcer. Digestive diseases and sciences 1992; 37: 769-72.
- [35] **Sobhani L, Valwt T, Mignon M.** *H. pylori*. Une bactérie redécouverte. Son implication dans les maladies gastroduodénales. La Presse médicale (1983) 1995 ; 24 :67-79.
- [36] **Mégraud F, Bonnet F, Garnier M .**Characterization of *Campylobacter pylori* dis by culture, enzymatic profile, and protein content. J Clin Microbiol 1985 : 22 ; 1007-10.
- [37] : <http://www.microbes-edu.org/>
- [38] **Conroy MC, Antoine C, Weber M.** Apport de la culture dans le cadre du diagnostic d'infection gastroduodénale à *Helicobacter pylori*. Expérience nancéenne de 1985 à 1992. Annales médicales de Nancy et de l'Est 1994 ; 33 :95-6.
- [39] **Tan S, Tompkins LS, Amieva MR.** *Helicobacter pylori* usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. PLoS pathogens 2009; 5.
- [40] **Bigard MA, Colin R.** Le consensus français sur le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* - Clinique, Traitement. Collection option Bio, Paris 1997 ; 2 : 469-91.
- [41] **Schatzle S, Specht M, Waidner B.** Coiled coil rich proteins (Ccrp) influence molecular pathogenicity of *Helicobacter pylori*. PLoS One 2015; 10.
- [42] **Nakamura H, Yoshiyama H, Takeuchi H et al.** Urease plays an important role in the chemotactic motility of *Helicobacter pylori* in a viscous environment. Infection and immunity 1998; 66(10): 4832-7.
- [43] **Aihara E, Closson C, Mathis AL, et al.** Moility and Chemotaxis Mediate the Preferential Colonizaion of Gastric Injury Sites by *Helicobacter pylori*. PLOS pathogens. 2014; 10(7).

- [44] **Eaton K, et al.** Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. *Infection and immunity*, 1991; 59(7): 2470-5.
- [45] **Labigne A, De Reuse H.** Determinants of *Helicobacter pylori* pathogenicity. *Infect Agents Dis* 1996; 5: 191-202.
- [46] **Smoot DT, Mobley HL, Chippendale GR.** *Helicobacter pylori* urease activity is toxic to human gastric epithelial cells. *Infection and immunity* 1990; 58(6): 1992-4.
- [47] **Mobley HL, Island MD, Hausinger RP.** Molecular biology of microbial ureases. *Microbial Rev* 1995; 59(3):451-80.
- [48] **HA NC, OH ST, SUNG JY, et al.** Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nature structural biology* 2001; 8(6): 505-9.
- [49] **Marcus EA, Scott DR.** Gastric colonization by *H. pylori*. In: *Helicobacter pylori*. Springer, Singapore 2016: 23-34.
- [50] **Rambaud JC,** *Traité de gastro-entérologie.* Flammarion médecine-sciences 2000:302-3.
- [51] **Cid TP, Fernández MC, Benito Martínez S, Jones NL.** Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter* 2013; 18: 12-17.
- [52] **Ilver D, Arnqvist A, et al.** *Helicobacter pylori* adhesin binding fucosylated histo-blood group antigens revealed by retagging. *Science* 1998; 279:373-7.
- [53] **Gerhard M, Lehn N, et al.** "Clinical relevance of the *Helicobacter pylori* gene for blood-group antigen-binding adhesin. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1999; 96(22): 12778-83.
- [54] **Yamaoka Y, Kodama T, et al.** "Relation between cytokines and *Helicobacter pylori* in gastric cancer." *Helicobacter* 2001; 6(2): 116-24.

- [55] **Oleastro M, Cordeiro R, Ferrand J, et al.** Evaluation of the clinical significance of homB, a novel candidate marker of *Helicobacter pylori* strains associated with peptic ulcer disease. *Journal of Infectious Diseases* 2008 ; 198: 1379-87.
- [56] **Sobhani I, Pospai D, Mignon M** .*Helicobacter pylori* : épidémiologie, mécanismes d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique. *Traité de gastro-entérologie* .Paris : Flammarion 2005 :301-6.
- [57] **Pesci EC, Pickett CL.** Genetic organization and enzymatic activity of a superoxide dismutase from the microaerophilic human pathogen, *Helicobacter pylori*. *Gene*. 1994; 143(1):111-6.
- [58] **Hazell SL, Evans DJ, Graham DY.** *Helicobacter pylori* catalase. *J Gen Microbiol*. 1991; 137(1):57-61.
- [59] **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.
- [60] **Lundström AM, Bölin I.** A 26 kDa protein of *helicobacter pylori* shows alkyl hydroperoxide reductase (AhpC) activity and the mono-cistronic transcription of the gene is affected by pH. *Microbial pathogenesis* 2000; 29(5):257-66.
- [61] **Nista EC, Candelli M, Zocco MA, et al** .levofloxacin -based triple therapy in first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication. *The American journal of gastroenterology* 2006; 101: 1985-90.
- [62] **Capurro M, Greenfield L, Wong H, et al.** A271 the *helicobacter pylori* VacA toxin impairs lysosomal calcium channel trpm1 activity to promote colonization. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology* 2018 ; 1 : 391-391.
- [63] **Fontaine V, Douat N.** Contribution au management de l'infection à *Helicobacter pylori* en Belgique. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de Docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques .Université libre de Bruxelles.2011

- [64] **Sewald X, Fischer W, Haas R, et al** .*Helicobacter pylori* VacA takes shape. Trends Microbiol 2008; 16: 89-92.
- [65] **Cover TL, Blanke SR.** *Helicobacter pylori* VacA, a paradigm for toxin Multifunctionality. Nature Reviews Microbiology 2005; 3: 320-32.
- [66] **Palframan SL, Kwok T, Gabriel K.** Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis. Frontiers in cellular and infection microbiology 2012; 2:92.
- [67] **Papini E, Satin B, Norais N et al** . Selective increase of the permeability of polarized epithelial cell monolayers by *Helicobacter pylori* vacuolating toxin. The Journal of clinical investigation 1998; 102: 813-20
- [68] **Boncristiano M, Paccani SR, et al.** "The *Helicobacter pylori* vacuolating toxin inhibits T cell activation by two independent mechanisms. The Journal of experimental medicine 2003.198(12): 1887-97.
- [69] **Rieder G, Merchant J, Haas R.** *Helicobacter pylori* cag type IV secretion system facilitates corpus colonization to induce precancerous conditions in Mongolian Gerbils . Gastroenterology 2005; 128: 1229-42.
- [70] **Dundon G, Bernard M, Montecucco C.** Virulence factors of *Helicobacter pylori*. International journal of medical microbiology 2001; 290:647-58.
- [71] **Ferreira R, Machado J, Leite M, et al.** The number of *Helicobacter pylori* CagA EPIYA C tyrosine phosphorylation motifs influences the pattern of gastritis and the development of gastric carcinoma. Histopathology 2012; 60:853-1022.
- [72] **Koehler CI, Mues MB, Dienes HP, et al.** *Helicobacter pylori* genotyping in gastric adenocarcinoma and MALT lymphoma by multiplex PCR analyses of paraffin wax embedded tissues. Molecular Pathology 2003; 56:36- 42.
- [73] **Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR.** Virulence Factors of *Helicobacter pylori* .A Review.Clin Med Insights Gastroenterol 2014; 7:9-17.

- [74] **Tegtmeyer N, Wessler S, Backert S.** Role of the Cag-pathogenicity island encoded type IV secretion system in *Helicobacter pylori* pathogenesis. The FEBS journal 2011; 278(8): 1190-1202.
- [75] **Censini S, Lange C, Xiang Z, et al.** Cag, pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. Proceedings of the National Academy of Sciences 1996; 93(25): 14648-53.
- [76] **Ngoyi EN.** Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substances antimicrobiennes. Aspects moléculaires des mécanismes de détection. Thèse de Doctorat. Université de Congo, faculté de Microbiologie et Immunologie 2016 :24.
- [77] **Fischer W.** Assembly and molecular mode of action of the *Helicobacter pylori* Cag type IV secretion apparatus. The FEBS journal 2011; 278(8): 1203-12.
- [78] **Sepulveda AR.** *Helicobacter*, inflammation, and gastric cancer. Current pathobiology reports 2013; 1(1): 9-18.
- [79] <http://www.em-consulte.com/en/article/99471>.
- [80] **Chaput C, Gomperts-Bonica I.** Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. Hépatogastro 2006 ; 13 :379-88.
- [81] **Mégraud F.** *Helicobacter pylori*: caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. La presse médicale 2008 ; 37(3) : 507-12.
- [82] **Labigne A.** Gastroentérologie Clinique et Biologique : Quels sont les facteurs de virulence de *Helicobacter pylori* 2003 ; 27 : 401-8.
- [83] **Appelmelk BJ, Monteiro MA, Martin SL, et al.** Why *Helicobacter pylori* has Lewis antigens. Trends in microbiology 2000; 8(12):565-70.

- [84] **Moran AP.** The role of lipopolysaccharide in *Helicobacter pylori* pathogenesis. *Alimentary pharmacology & therapeutics* 1996; 10 (Suppl 1):39-50.
- [85] **Appelmelk B J, Simoons-Smit L, Negrini R, et al.** Potential role of molecular mimicry between *Helicobacter pylori* lipopolysaccharide and host Lewis blood group antigens in autoimmunity 1996; 64:2031-40.
- [86] **Viala J, Chaput C, Boneca IG, et al.** Nod1 responds to peptidoglycan delivered by the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island .*Nature immunology* 2004; 5(11) 1166–74.
- [87] **Patel A, Shah N, Prajapati JB.** Clinical application of probiotics in the treatment of *Helicobacter pylori* infection.A brief review. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 2014; 47(5) 429-37.
- [88] **Wroblewski LE, Peek RM, Keith WT.** *Helicobacter pylori* and gastric cancer: factors that modulate disease risk. *Clinical microbiology reviews* 2010; 23(4): 713-39.
- [89] <https://masson.fr/article/99468>.
- [90] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4734945/>.
- [91] **Aziz RK, Khalifa MM, Sharaf RR.** Contaminated water as a source of *Helicobacter pylori* infection: A review. *Journal of advanced research* 2015; 6(4):539-47.
- [92] **Shahamat M, Mai U, Paszko-Kolva C et al.** Use of autoradiography to assess the viability of *H.pylori* in water.*Appl.Environ Microbiology* 1993; 59(4): 1231-5.
- [93] **Duynhoven V, THP Y, Jonge R de.** Transmission of *Helicobacter pylori*: a role for food?. *Bulletin of the World Health Organization* 2001; 79(5):455-60.
- [94] **Herrera A.** *Helicobacter pylori* and Food Products. In: Spencer JT, Ragout de Spencer A, éditeurs. *Public Health Microbiology*. Humana Press 2004: 297-301.

- [95] **Mégraud F.** Gastroenterologie clinique et biologique 2003; 27(3):374-9.
- [96] **Azevedo NF, Huntington J, Goodman K J.** The epidemiology of *Helicobacter pylori* and public health implications. *Helicobacter* 2009; 14:1- 7.
- [97] **Chow TK, Lambert JR, Wahlqvist ML, et al.** *Helicobacter pylori* in Melbourne Chinese immigrants: evidence for oral-oral transmission via chopsticks. *Journal of gastroenterology and hepatology* 1995; 10(5): 562-9.
- [98] **Perry S, De La Luz Sanchez M, Yang S .** Gastroenteritis and transmission of *Helicobacter pylori* infection in households. *Emerging infectious diseases* 2006; 12(11):1701-8.
- [99] **Velasco Elizalde C, Fernández Ferrer MA, Rodríguez Muñiz N.** Serologic diagnosis of *Helicobacter pylori* in endoscopy personnel. *Serology in endoscopists. Revista Española de Enfermedades Digestivas* 2007; (99):88-93.
- [100] **El-Omar EM, Rabkin CS, Gammon MD, et al.** Increased risk of noncardia gastric cancer associated with proinflammatory cytokine gene polymorphisms. *Gastroenterology* 2003; 124(5): 1193–201.
- [101] **El-Omar EM, Carrington M, et al.** "Interleukin-1 Polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer." *Nature* 2000; 404(6776): 398-402.
- [102] **Ogiwara H, Sugimoto M, et al.** "Role of deletion located between the intermediate and middle regions of the *Helicobacter pylori* vacA gene in cases of gastroduodenal diseases." *Journal of clinical microbiology* 2009; 47(11): 3493-500.
- [103] **Atherton JC.** "The pathogenesis of *Helicobacter pylori*-induced gastro duodenal diseases." *Annu Rev Pathol* 2006; 1: 63-96.
- [104] **Sun J, Aoki K, Zheng JX, et al.** Effect of NaCl and *Helicobacter pylori* vacuolating cytotoxin on cytokine expression and viability. *World journal of gastroenterology . WJG* 2006; 12(14): 2174–80.

- [105] **Gancz H, Jones KR, Merrell DS.** Sodium chloride affects *Helicobacter pylori* growth and gene expression. *Journal of bacteriology* 2008; 190(11): 4100–5.
- [106] **Thomson ABR, Shaffer EA, Paré P, et al.** Principes fondamentaux de gastro-entérologie: États pathologiques et démarches thérapeutiques; Janssen-Ortho Inc. Vancouver, Canada 2005 :184-7.
- [107] **Breurec S.** *Helicobacter pylori* : migrations humaines et cancer gastrique. Populations and Evolution. Université Paris Sud 2011.
- [108] **De Korwin JD.** Infection à *Helicobacter pylori* : quoi de neuf après le prix Nobel ? *Rev Med Interne* 2007; 28:359–62.
- [109] **Dore MP, Sepulveda AR, Osato MS, et al.** *Helicobacter pylori* in sheep milk. *Lancet* 1999; 354:132.
- [110] **Mignon M.** Gastro-entérologie, université francophones 1992 : 332-3.
- [111] **El Eshrawy MM et al.** *Helicobacter pylori* infection might be responsible for the interconnection between type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis . *Diabetology & Metabolic Syndrome* 2011; 3:28.
- [112] **Hooi JKY, Lai WY, Ng WK, et al.** Global Prevalence of *Helicobacter pylori* Infection: Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2017 ;153(2):420-9.
- [113] <http://www.em-premium.com>.
- [114] **Eusebi LH, Zagari RM, Bazzoli F.** Epidemiology of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*. 1 sept 2014;19:1-5.
- [115] **Attaf N, Cherkaoui N, Choulli MK, et al.** Profil épidémiologique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans la région de Gharb-chrarda –Béni Hssen. *Biologie et santé* 2004;4 (1):25-34.

- [116] **Mégraud F, Floch P, Labenz J.** Diagnostic of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*. 2016; 21:8-13.
- [117] **Smith SM.** Role of Toll-like receptors in *Helicobacter pylori* infection and immunity. *World journal of gastrointestinal pathophysiology* 2014; 5(3): 133-46.
- [118] **Fischer W, Puls J, Buhrdorf R, et al.** Systematic mutagenesis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island: essential genes for CagA translocation in host cells and induction of interleukin-8. *Molecular microbiology* 2001; 42(5): 1337-48.
- [119] **Schwartz JT, Allen LAH.** Role of urease in megasome formation and *Helicobacter pylori* survival in macrophages. *J Leukoc Biol* 2006; 79(6):1214-25.
- [120] **O’Keeffe J, Gately CM, O’Donoghue Y , et al.** Natural killer cell receptor T-lymphocytes in normal and *Helicobacter pylori*-infected human gastric mucosa. *Helicobacter*. 2008; 13(6):500-5.
- [121] **Harris PR, Smythies LE, Smith PD, et al.** Inflammatory cytokine mRNA expression during early and persistent *Helicobacter pylori* infection in nonhuman primates. *The Journal of infectious diseases* 2000; 181(2): 783-6.
- [122] **Figueiredo Soares T, Aguiar Rocha G, Camargos Rocha AM, et al.** Differences in peripheral blood lymphocyte phenotypes between *Helicobacter pylori*-positive children and adults with duodenal ulcer. *Clinical microbiology and infection*, 2007; 13(11): 1083-8.
- [123] **Popova A, Kzhyskowska J, Nurgazieva D, et al.** Pro- and anti-inflammatory control of M-CSF-mediated macrophage differentiation. *Immunobiology* 2011; 216(1-2):164-72.
- [124] **O’Keeffe J, Moran AP.** Conventional, regulatory, and unconventional T cells in the immunologic response to *Helicobacter pylori*. *Helicobacter Journal* 2008; 13:1-19.

- [125] **Suerbaum S, Michetti P.** *Helicobacter pylori* infection. New England Journal of Medicine 2002; 347:1175-86.
- [126] **Gorrell RJ, Wijburg OL, Pedersen JS, et al.** Contribution of secretory antibodies to intestinal mucosal immunity against *Helicobacter pylori*. Infection and immunity 2013; 81:3880-93.
- [127] **Ortal-Celhay C, Perez-Perez GI.** Immune responses to *Helicobacter pylori* colonization: mechanisms and clinical outcomes. Clinical science 2006; 110:305-14.
- [128] **Graham DY, Opekun AR, Osato MS, et al.** Challenge model for *Helicobacter pylori* infection in human volunteers. Gut 2004; 53(9):1235-43.
- [129] **Malfertheiner P, Chan FK, McColl KE.** Peptic ulcer disease. Lancet 2009; 374:1449-61.
- [130] <http://www.helicobacter.fr/index.php/informations-sur-helicobacterpylori/>.
- [131] **Furuta T, Delchier JC.** *Helicobacter pylori* and non-malignant diseases. *Helicobacter* 2009 ; 14 : 29-35.
- [132] http://hepatoweb.com/ulcere_diagnostic.php.
- [133] **Richy F, Mégraud F.** L'infection par *Helicobacter pylori* responsable d'affections extra-digestives : mythe ou réalité ? Gastroenterologie clinique et biologique 2003 ; 27 :459-66.
- [134] <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2016-paris/nouvelles-recommandations-sur-la-prise-en-charge-des-patients-infectes-par-Helicobacter-pylori/>.
- [135] **Mégraud F, Bessede E, Varon C.** *Helicobacter pylori* infection and gastric carcinoma. Clin Microbiol Infect 2015; 21:984-90.
- [136] <http://www.em-consulte.com/en/article/99477>.

- [137] **De Korwin JD.** Nouvelles recommandations pour le diagnostic et le traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*. La Presse Médicale 2013;42(3):309-17.
- [138] **Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al.** Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. Cochrane Database of Systematic Reviews 2006; 19.
- [139] **Mégraud F.** Infection à *Helicobacter pylori*. Bonnes pratiques. Press med 2010; 39(7-8):815-22.
- [140] https://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017/06/dir83/helicobacter_liche_perinence_diagnostic.pdf.
- [141] https://www.snfge.org/sites/default/files/recommandaions/cp011-infecion-ahelicobacter-pylori-de-ldulte_2015-06.pdf.
- [142] **Nahon S, Jouannaud V, Poupardin C, Lahmek P.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*. EMC - Gastro-entérologie 2008;3(2):1-7.
- [143] **Belalami W.** *Helicobacter pylori* et ulcère gastroduodéal : Thèse pour obtenir le Grade de Docteur en Pharmacie. Université Cheikh Anta Diop – Dakar.1998: 140.
- [144] **Batts KP, Ketover S, Kakar S, et al.** Appropriate use of special stains for identifying *Helicobacter pylori*: Recommendations from the Rodger C. Haggitt Gastrointestinal Pathology Society. The American journal of surgical pathology 2013; 37(11): e12-22.
- [145] www.helicobacter.fr.
- [146] **Monteiro L, Mégraud F.** Par quels moyens rechercher *Helicobacter pylori* avant et après éradication ? Gastroenterol Clin Biol 1999; 23: 3-19.
- [147] **Gressmann H, Linz B, Ghai R.** Gain and loss of multiple genes during the evolution of *Helicobacter pylori*. PLoS Genet 2005; 1: 43.

- [148] **Linz B, Balloux F, Moodley Y.** An African origin for the intimate association between humans and *Helicobacter pylori*. *Nature* 2007; 445: 915-8.
- [149] Collégiale des universitaires en hépato-gastroentérologie. Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite, Chapitre 30, item 290. In: hépato-gastro-entérologie. Elsevier Masson 2009: 294-307.
- [150] **Cutler AF, Havstad S, Ma CK, et al.** Accuracy of invasive and non invasive tests to diagnose *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterology* 1995; 109: 136- 4.
- [151] **Delchier JC, De Korwin JD, Mégraud F, et al.** Infection à *H. pylori* et cancers gastriques. *Rev Prat* 2014;(2): 187-214.
- [152] **Biomnis.** Précis de biopathologie analyses médicales spécialisées, *Helicobacter pylori* 2012.
- [153] **Courillon-Mallet A, Lamarque D.** Société Nationale Française de Gastro-Entérologie, Infection à *Helicobacter pylori* de l'adulte, conseil de pratique 2012.
- [154] **Cambau E, Allerheiligen V, Coulon C, et al.** Evaluation of a new test, genotype *HelicoDR*, for molecular detection of antibiotic resistance in *Helicobacter pylori*. *Journal of clinical microbiology* 2009 ; 47(11) : 3600-7.
- [155] Haute Autorité de Santé. Pertinence des actes et prescriptions médicamenteuses chez un patient adulte infecté par *Helicobacter pylori*. Saint-Denis La Plaine: HAS 2017.
- [156] **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, et al.** Hépato-gastro et oncologie digestive, Révisions des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori* 2012;19(7) : 475-94.
- [157] **Sobhani I, Pospai I, Mignon M, Fléjou JF.** *Helicobacter pylori*: épidémiologie, mécanisme d'altération de la muqueuse gastrique et diagnostic bactériologique. *Traité de gastroentérologie* 2000 ; 25 :329-43.

- [158] **Dominique J, De Korwin.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. *Gastroentérologie Clinique et biologie* 2003 ; 27 : 380-90.
- [159] <http://www.emconsulte.com/en/article/99469>.
- [160] <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/903094/resultatrecherche/16>.
- [161] **McNicholl AG, Marin AC, Molina-Infante J, et al.** Participant Centres. Randomised clinical trial comparing sequential and concomitant therapies for *Helicobacter pylori* eradication in routine clinical practice. *Gut* 2014; 63: 244–9.
- [162] **Feng L, Wen MY, Zhu YJ et al.** Sequential Therapy or Standard Triple Therapy for *Helicobacter pylori* Infection: An Updated Systematic Review. *American journal of therapeutics* 2016; 23 (3): 880-93.
- [163] **Sardarian H, Fakheri H, Hosseini, V, et al.** Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. *Helicobacter* 2013; 18(2): 129–134.
- [164] **Wang B, Wang YH, Lv ZF, et al.** Efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter* 2015 ; 20 (2): 79–88.
- [165] <http://www.microbes-edu.org/> [cité 26 août 2017].
- [166] <http://www.biomerieux.fr/diagnostic-clinique/etest>.
- [167] <http://amelioresetasante.com/le-traitement-naturel-les-ulceres-gastriques/>.
- [168] <http://www.em-consulte.com/en/article/99480>.
- [169] <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/amr-report/fr/>.
- [170] **Wotherspoon AC, Ortiz-Hidalgo C, Falzon MR.** *Helicobacter pylori* associated gastritis and primary B-cell gastric lymphoma. 1991 ; 338: 1175-6162 .

- [171] http://hepatoweb.com/Estomac_anatomie.php.
- [172] https://www.snfge.org/sites/default/files/SNFGE/Formation/chap_2_fondamentaux-pathologie-digestive_octobre-2014.pdf.
- [173] **Gainant A, Sauterau D** .Cancer de l'estomac, Pathologie digestive et abdominale. Edition Ellipses: Paris 1996:612-44.
- [174] [https://fr.wikipedia.org/wiki/Cardia_\(anatomie\)](https://fr.wikipedia.org/wiki/Cardia_(anatomie)).
- [175] **Aparklo TYM, Karila-Cohen P, Rene E**. Numérotation des différents sites ganglionnaires selon la Japanese Research Society for Gastric Cancer. Encycl Méd Chir. 1981; 4
- [176] **Ruskone-Fourmestraux A**.Les lymphomes gastriques du MALT. La revue de médecine interne 2004 ; 25(8) :573–81.
- [177] **Hillman RS, et al**. Hématologie en pratique clinique 2007; 264-283.
- [178] <https://www.biologie-maroc.com/2017/09/tissu-lymphoide-annexe-auxmuqueuses.html>.
- [179] **Zahran S**. Caractéristiques cliniques et épidémiologiques des lymphomes malins non hodgkiniens (à propos de 1104) Thèses, Faculté de médecine et de pharmacie de rabat, 2003.
- [180] **Ploriquet A**. Différenciation lymphoïde B: physiologies, méthodes d'exploration et application à l'étude des proliférations B. Revue Francophone des laboratoires 2006;379 :21-36.
- [181] **Gurney KA, Cartwright RA**. Descriptive epidemiology of gastro intestinal non-Hodgkin's lymphoma in a population-based registry. Br J Cancer 1999; 79:1929-34.
- [182] **Ullrich A, Fischbach W, Blettner M**. Incidence of gastric B-cell lymphomas: a population-based study in Germany. Annals of oncology 2002; 13: 1120-7.

- [183] **Ben-Khelifa H.** Gastric lymphoma: is the worldwide incidence rising? *Gastrointest Endosc* 2002 ; 56 : 955.
- [184] **Belil N, Jouini R, Khanchel F, et al.** Lymphome gastrique du MALT: à propos d'une expérience Tunisienne. *La Revue de Médecine Interne* 2019 ; 40 : 163-4.
- [185] <http://smed-maroc.org/wp-content/uploads/2016/01/Pr-Benajah-DafrAllah.compressed.pdf>.
- [186] **Benkhali A , Belamalem S, Qyou A , et al.** L'implication d'*Helicobacter pylori* dans la genèse des Lymphomes gastrique de MALT. *International Journal of Innovation and Applied Studies*2016; 18(1):76.
- [187] **Suarez F, Lortholary O, Hermine O.** Infection-associated lymphomas derived from marginal zone B cells: A model of antigen-driven lymphoproliferation. *Blood* 2006; 107:3034-44.
- [188] **DU MQ.** MALT lymphoma: many roads lead to nuclear factor-kb activation. *Histopathology.* 2011; 58: 26-38.
- [189] **Isacson PG, DU MQ.** MALT lymphoma: from morphology to molecules. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 644-53.
- [190] **Baens M, Maes B, Steyls A, et al.** The product of the t(11;18), an API2-MLT fusion, marks nearly half of gastric MALT type lymphomas without large cell proliferation. *The American journal of pathology* 2000; 156: 1433-9.
- [191] **Liu H, Ruskon Fourmestraux A, Lavergne-Slove A, et al.** Resistance of t (11; 18) positive gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma to *Helicobacter pylori* eradication therapy. *The Lancet* 2001; 357 (9249): 39-40.
- [192] **Nakamura S, Matsumoto T, Jo Y, et al.** Chromosomal translocation t(11;18) (q21;q21) in gastrointestinal mucosa associated lymphoid tissue lymphoma. *Journal of clinical pathology* 2003; 56: 36-42.

- [193] **Peng H, Chen G, Du M, et al.** Replication error phenotype and p53 gene mutation in lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. *The American journal of pathology.* 1996; 148:643-8.
- [194] **Wotherspoon AC, Finn TM, et al.** Trisomy 3 in low-grade B-cell lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue. 1995; 85:2000-4.
- [195] **Zucca E , Roggero E, Maggi-Solca N , et al ,** Prevalence of *Helicobacter pylori* and hepatitis C virus infections among non-Hodgkin's lymphoma patients in southern Switzerland. *Haematologica . J Immunol* 2000; 85:147-153.
- [196] **Morgner A, Lehn N, Andersen P, et al.** *Helicobacter heilmannii*-associated primary gastric low-grade MALT lymphoma: Complete remission after curing the infection. *Gastroenterology* 2000 ; 118 : 821-8.
- [197] **Delchier JC, Lévy M.** Prise en charge clinique et thérapeutique du lymphome gastrique du MALT. *Oncologie,* 2008 ; 10 : 415.
- [198] **Delchier JC.** Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication d' *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique.* 2003 ; 27(3) : 453- 8.
- [199] **Sarkozy Zucca E, Copie-Bergman C, Ricardi U, et al.** Gastric marginal zone lymphoma of MALT type: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013;24 : 144- 8.
- [200] **Ruskone-Fourmestreaux A, Aegerter P, Delmer A, et al.** Primary digestive tract lymphoma: a prospective multicentric study of 91 patients. *Groupe d'Etude des Lymphomes Digestifs. Gastroenterology*1993;105:1662-71.
- [201] **Karila-Cohen P, Petit T, Chosidow D et al.** Lymphome gastrique: Gastric lymphoma. *Journal de radiologie* 2005 ; 86 : 295-8.
- [202] **Boustière C.** Lymphome gastrique: aspects endoscopiques et échoendoscopiques. *Acta Endoscopica,* 2016; 46 :180-2.

- [203] **Boukir A, et al.** "Lymphome de MALT gastrique: rôle d '*Helicobacter pylori* et sa place dans la prise en charge." Journal Africain d'Hépatogastroentérologie 2015 ; 9 : 119-21.
- [204] **Guennoun N, Tahri A, Krati K et al.** Localisation primitive «anale et œsophagienne» d'un lymphome non hodgkinien du MALT: A propos d'un cas. Gastroentérologie clinique et biologique, 2006 ; 30 : 487-8.
- [205] **Fischbach W.** Gastric MALT lymphoma - update on diagnosis and treatment. Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2014; 28:1069-77.
- [206] **Delchier JC, Lévy M.** Lymphome gastrique du MALT : Importance du traitement d'*H. pylori* dans la prise en charge 2014.
- [207] **Ruskoné-Fourmestraux A.** Lymphomes du tube digestif. EMC - AKOS (Traité de Médecine) 2013;8(2):1-7.
- [208] **Su Kyung An, et al.** Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma: Spectrum of Findings at Double- Contrast Gastrointestinal Examination with Pathologic Correlation. Radio Graphics 2001; 21:1491–1504.
- [209] <https://www.snfge.org/content/10-lymphomes-gastro-intestinaux>.
- [210] **Du MQ.** Molecular biology of gastric MALT lymphoma: Application in clinical management. Hematology 2002;7:339–44.
- [211] <https://gut.bmj.com/content/56/10/1358>.
- [212] **De Mascarel A.** Pièges en pathologie lymphoïde du tube digestif. Carrefour pathologie 2005.
- [213] **Fischbach BW, AlTaie O.** Best Practice & Research Clinical Gastroenterology 2010.

- [214] **Dreyling M, Thieblemont C, Gallamini A, et al.** ESMO Consensus conferences: guidelines on malignant lymphoma. Part 2: marginal zone lymphoma, mantle cell lymphoma, peripheral T-cell lymphoma. *Annals of Oncology* 2013; 24(4):857–77.
- [215] **Ruskone-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al.** EGILS consensus report. Gastric extranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. *Gut* 2011; 60:747-58.
- [216] **Raderer M, Wohrer S, Kiesewetter B, et al.** Antibiotic treatment as sole management of *Helicobacter pylori*-negative gastric MALT lymphoma: a single center experience with prolonged followup. *Ann Hematol* 2015; 94:969-73.
- [217] **Malfertheiner P, Mégraud F, O'morain CA, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection—the Maastricht V/Florence consensus report. *Gut* 2017; 66(1): 6-30.
- [218] **Copie -Bergman C, Gaulard P, Lavergne-Slove A, et al.** Proposal for a new histological grading system for post-treatment evaluation of gastric MALT lymphoma. *Gut*, 2003; 52(11): 1656-1656.
- [219] **Copie-Bergman C, Wotherspoon AC, Capella C, et al.** Gela histological scoring system for post-treatment biopsies of patients with gastric MALT lymphoma is feasible and reliable in routine practice. *Br J Haematol* 2013; 160:47-52.
- [220] **Lévy M, Delchier JC.** Prise en charge clinique et thérapeutique du lymphome gastrique de bas grade du MALT. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue* 2006 ; 9(3) :153-8.
- [221] **Suzuki H, Saito Y, Hibi T.** *Helicobacter pylori* and Gastric Mucosa-associated Lymphoid Tissue (MALT) Lymphoma: Updated Review of Clinical Outcomes and the Molecular Pathogenesis. *Gut Liver* 2009; 3:81-7.
- [222] **Kuo SH, Chen LT, Wu MS, et al.** Long-term follow-up of gastrectomized patients with mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma: need for a revisit of surgical treatment. *Annals of Surgery* 2008; 247:265-9.

- [223] **Yoon SS, Coit DGC, Portlock S, et al** .The diminishing role of surgery in the treatment of gastric lymphoma. *Annals Surgery* 2004 ; 240:28-37.
- [224] **Lavergne Slove A, Ruskoné Fourmestraux A, Delmer A**. Lymphomes primitifs du tube digestif. *EMC-Hématologie* 2005 ; 2(4) : 259–275.
- [225] **Gobbi PG, Corbella F, Valentino F, et al**. Complete long-term response to radiotherapy of gastric early stage marginal zone lymphoma resistant to both anti-*Helicobacter pylori* antibiotics and chemotherapy. *Annals of Oncology* 2009; 20:465–8.
- [226] **Vrieling C, De Jong D, Boot H, et al** .Aleman BM. Long-term results of stomach-conserving therapy in gastric MALT lymphoma. *Radiotherapy of Oncology* 2008; 87:405-11.
- [227] **Zullo A, Hassan C, Andriani A, et al**. Treatment of low-grade gastric MALT-lymphoma unresponsive to *Helicobacter pylori* therapy: a pooled-data analysis. *Medical Oncology* 2010; 27:291–5.
- [228] **Ruskoné Fourmestraux A, Matysiak Budnik T, Fabiani B, et al**. The Groupe d'Étude des Lymphomes Digestifs (GELD) & Fédération Francophone de Cancérologie Digestive Exclusive moderate-dose radiotherapy in gastric marginal zone B-cell MALT lymphoma: Results of a prospective study with a long term follow-up. *Radiotherapy and Oncology* 2015; 117:178-82.
- [229] **Nam TK, Ahn JS, Choi YD et al**. The role of radiotherapy in the treatment of gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Research and treatment* 2014; 46(1):33-40.
- [230] **Salar A, Domingo Domenech C. Estany MA. et al** . Combination therapy with rituximab and intravenous or 130 oral fludarabine in the first-line, systemic treatment of patients with extranodal marginal zone B-cell lymphoma of the mucosa-associated lymphoid tissue type. *Cancer* 2009;115:5210-7.

- [231] **Lévy M, Copie-Bergman C, Gameiro C et al.** Prognostic value of translocation t(11;18) in tumoral response of low-grade gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type to oral chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:5061-6.
- [232] **Jager G, Neumeister P, Brezinschek R et al.** Treatment of extranodal marginal zone B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue (MALT)-type with cladribine (2-chlorodeoxyadenosine): a phase II study. *J Clin Oncol* 2002;18:3872-7.
- [233] **Streubel B, Ye H, Du MG et al.** Translocation t(11;18) (q21;q21) is not predictive of response to chemotherapy with 2CdA in patients with gastric MALT lymphoma. *Oncology* 2004; 100:2190-4.
- [234] **Detterbeck F, Tanoue L, Reid A.** National comprehensive cancer network. *J Natl Compr Canc Netw* 2013; 11:365-6.
- [235] **Lehours P, Ruskone-Fourmesttraux A, Lavergne A , et al .** Which test to use to detect *Helicobacter pylori* infection in patients with low-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma? *Am J Gastroenterol* 2003; 98:291-5.
- [236] **Sarkozy C, Salles G.** Actualités dans les lymphomes à petites cellules non folliculaires. *La Presse Médicale* 2019 ; 48(7-8) : 859-70.
- [237] **Zullo A, Hassan C, Cristofari F, et al.** Gastric low-grade mucosal-associated lymphoid tissue-lymphoma: *Helicobacter pylori* and beyond. *World J Gastrointest Oncol* 2010; 2:181-6.
- [238] **Capelle LG, Den Hoed CM, De Vries AC, et al .** Premalignant gastric lesions in patients with gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma and metachronous gastric adenocarcinoma: a case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 24:42-7.
- [239] **Eck M, Greiner A, Schmausser B, et al.** Evaluation of *Helicobacter pylori* in gastric MALT-type lymphoma: Differences between histologic and serologic diagnosis. *Mod Pathol* 1999 ; 12 : 1148-51.

- [240] **Parsonnet J, Hansen S, Rodriguez L, et al.** *Helicobacter pylori* infection and gastric lymphoma. *N Engl J Med* 1994; 330: 1267-71.
- [241] **Eidt S, Stolte M, Fischer R.** *Helicobacter pylori* gastritis and primary gastric non-hodgkin's lymphoma. *J Clin Pathol* 1994; 47:436-9.
- [242] **Zeggaie S , Harir N , Moulessoul S , et al.** Aspects épidémiologiques et histopronostiques des lymphomes gastro-intestinaux à Oran. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie* 2014 ;8 (4) :183-5.
- [243] **Soumaya N, Imen A, Torjmen F, et al.** Le lymphome gastrique de MALT: épidémiologie et prise en charge. *La Revue de Médecine Interne* 2019 ; 40 : 163.
- [244] **Lehours P, Mégraud F.** Infections à *Helicobacter pylori* et lymphome gastrique du MALT. *Antibiotiques* 2005; 7: 97-105.
- [245] **Hussell T , Isaacson PG, Crabtree JE.** The response of cells from low-grade B-cell gastric lymphomas of mucosa-associated lymphoid tissue to *Helicobacter pylori*. *Lancet*.1993;342:571-4.
- [246] **Stolte M, Bayerdorffer E, Morgner A, et al.** *Helicobacter* and gastric MALT lymphoma. *Gut* 2002; 50: 19-24.
- [247] **Savio A, Zamboni G, Capelli P, et al.** Relapse of low-grade gastric MALT lymphoma after *Helicobacter pylori* eradication : true relapse or persistence? Long-term post-treatment follow-up of a multicenter trial in the north-east of Italy and evaluation of the diagnostic protocol's adequacy. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 116-24.
- [248] **Delchier JC:** Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. *Presse Med.* 2008; 37: 519-24.
- [249] **Savio A , Franzin G , Wotherspoon AC , et al.** Diagnosis and post treatment follow-up of *Helicobacter pylori*-positive gastric lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: histology, polymerase chain reaction, or both? 1996; 87:1255-60.

- [250] **Lévy M, Copie-Bergman C, Traulle C, et al.** Conservative treatment of primary gastric low-grade B-cell lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue: predictive factors of response and outcome. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:292-7.
- [251] **Ruskone Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter PH , et al.** Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut* 2001; 48:297-303.
- [252] **De Jong D, Boot H, Taal B .**Histological grading with clinical relevance in gastric mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 27-32.
- [253] **Ng WW, Lam CP, Chau WK, et al.** Regression of high-grade gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma with *Helicobacter pylori* after triple antibiotic therapy. *Gastro intest Endosc* 2000; 51(1): 93-6.
- [254] https://www.hepatoweb.com/DES/exposes/DSE_12_2007_DELCHIER/LEVY.PDF
- [255] **Lehours P, Ménard A, Dupouy S, et al.** Evaluation of the association of nine *Helicobacter pylori* virulence factors with strains involved in low grade gastric MALT lymphoma. *Infect Immun* 2004; 74: 880-8.
- [256] **Kuo SH, Chen LT, Lin CW, et al.** Detection of the *Helicobacter pylori* CagA protein in gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma cells: clinical and biological significance. *Blood Cancer Journal* 2013;3(7):125.
- [257] **Delchier JC, Lamarque D , Levy M , et al .** *Helicobacter pylori* and gastric lymphoma: high seroprevalence of CagA in diffuse large B-cell lymphoma but not in low-grade lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue type. *Am J Gastroenterol* 2001; 96:2324-8.
- [258] **Peng H, Ranaldi R, Diss TC, et al.** High frequency of CagA+ *Helicobacter pylori* infection in high-grade gastric MALT B-cell lymphomas. *J Pathol* 1998; 185:409-12.

- [259] **Lin WC, Tsai HF, Kuo SH, et al.** Translocation of *Helicobacter pylori* CagA into Human B lymphocytes, the origin of mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Cancer Res* 2010; 70:5740-8.
- [260] **Umehara S, Higashi H, Ohnishi N, et al.** Effects of *Helicobacter pylori* CagA protein on the growth and survival of B lymphocytes, the origin of MALT lymphoma. *Oncogene* 2003; 22:8337-42.
- [261] **Schmausser B, Eck M, Greiner M, et al.** Mucosal humoral immune response to CagA shows a high prevalence in patients with gastric MALT-type lymphoma. *Virchows Arch* 2000; 436:115-8.
- [262] **Yang HB, Sheu BS, Wang JT, et al.** Serological responses of FliA and small-molecular-weight proteins of *Helicobacter pylori*: correlation with the presence of the gastric MALT tissue. *Helicobacter* 2004; 9:81-6.
- [263] **Lehours P, Dupouy S, Bergey B, et al.** Identification of a genetic marker of *Helicobacter pylori* strains involved in gastric extranodal marginal zone B cell lymphoma of the MALT-type. *Gut* 2004; 53:931-7.
- [264] **Lehours P, Zheng Z, Skoglund A, et al.** Is there a link between the lipopolysaccharide of *Helicobacter pylori* gastric MALT lymphoma associated strains and lymphoma pathogenesis? *PLoS One* 2009; 4 .
- [265] **Salar A.** Gastric MALT lymphoma and *Helicobacter pylori*. *Medicina Clínica (English Edition)* 2019; 152(2): 65-7.
- [266] **D'Elis MM, Amedei A, et al.** Impaired T-cell regulation of B-cell growth in *Helicobacter pylori*--related gastric low-grade MALT lymphoma. *Gastroenterology* 1999; 117(5):1105-12.
- [267] **Guindi M.** Role of activated host T cells in the promotion of MALT lymphoma growth. *Semin Cancer Biol* 2000; 10:341-4.
- [268] **Craig VJ, Cogliatti SB, Arnold I, et al.** B-cell receptor signaling and CD40 ligand-independent T cell help cooperate in *Helicobacter*-induced MALT lymphomagenesis. *Leukemia* 2010; 24:1186-96.

- [269] **D'Elios MM, Amedei A, Del Prete G.** *Helicobacter pylori* antigen-specific T cell responses at gastric level in chronic gastritis, peptic ulcer, gastric cancer and low-grade mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) lymphoma. *Microbes Infect* 2003; 5:723-30.
- [270] **Raghavan S, Quiding Jarbrink M.** Immune modulation by regulatory T cells in *Helicobacter pylori*-associated diseases. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets* 2012; 12:71-85.
- [271] **Bergman MP, D'Elios MM.** Cytotoxic T cells in *H. pylori*-related gastric autoimmunity and gastric lymphoma. *J Biomed Biotechnol* 2010; 2010.
- [272] **Craig VJ, Arnold L, Gerke C, et al.** Gastric MALT lymphoma B cells express poly reactive, somatically mutated immunoglobulins. *Blood* 2010; 115:581-91.
- [273] **Luther SA, Cyster JG.** Chemokines as regulators of T cell differentiation. *Nat Immunol* 2001; 2:102-7.
- [274] **Hopken UE, Rehm A.** Homeostatic chemokines guide lymphoma cells to tumor growth-promoting niches within secondary lymphoid organs. *J Mol Med (Berl)* 2012; 90:1237-45.
- [275] **Ohshima K, Suefuji H, Karube K, et al.** Expression of chemokine receptor CXCR3 and its ligand, mig, in gastric and thyroid marginal zone lymphomas. Possible migration and autocrine mechanism. *Leuk Lymphoma* 2003; 44:329-36.
- [276] **Munari F, Lonardi S, Cassatella MA, et al.** Tumor-associated macrophages as major source of APRIL in gastric MALT lymphoma. *Blood* 2011; 117:6612-6.
- [277] **Bessede E, Copie-Bergman C, Lehours P, et al.** Is elevated gastric tissue NOX2 associated with lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue? *Antioxid Redox Signal* 2012; 16:1205-11.
- [278] **Touati E, Michel V, Thiberge JM, et al.** Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003; 124:1408-19.

- [279] **Rosebeck S, Madden L, Jin X, et al.** Cleavage of NIK by the API2-MALT1 fusion oncoprotein leads to non canonical NF-kappaB activation. *Science* 2011; 331(6016):468-72.
- [280] <https://slideplayer.fr/slide/3708602/>.
- [281] **Watanabe T, Tada M, Nagai H, et al .** *Helicobacter pylori* infection induces gastric cancer in mongolian gerbils. *Gastroenterology* 1998;115(3):642-8.
- [282] **De Bock M, D'Herde K, Duchateau L, et al.** The effect of *Helicobacter felis* and *Helicobacter bizzozeronii* on the gastric mucosa in Mongolian gerbils: a sequential pathological study. *J Comp Pathol* 2006; 135(4):226-36.
- [283] **Lee A, O'rourke J, Enno A.** Gastric mucosa associated lymphoid tissue lymphoma: implications of animal models on pathogenic and therapeutic considerations-mouse models of gastric lymphoma. *Recent Results Cancer Res* 2000; 156: 42-51.
- [284] **Mueller A, O'rourke J, Grimm J, et al.** Distinct gene expression profiles characterize the histopathological stages of disease in *Helicobacter*-induced mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 1292-7.
- [285] **Enno A, O'Rourke J, Howlett CR, et al.** MALToma-like lesions in the murine gastric mucosa after long-term infection with *Helicobacter felis*. A mouse model of *Helicobacter pylori*-induced gastric lymphoma. *The American journal of pathology* 1995; 147(1):217-22.
- [286] **Wang X, Willén R, Svensson M, et al.** Two-year follow-up of *Helicobacter pylori* infection in C57BL/6 and Balb/cA mice. *Apmis* 2003; 111(4):514-22.
- [287] **Wang X, Willén R, Andersson C, Wadström T.** Development of high-grade lymphoma in *Helicobacter pylori*-infected C57BL/6 mice. *Apmis* 2000; 108(7-8):503-508.

- [288] **Thompson LJ, Danon SJ, Wilson JE, et al.** Chronic *Helicobacter pylori* infection with Sydney strain 1 and a newly identified mouse-adapted strain (Sydney strain 2000) in C57BL/6 and BALB/c mice. *Infection and immunity* 2004;72(8):4668-79.
- [289] **Fukui T, Okazaki K, Tamaki H , et al.** Immunogenetic analysis of gastric MALT lymphoma-like lesions induced by *Helicobacter pylori* infection in neonatally thymectomized mice. *Laboratory investigation* 2004; 84(4):485-92.
- [290] **Chrisment D, Dubus P, Chambonnier L, et al.** Neonatal thymectomy favors *Helicobacter pylori*-promoted gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma lesions in BALB/c mice. *The American journal of pathology* 2014; 184(8):2174-84.
- [291] **Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, et al .**Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med* 2009; 151(2):121-8.
- [292] **Raghavan S, Quiding Jarbrink M.** Vaccination against *Helicobacter pylori* infection. In: *Helicobacter pylori Research*. Springer, Tokyo 2016: 575-601.
- [293] <http://www.em-premium.com.doc-distant.univlille2.fr/article/99483/resultatrecherche/2>.
- [294] **Hongying F, Xianbo Wu, Fang Yu, et al.** Oral immunization with recombinant *Lactobacillus acidophilus* expressing the adhesin Hp0410 of *Helicobacter pylori* induces mucosal and systemic immune responses. *Clin. Vaccine Immunol* 2014 ; 21(2) : 126-32.
- [295] **Zhang H, Liu M, Li Y, et al.** Oral immunogenicity and protective efficacy in mice of a carrot-derived vaccine candidate expressing UreB subunit against *Helicobacter pylori*. *Protein expression and purification* 2010; 69(2): 127-31.
- [296] **Zeng M, Map XH, Li JX, et al.** Efficacy, safety, and immunogenicity of an oral recombinant *Helicobacter pylori* vaccine in children in China: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2015; 386(10002): 1457-64.

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 بوانع 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 بطريق 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: 133

سنة : 2020

لمفوما مالت في المعدة وهيليكوباكتر بيلوري

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيدة أميمة لمسيح

المزودة في 21 مارس 1995 بالقصر الكبير

لنيل شهادة

دكتور في الطب

الكلمات الأساسية : معدة؛ هيليكوباكتر بيلوري؛ لمفوما النسيج المخاطي المرتبط بالمخاطيات؛
تكون الورم؛ العلاج

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس

السيد ميمون زوهدي

مشرف

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

عضو

السيد ياسين سخسوخ

عضو

أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد أحمد كاوزي

أستاذ في طب الأطفال

السيدة سعيدة طلال

أستاذة في الكيمياء الحيوية