

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 89

YA-T-IL UNE CORRELATION ENTRE LA DENSITE
BACTERIENNE ET L'APPARITION DES LESIONS
PRENEOPLASIQUES CHEZ LES PATIENTS INFECTES
PAR L'HELICOBACTER PYLORI ?

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. Manal CHERKAOUI MALKI

Née le 23 Juin 1991 à Rabat

Médecin Interne du CHU Ibn Sina de Rabat

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Helicobacter pylori – Densité bactérienne – Atrophie gastrique –
Métaplasie intestinale.

JURY

| | |
|---|-------------------|
| Mr. A. BENKIRANE Professeur d'Hépto-gastro-entérologie | PRESIDENT |
| Mr. H. SEDDIK Professeur d'Hépto-gastro-entérologie | RAPPORTEUR |
| Mme. I. ERRABIH Professeur d'Hépto-gastro-entérologie | } JUGES |
| Mr. M. OUKABLI Professeur d'Anatomie Pathologique | |
| Mme. N. BENZZOUBEIR Professeur d'Hépto-gastro-entérologie | |

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

"سبحانك لا علم لنا

إلا ما علمتنا

إنك أنت العليم الحكيم"

سورة البقرة: الآية: 31



**UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
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 Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

**1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS
ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

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

Novembre et Décembre 1985

| | |
|--------------------|-------------------------|
| Pr. BENSAID Younes | Pathologie Chirurgicale |
|--------------------|-------------------------|

Janvier, Février et Décembre 1987

| | |
|----------------------------|--------------------|
| Pr. CHAHED OUAZZANI Houria | Gastro-Entérologie |
| Pr. LACHKAR Hassan | Médecine Interne |
| Pr. YAHYA OUI Mohamed | Neurologie |

Décembre 1988

| | |
|---------------------------------|-----------------------|
| Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib | Chirurgie Pédiatrique |
| Pr. DAFIRI Rachida | Radiologie |

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOU DA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOU DA Adil
Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

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

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – Doyen de la FMPO
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – Dir. du Centre National PV
Chimie thérapeutique V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques Doyen de la FMPA
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. HADRI Larbi*
Pr. HASSAM Badredine
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. JELTHI Ahmed
Pr. MAHFOUD Mustapha
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. ABDELHAK M'barek
Pr. BELAIDI Halima
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHAMI Ilham
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. JALIL Abdelouahed
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. CHAARI Jilali*
Pr. DIMOU M'barek*
Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. HDA Abdelhamid*
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. MAHFOUDI M'barek*
Pr. OUADGHIRI Mohamed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie – Orthopédie
Gynécologie –Obstétrique
Dermatologie

Urologie
Chirurgie – Pédiatrique
Neurologie
Pédiatrie
Gynécologie – Obstétrique
Traumatologie – Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Radiologie
Traumatologie-Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
Pr. BIROUK Nazha
Pr. ERREIMI Naima
Pr. FELLAT Nadia
Pr. HAIMEUR Charki*
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TAOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

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

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUMAR 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. ISMAILI Hassane*
Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHEIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MAHASSINI Najat
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
Neurologie
Pédiatrie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
Neurologie – Doyen de la FMP Abulcassis
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie
Cardiologie

Pneumophtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Traumatologie Orthopédie- Dir. Hop. Av. Marr.
Anesthésie-Réanimation Inspecteur du SSM
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne



Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie Directeur Hop. Chekikh Zaied
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouada
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSE Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAB 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. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
Pr. IKEN Ali
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. LAGHMARI Mina
Pr. MABROUK Hfid*
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RACHID Khalid *
Pr. RAISS Mohamed
Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
Pr. RHOU Hakima
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. BOUGHALEM Mohamed*
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. EL YOUNASSI Badreddine*
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. AZIZ Nouredine*
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. BERNOUSSI Abdelghani
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. EL HAMZAOUI Sakina*
Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Néphrologie
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

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

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Cardiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najja

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
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. HANAFI Sidi Mohamed*
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

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*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

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

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation Directeur ERSM
Biochimie-chimie



Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHARKAOUI Naoual*
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
Pr. ELABSI 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. LALAOUI SALIM Jaafar*
Pr. LOUZI Lhoussein*
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed*
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRABET Mustapha*
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. TLIQUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
Pr. AGDR Aomar*
Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AKHADDAR Ali*
Pr. ALLALI Nazik

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

Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale

Médecine interne
Pédiatre
Chirurgie Générale
Neurologie
Neuro-chirurgie
Radiologie



Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 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. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 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

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie *Directeur Hôpital My Ismail*
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phtisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 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

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
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. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAISSOUNI Maha*

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
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 JOUDI 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 Meryim
Pr. GHFIR Imade

Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire



Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
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*

Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
Pr. GHOUNDALE Omar*
Pr. ZYANI Mohammad*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Urologie
Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

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

***Enseignants Militaires**

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

***Enseignants Militaires**



AOÛT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

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

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

| | |
|---------------------------------|--|
| Pr. ABOUDRAR Saadia | Physiologie |
| Pr. ALAMI OUHABI Naima | Biochimie – chimie |
| Pr. ALAOUI KATIM | Pharmacologie |
| Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma | Histologie-Embryologie |
| Pr. ANSAR M'hammed | Chimie Organique et Pharmacie Chimique |
| Pr. BOUHOUCHE Ahmed | Génétique Humaine |
| Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz | Applications Pharmaceutiques |
| Pr. BOURJOUANE Mohamed | Microbiologie |
| Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia | Biochimie – chimie |
| Pr. DAKKA Taoufiq | Physiologie |
| Pr. DRAOUI Mustapha | Chimie Analytique |
| Pr. EL GUESSABI Lahcen | Pharmacognosie |
| Pr. ETTAIB Abdelkader | Zootechnie |
| Pr. FAOUZI Moulay El Abbas | Pharmacologie |
| Pr. HAMZAOUI Laila | Biophysique |
| Pr. HMAMOUCHE Mohamed | Chimie Organique |
| Pr. IBRAHIMI Azeddine | Biologie moléculaire |
| Pr. KHANFRI Jamal Eddine | Biologie |
| Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med | Chimie Organique |
| Pr. REDHA Ahlam | Chimie |
| Pr. TOUATI Driss | Pharmacognosie |
| Pr. ZAHIDI Ahmed | Pharmacologie |
| Pr. ZELLOU Amina | Chimie Organique |

*Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines*





Dédicaces



Ma chère petite famille,

*Toutes dédicaces ne sauraient trouver les mots qu'il faut
pour exprimer ma gratitude et mon amour éternel envers vous.*

A Maman que j'aime, Saadia

*Je me rappelais de la belle enfance que j'ai passé entre tes deux bonnes mains,
entre les bisous, les bons repas, les câlins et l'amour si tendre.*

*J'étais une princesse à tes yeux, je le suis et je le resterai toujours
pour toi maman.*

*Tu te réveillais les soirs pour me remettre la couverture et tu oublies
ton sommeil. Tu te réveillais les matins pour me préparer un bon petit déjeuner et
tu ne penses qu'à moi et pas à ton repos. Ton repos
tu le perturbes pour mes sœurs et moi.*

*Tu voyais et tu vois toujours de la fierté, de la joie
et un grand repos lorsque je suis heureuse dans ma vie.*

*Aujourd'hui maman, avec tous ces sacrifices j'aimerais bien te rendre hommage.
Je sais bien que mes mots ne pourront jamais te remercier mais mon simple bisou
sur tes joues et mes câlins sont mes témoignages
de mon amour sincère envers toi.*

Ton simple sourire me rend toute la vie. . .

*Je t'aime plus que tout dans ce monde. . Tu m'as bercé toute petite
et tu me berces encore aujourd'hui, même en étant adulte. Tu me rends heureuse
lorsque tu me remontes le moral en me faisant oublier les problèmes de la vie
quotidienne. Tu me conseilles du courage pour me battre surtout pour ne pas
m'affaiblir devant les banalités de la vie,
comme tu les appelle.*

*Je sais bien maman les larmes on les verse tout le temps,
les moments de faiblesse on en a toujours, mais toi à chaque fois que je te regarde,
j'observe la femme battante. Celle qui a du courage, celle qui est dure mais à la
fois douce et tendre.*

Je m'incline et je te fais un bisou au front, à la main et aux joues.

Je t'aime et je t'aimerai pour toujours.

*Puisse Allah, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur
et longue vie. Amine.*

A mon Héros, mon papa,

Abderraouf

*Mon père à moi, ou plus intimement mon papa chéri,
je ne t'ai jamais dit à quel point je t'admirais tu as combattu
les maléfices pour nous procurer la sérénité et la quiétude
qu'on connaît sans jamais calculer ni y mettre un prix.*

*Comme on l'a si bien dit : « un père n'est pas celui qui donne la vie,
ce serait trop facile, un père c'est celui qui donne l'amour » D. L.*

*Tu m'as aimé et tellement donné que je t'aime sans limites.
Tu as créé l'être qui écrit en ce moment. Tu as créé l'amour que je te
porte. Tu es un père extraordinaire qui chérit sans attendre en retour,
cette particularité en toi te rend si extraordinaire qu'on te décernerait
le titre de meilleur père du monde.*

*Sache mon papa que, les fruits de l'arbre que tu as planté
et n'as jamais cessé d'arroser, commencent à mûrir ; j'espère que ce
mémoire constituera pour toi un signe de fierté.*

*Puisse Allah, le Très Haut, t'accorder santé, bonheur et longue
vie. Amine.*

Je t'aime et je t'aimerai pour toujours.

A ma sœur aînée Amira,

*Mon sœur, l'innocence incarnée, tu es le cadeau que Dieu tout puissant
a fait pour Papa et Maman, tu es la prunelle de nos yeux.*

*Tu aimes et chéris en toute innocence, tu n'attends rien en retour, tu es si
pure et innocente que tu vois le noir comme rose, et la tristesse comme
joie.*

*On est très chanceux d'être ta famille, Je suis très chanceuse et très
fière d'être ta petite sœur.*

Tu es ma vie, je t'aime à l'infini ma grande petite sœur.

A ma pseudo-jumelle, ma grande sœur Nivine,

*Tu es mon ange gardien, toujours présente à mes côtés
pour me soutenir, m'aider et m'encourager.*

*Tu as toujours été présente pour moi. . tout le temps,
dans mes moments de peines et de joies.*

*Tu as toujours su me guider par tes conseils aussi sages que ta
personne.*

*On a traversé les mêmes chemins, on a su forger notre propre
personnalité. Nous ne sommes pas d'accord sur tout, mais tellement
de points en commun nous unissent.*

Tu auras toujours une place de choix dans mon cœur.

La vie m'a fait un très beau cadeau en faisant de toi Ma Sœur.

Je ne te remercierai jamais assez pour tout ce que tu as fait pour moi.

Je ne te le dis pas assez. . Mais je t'aime et je t'aimerai à tout jamais.

A notre maître, le Pr. Omar Cherkaoui

*Veillez trouver dans ce travail
l'expression de ma gratitude et ma respectueuse considération.*

A ma tante préférée, Tata Zoubida

*En témoignage de l'attachement, de l'amour
et de l'affection que je porte pour toi. Je te dédie ce travail
avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

Je t'aime.

A mon cousin Youssef,

*Au frère que je n'ai jamais eu, aucune dédicace ne saurait
exprimer tout l'amour que j'ai pour toi.*

*Puisse Allah te garder, éclairer ta route et t'aider à
réaliser à tes vœux les plus chers.*

A toute ma famille paternelle et maternelle,

Que Dieu vous protège.

A mes chères amies

Rime Zaki, Salwa Mouime, Nora Dakch, Imane Abbas, Nadia

Boujida, Manal Najab.

*Je ne peux trouver les mots justes et sincères
pour vous exprimer mon affection et mes pensées,
vous êtes pour moi sœurs sur qui je peux compter.*

*En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les
moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail
et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.*

A mes chers amis et collègues,

*Kawtar Bouirig, Salma Mechhor, Ferdaouss Lamarti, Soukaina
Zertiti, Adil Lemssieh, Mustapha Outznit, Samir Mrabti, Kenza
Zniber, Yasmina Benchekroun. . .*

*En souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments
agréables que nous avons passés ensemble. Veuillez trouver dans ce
travail l'expression de mon respect le plus profond et mon
affection la plus sincère.*

Spéciale dédicace à ma promotion d'internat de C.H.U, 2015,

« Mansme7 fik »

A tous Mes enseignants tout au long de mes études.

*A tous ceux ou celles qui me sont chers et
que j'ai omis involontairement de citer.*

A tous les jeunes et anciens internes de l'AMIR:

Durant ma période d'internat j'ai beaucoup appris

*Mon parcours était rempli de complicité et de moments inoubliables, que
ce soit durant les gardes ou autre.*

Je suis fier de faire partie de cette grande famille.

Merci pour votre amitié.

Vive l'internat, Vive l'Amir.



Remerciements



*A notre Maître et Président de thèse
Monsieur le professeur Ahmed Benkirane
Professeur d'Hépatogastroentérologie*

*C'est pour nous un immense privilège
de vous voir accepter de juger ce travail et présider
le Jury de cette thèse. Veuillez trouver dans ce travail
l'expression de ma gratitude et ma respectueuse considération.
Et croire cher maître en notre très haute considération
et notre profond respect*

A notre Maître et Rapporteur de thèse

Monsieur Hassan Seddik,

Professeur d'Hépatogastroentérologie

C'est pour moi un immense honneur d'accepter le défi qu'a représenté ce travail. Qu'il me soit permis de témoigner à travers ces quelques lignes, mon admiration pour vous et votre sens du dur labeur qui n'ont d'égal que vos qualités humaines. Vous m'avez prodigué tant de précieux conseils et je vous en remercie. Puisse ce travail être pour moi l'occasion de vous exprimer ma gratitude et mon dévouement.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame Ikram Errabih,
Professeur d'Hépatogastroentérologie

Ce fût un grand honneur pour moi que d'être encadrée par vous tant pour vos qualités professionnelles incontestables que pour votre soutien.

Je vous en remercie.

Nous avons pu apprécier l'étendue de vos connaissances, votre disponibilité et vos grandes qualités humaines. Veuillez trouver ici, cher Maître, le témoignage de ma profonde gratitude et grand respect.

Puisse Allah, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie. Amine.

A notre Maître et Juge de thèse
Madame Nadia Benzoubeir,
Professeur d'Hépatogastroentérologie et Proctologie

Nous sommes très touchés par la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu accepter de juger ce travail. Nous vous remercions pour l'honneur que vous nous faites en siégeant parmi ce jury. Veuillez croire cher maître, en l'expression de notre profond respect.

*A notre Maître et Juge de thèse
Monsieur Mohamed Oukabli,
Professeur d'Anatomo-pathologie*

*Vous nous faites l'honneur de juger ce travail.
Nous vous remercions pour le temps et l'intérêt
que vous y avez porté. Recevez ici le témoignage
de notre gratitude.*

LISTE DES ABREVIATIONS :

| | |
|-----------------|--|
| ADN | : Acide désoxyribonucléique |
| AINS | : Anti-inflammatoires non stéroïdiens |
| Cag A | : Cytotoxin-associated gene A |
| Cag PAI | : Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island |
| COX2 | : Cyclooxygénase 2 |
| ELISA | : Enzyme-linked immunosorbent assay. |
| H.pylori | : Hélicobacter Pylori. |
| IC | : Indice de confiance |
| Ig | : Immunoglobuline. |
| IL | : Interleukine. |
| INO | : Institut National d'oncologie |
| IPP | : inhibiteurs de la pompe à protons |
| LPS | : Lipopolysaccharide |
| MALT | : Mucosa associated lymphoid tissue. |
| NO | : Monoxyde d'azote |
| OMS | : Organisation mondiale de la santé |
| OR | : Odds ratio |
| PAS | : Periodic Acid Schiff |

PCR : Polymérase chaîne réaction

PTI : Purpura thrombocytopénique idiopathique

RGO : Reflux gastro-oesophagien

RR : Risque relatif

SabA : Sialic acid-binding adhesin

SSTIV : Système de sécrétion de type IV

TH1 : T helper 1

TH2 : T helper 2

TNF : Tumor Necrosis Factor

TRU : Test Respiratoire à l'Urée marquée

VacA : Cytotoxine vacuolisante

LISTE DES FIGURES

| | |
|--|----|
| Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie)..... | 7 |
| Figure 2 : Morphologie de <i>H. pylori</i> en microscopie électronique. | 11 |
| Figure 3 : 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. | 11 |
| Figure 4 : Interaction entre <i>Helicobacter pylori</i> et l'hôte. | 15 |
| Figure 5 : Activité de l'enzyme urgeasse..... | 16 |
| Figure 6 : Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale. | 20 |
| Figure 7 : Schéma illustrant les facteurs impliqués dans la pathogenèse liée à l'infection à <i>H. pylori</i> | 26 |
| Figure 8 : Prévalence de l'infection à <i>Helicobacter pylori</i> dans le monde..... | 27 |
| Figure 9 : Courbes schématiques de la prévalence de l' <i>H. pylori</i> en fonction de l'âge dans les pays développés et les pays en voie de développement. | 28 |
| Figure 10 : Expression de la pathologie gastroduodénale à <i>H. pylori</i> en fonction de la topographie de la gastrite et de ses conséquences sur la sécrétion acide. | 33 |
| Figure 11 : Conséquences cliniques de l'infection par <i>H. pylori</i> en fonction du temps | 34 |
| Figure 12 : Cascade de Correa des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer..... | 38 |
| Figure 13 : Test rapide à l'uréase | 42 |
| Figure 14 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13..... | 46 |
| Figure 15 : fiche d'exploitation | 53 |
| Figure 16 : Répartition des patients selon le sexe | 55 |
| Figure 17 : Manifestations cliniques..... | 56 |
| Figure 18 : Intensité de la gastrite dans l'antre et dans le fundus. | 57 |
| Figure 19 : Activité de la gastrite au niveau de l'antre et du fundus..... | 58 |

| | |
|---|----|
| Figure 20 : Densité de l'H. pylori dans le Fundus..... | 59 |
| Figure21 : densité de l'H. pylori dans l'Antre | 60 |
| Figure 22 : Prévalence de l'atrophie et de la métaplasie au niveau gastrique. | 61 |
| Figure23 : Incidence du cancer gastrique dans le monde et prévalence de l'infection à H.pylori. | 68 |
| Figure 24 : Répartition mondiale du cancer gastrique chez l'homme dans le monde. | 71 |
| Figure 25 : Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions. <i>MI</i> : <i>métaplasie intestinale</i> ; <i>DBG</i> : <i>dysplasie de bas grade</i> ; <i>DHG</i> : <i>dysplasie de haut grade</i> | 73 |
| Figure 26 : Echelle de gradation visuelle élaborée par les membres du groupe de la classification de Sydney révisée | 80 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau I : performances des méthodes invasives | 44 |
| Tableau II : performances des méthodes non invasives..... | 47 |
| Tableau III: Corrélation entre la densité bactérienne et les lésions histologiques. | 62 |
| Tableau IV: Age moyen selon les études | 64 |
| Tableau V : Taux des lésions préneoplasiques dans différentes séries | 67 |
| Tableau VI : Recommandations de recherche et d'éradication de H. pylori..... | 76 |

SOMMAIRE

| | |
|--|----|
| INTRODUCTION | 1 |
| GÉNÉRALITÉS | 4 |
| INFECTION A HELICOBACTER PYLORI | 5 |
| I-HISTORIQUE:..... | 5 |
| II- BACTERIOLOGIE :..... | 10 |
| 1-Taxonomie..... | 10 |
| 2-Caractéristiques morphologiques | 10 |
| 3-Caractéristiques génotypiques..... | 12 |
| 4-Caractéristiques biochimiques et culturelles..... | 13 |
| a-Mode nutritionnel | 13 |
| b-Conditions de culture..... | 13 |
| c-Condition de pH et de résistance à l'acidité..... | 14 |
| 5-Facteurs impliqués dans la pathogénèse : | 14 |
| 5-1-Facteurs de virulence bactériens : | 14 |
| a-Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne : | 16 |
| i- Activité Uréasique : | 16 |
| ii- Mobilité: | 17 |
| iii- Adhérence bactérienne | 17 |
| iv- Activités lipase et protéase..... | 18 |
| b-Facteurs de lésions tissulaires : | 18 |
| i- Ilot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA | 18 |
| ii- Cytotoxine vacuolisante Vac A: | 21 |
| iii- Lipopolysaccharide (LPS)..... | 22 |

| | |
|--|----|
| iv- Peptidoglycanes (PG) : | 22 |
| v- Autres protéines pro-inflammatoires : | 22 |
| 5-2-Facteurs liés à l'hôte..... | 22 |
| a-Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte..... | 22 |
| b-Perturbation de la sécrétion acide : | 23 |
| c- Polymorphismes génétiques de l'hôte: | 24 |
| 5-3-Facteurs environnementaux : | 25 |
| III-EPIDEMIOLOGIE : | 27 |
| 1-Prévalence: | 27 |
| 2-Variation avec l'âge, effet de génération : | 28 |
| 3-Reservoir : | 29 |
| a-Humain: | 29 |
| b-Animaux : | 29 |
| c-L'environnement : | 29 |
| 4-Mode de transmission : | 30 |
| IV-PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION A H. PYLORI : | 32 |
| A-Pathologies digestives : | 32 |
| 1-Gastrite aigue ou chronique à H. pylori..... | 32 |
| 2-Ulcères gastroduodénaux : | 34 |
| 3-Le cancer gastrique: | 35 |
| 4-Lymphome gastrique de MALT..... | 36 |
| B-Pathologies extra-digestives : | 37 |
| 1-Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) : | 37 |
| 2-Anémie ferriprive : | 37 |
| 3-Autres manifestation extra-digestifs : | 37 |

| | |
|--|-----------|
| V-LESIONS PRE-NEOPLASIQUES GASTRIQUE : | 37 |
| 1-Atrophie gastrique | 38 |
| 2-Métaplasie intestinale : | 39 |
| 3-Dysplasie et cancer superficiel : | 40 |
| VI-DIAGNOSTIC | 41 |
| 1-Les méthodes diagnostiques de l'infection : | 41 |
| 1-1 Les méthodes invasives : | 41 |
| a-L'examen anatomo-pathologique | 41 |
| b-Test rapide à l'uréase | 41 |
| c- Diagnostic bactériologique | 42 |
| d- Amplification génique | 43 |
| 1-2-Les méthodes non invasives : | 45 |
| a-La sérologie: | 45 |
| b-Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 | 45 |
| c-Recherche d'antigène dans les selles | 46 |
| 2-Stratégie diagnostique | 48 |
| 2-1-Dépistage avec biopsies gastriques | 48 |
| 2-2 Dépistage sans biopsies gastriques | 48 |
| 2-3 Le contrôle d'éradication | 49 |
| NOTRE ÉTUDE | 50 |
| I-MATÉRIELS ET MÉTHODES | 51 |
| 1-OBJECTIFS DE L'ETUDE : | 51 |
| 2-CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION : | 51 |
| A. Critères d'inclusion : | 51 |
| B. Critères d'exclusion : | 51 |
| 3-ENDOSCOPIE ET ETUDE HISTOLOGIQUE | 52 |

| | |
|--|-----------|
| 4- RECUEIL DES DONNEES ET DES RESULTATS | 52 |
| 5-L'ANALYSE STATISTIQUE : | 54 |
| II-RESULTATS | 55 |
| 1-DONNEES GENERALES ET DEMOGRAPHIQUES : | 55 |
| a-Age : | 55 |
| b- Sexe : | 55 |
| 2-ANTECEDENTS ET SIGNES FONCTIONNELS : | 56 |
| 3- DONNEES HISTOLOGIQUES : | 57 |
| a-Fréquence de l'atteinte histologique : | 57 |
| b-Intensité de la gastrite : | 57 |
| c-Activité de la gastrite : | 58 |
| d-La densité de l'H. Pylori : | 59 |
| 1-Au niveau fundique : | 59 |
| 2-Au niveau antral: | 60 |
| e-Prévalence des lésions préneoplasiques : | 60 |
| f-Corrélation entre la densité bactérienne et lésions histologiques : | 61 |
| DISCUSSION | 63 |
| 1-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DEMOGRAPHIQUE : | 64 |
| A-Age: | 64 |
| B-SEXE : | 64 |
| 2-DONNEES HISTOLOGIQUES : | 65 |
| A- CORRELATION : INFECTION A H.PYLORI ET LES LESIONS PRENEOPLASIQUES : | 65 |
| a-Gastrite atrophique : | 65 |
| b-Métaplasie intestinale : | 66 |
| c-Lien de cause à effet : infection à H.pylori et néoplasie gastrique en Afrique ? | 67 |
| d-Densité bactérienne : | 69 |

| | |
|--|----|
| B- DYSPLASIE ET CANCER GASTRIQUE : | 70 |
| 3- BENEFICE DE L'ERADICATION DE L'INFECTION A H. PYLORI : .. | 72 |
| 4-PREVENTION DU CANCER GASTRIQUE : | 74 |
| CONCLUSION | 77 |
| ANNEXE | 79 |
| RÉSUMÉS | 85 |
| BIBLIOGRAPHIE, WEBOGRAPHIE | 89 |



Introduction



Dès 1994, l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a classé l'infection à *Helicobacter pylori* comme un carcinogène de type 1 avec un niveau d'imputation pour le cancer gastrique comparable à celui du tabac pour le cancer du poumon. Depuis, de nombreuses études épidémiologiques ont confirmé l'impact de l'infection à *H. pylori* sur la carcinogenèse gastrique.

On distingue le cancer gastrique proximal ou cancer du cardia et le cancer gastrique distal. Les études épidémiologiques ont montré que seul le cancer distal et non le cancer du cardia était lié à l'infection à *H. pylori*.

Histologiquement, le cancer distal existe sous deux formes, la forme dite intestinale à prédominance glandulaire et la forme diffuse avec prédominance de cellules isolées incluant les limites.

L'adénocarcinome de type intestinal est le résultat de la progression des lésions muqueuses de la gastrite chronique à l'atrophie puis la métaplasie intestinale et enfin la dysplasie ; ce processus, dont le départ est l'infection à *H. pylori*, prend plusieurs dizaines d'années.

Le cancer de type diffus survient lui aussi sur une gastrite chronique inflammatoire liée à *H. pylori* mais il n'est pas associé aux lésions précancéreuses que sont la métaplasie intestinale et l'atrophie et survient plus tôt dans la vie.

Le cancer de l'estomac constitue une affection préoccupante par sa fréquence et sa gravité.

Bien que son incidence diminue spontanément au cours de la dernière décennie dans la plupart des pays, le cancer de l'estomac reste fréquent, représentant la deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde. L'incidence des formes proximales (cancer du cardia) et des formes diffuses est en élévation par rapport aux formes distales et intestinales. L'âge moyen de survenue dans le monde est environ 75 ans.

Au Maroc, on ne dispose pas de données épidémiologiques, vu l'absence d'un registre national des cancers.

Cependant, selon une étude réalisée à l'Institut National d'Oncologie à Rabat, le cancer gastrique occupe la septième place parmi l'ensemble des cancers et la deuxième place parmi les cancers digestifs après les cancers colorectaux.

Le diagnostic est basé essentiellement sur l'endoscopie digestive haute et l'étude anatomo-pathologique.

La relation entre l'*H. pylori* et le cancer gastrique est actuellement bien établie mais y'a-t-il une corrélation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions pré-néoplasiques ?

Nous avons essayé de répondre à cette question à travers une étude prospective ayant inclus 481 patients infectés par l'*H. pylori* et réalisée au Service de Gastro-entérologie II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat.



Généralités



INFECTION A HELICOBACTER PYLORI

I-HISTORIQUE:

L'estomac a longtemps été considéré comme un milieu stérile, en dehors de rares cas de fistules gastro-entériques. Le pH bas qui règne dans la cavité gastrique était censé éliminer toutes les bactéries. Des observations isolées, dont certaines très anciennes avaient rapporté la présence incidente de bactéries, notamment spiralées.

Après un article de 1945 par E. Palmer qui concluait à l'absence de spirochètes au niveau de la muqueuse gastrique à partir de l'examen de 1180 biopsies, l'intérêt sur le sujet déclinait rapidement et les travaux disparaissaient de la littérature pendant 20 ans.[1]

Parallèlement on s'était aperçu de la présence d'une activité uréasique dans l'estomac.

En 1955, cette activité uréasique fut attribuée à une origine bactérienne. On avait même établi une relation entre l'activité uréasique et la maladie ulcéreuse et certains patients ont été traités par l'urée.

En 1975, Steer et Colin Jones, deux auteurs anglais, rapportaient la présence d'une bactérie à la partie profonde de la couche du mucus chez des patients présentant un ulcère gastrique. La culture des biopsies aboutissait à l'identification de *Pseudomonas aeruginosa*. On sait actuellement que ces bactéries vues au microscope à balayage étaient en fait l'*Helicobacter pylori* et que les produits de la culture correspondaient à une contamination des canaux à biopsie, à une époque où les endoscopes n'étaient pas désinfectés ! [1,2]

Le succès allait enfin venir grâce aux travaux de deux médecins australiens de l'hôpital de Perth, Robin Warren (anatomopathologiste) et Barry Marshall (interne en gastro-entérologie). Warren avait signalé à Marshall qu'il observait fréquemment sur les biopsies gastriques des bactéries spiralées. Marshall élabore alors un programme sur 100 patients étudiés par gastroscopie avec mise en culture systématique en milieu micro-aérophile des biopsies.

En 1982, après 34 essais infructueux et suite à un week-end de Pâques prolongé ces deux chercheurs réussirent à cultiver ces bactéries spiralées à partir d'une biopsie gastrique.

En effet, un technicien a oublié une boîte de Pétri deux jours supplémentaire avant de la jeter ce qui a permis la culture de ces bactéries à croissance lente au bout de 5 jours ; ceci aboutissait à une publication initiale dans The Lancet 1983 [1].

En 1984, Zangenberg et Coll notaient que la bactérie produisait une grande activité d'uréase en culture.

Marshall et Warren ont observé une forte association entre la présence d'*Helicobacter pylori* et l'inflammation gastrique chez les patients présentant un ulcère gastroduodéal. Malgré ces travaux la communauté scientifique réfutait ces observations.

En 1985, Marshall ingéra un inoculum d'*Helicobacter pylori*, contractant ainsi un syndrome dyspeptique aigu avec apparition d'une gastrite aiguë sur biopsies effectuées au 10ème jour, satisfaisant comme cela trois des quatre postulats de Robert Koch. Les bactéries étaient cultivées remplissant le 4ème postulat. [1,3]

Rebaptisé *Campylobacter pylori*, en raison de sa ressemblance avec le genre *Campylobacter*, de par sa morphologie spiralée et la présence de flagelles, le germe allait en 1989 être classé comme le chef de file d'un nouveau genre *Hélicobacter* et dénommé *Hélicobacter pylori*.

La découverte en 1987 de la réduction des récurrences ulcéreuses après éradication de l'*H.pylori* allait permettre de convaincre beaucoup de cliniciens septiques.

Dans les années 90, un autre bouleversement s'opéra avec la mise en cause de la bactérie dans deux pathologies tumorales graves, l'adénocarcinome gastrique et le lymphome gastrique du MALT, modifiant totalement leur prise en charge.

L'année 1994 est marquée par une conférence de consensus de l'Institut National de la Santé Américain recommandant d'éradiquer *H. pylori* dans le cadre des ulcères. C'est aussi en 1994 que l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène pour l'homme. C'est la première infection bactérienne associée à un cancer chez l'homme.

Cette découverte a valu le prix Nobel de médecine en 2005 à Barry Marshall et Robin Warren, pour leurs travaux sur *H. pylori* (figure 1).



Barry J. Marshall



J. Robin Warren

Figure 1 : BJ Marshall et JR Warren (Prix Nobel de Médecine et de Physiologie)

Dates clés dans l'histoire de Helicobacter pylori [3]

- **1893** Bactéries spiralées gastriques rapportées pour la première fois dans l'estomac du chien
- **1906** Mise en évidence de Spirochètes dans l'estomac humain 1924 Une activité uréasique est rapportée dans l'estomac humain
- **1950** l'Uréase chez les patients atteints d'ulcérations gastriques neutralise l'acidité gastrique par la production d'ammoniac
- **1975** Présence de spirochètes et de gastrite dans 80% des ulcères gastriques 1976 Cascades des étapes de la carcinogenèse gastrique proposée par la Correa
- **1983** Micro-organismes Campylobacter-like associés à une gastrite avec possibilité d'ulcération bulbaire
- **1985** Relations temporelles entre l'acquisition de l'infection à H.pylori et le développement de la gastrite.
- **1987** Intérêt de l'éradication de H. pylori dans la cure de l'ulcère bulbaire 1989 Suggestions du génie de Helicobacter
- **1993** Eurogast Study Group met en évidence la corrélation infection à H. pylori et la mortalité par cancer gastrique.
- **1993** Régression du lymphome de MALT de bas grade après éradication de H. pylori 1994 H. pylori est classifié comme un carcinogène grade 1

- **1994** l'infection à *Helicobacter pylori* doit être éradiquée dans l'ulcère bulbaire 1996 Etude MACH 1: triple thérapie avec oméprazole produit le taux le plus élevé d'éradication.
- **1997** Consensus de Maastricht
- **1999** Etudes MACH 2: tests de susceptibilité
- **2001** le cancer gastrique se développe uniquement chez les patients infectés par *H. pylori* ?
- **2002** Deuxième consensus de Maastricht
- **2005** Sérum pepsinogène est un bon marqueur prédictif du développement du cancer gastrique.
- **2005** Prix Nobel: Robin Warren et Barry Marshall.
- **2006** Troisième consensus Maastricht
- **2012** Quatrième consensus Maastricht
- **2016** Cinquième consensus Maastricht

II- BACTERIOLOGIE :

1-Taxonomie

H. pylori est une bactérie de forme hélicoïdale découverte dans une zone de l'estomac proche du pylore, d'où son nom. Le genre *Helicobacter* comprend actuellement plus de 30 espèces dont *Helicobacter pylori*. La bactérie est classée dans le règne des *Bacteria*, la division est *Proteobacteria*, la classe *Epsilonproteobacteria*, l'ordre des *Campylobacterales*, la famille *Helicobacteraceae*, le genre *Helicobacter* et l'espèce *Helicobacter pylori*. La famille des *Helicobacteraceae* contient aussi les genres *Thiovolum* et *Wolinella* [4,5].

2-Caractéristiques morphologiques

H. pylori est un bacille à Gram négatif spiralé, incurvé, non sporulé, d'aspect polymorphe, mesurant 2 à 4 micromètres de long et 0,5 à 1 micromètre de large. Il est mobile grâce à 4 à 6 flagelles polaires engagés, permettant une mobilité dans le suc gastrique et une pénétration dans le mucus. La forme hélicoïdale lui permet de s'ancrer à la paroi par des mouvements hydrodynamiques (figure 2).

La morphologie peut prendre la forme de U, C, S ou de O (figure 2 et 3). Sur des cultures âgées, mais également in vivo, la morphologie de *H.Pylori* évolue vers une forme sphérique dite « forme coccoïde » qui correspond à un état de différenciation de la bactérie en réponse à un environnement hostile (figure 3) [5,6]

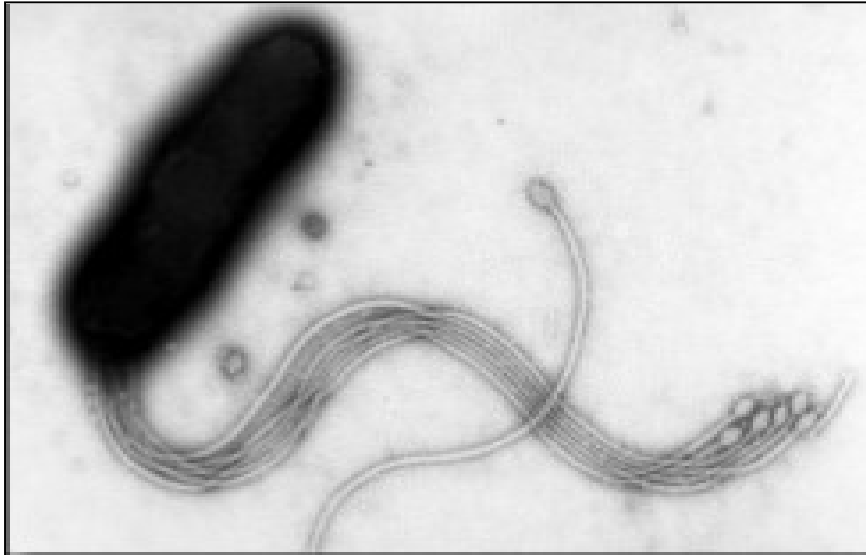


Figure 2 : Morphologie de *H. pylori* en microscopie électronique. [7].

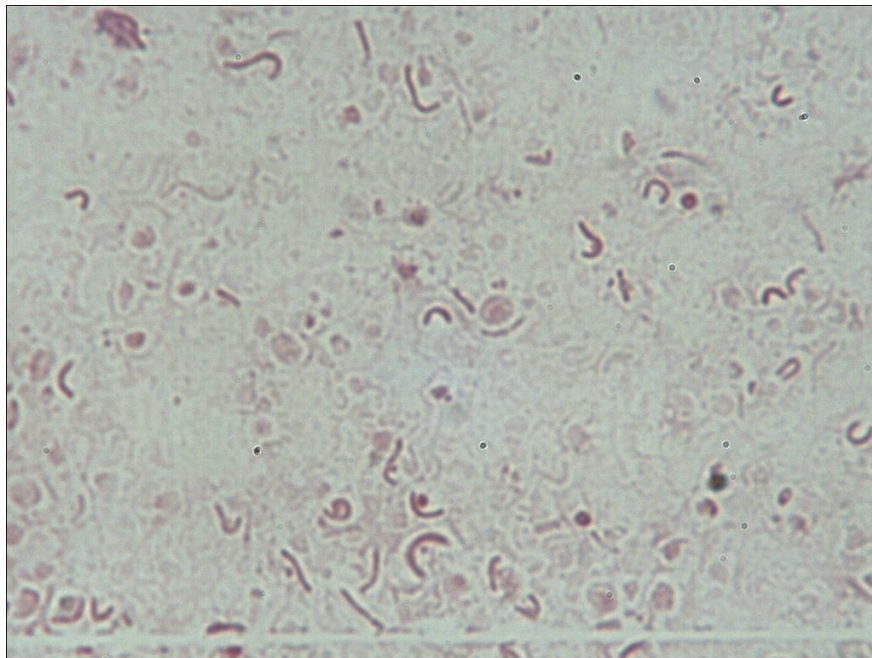


Figure 3 : Examen microscopique d'une culture après coloration de Gram. *H. pylori* apparaît sous diverses formes : bacillaire, incurvé, en U, en C ou en O [8].

3-Caractéristiques génotypiques

Le génome a été séquencé pour la première fois en 1997 chez un patient anglais présentant une gastrite chronique [9,10], il est ainsi composé d'un seul chromosome circulaire dont le nombre de paires de bases varie de 1,5 à 1,7 millions.

Le génome contient environ 1500 gènes dont 90,8 à 91% sont codants, il contient une partie stable et une partie variable d'où la diversité entre les souches. La séquence génomique des différentes souches de *H. pylori* varie en fonction des régions géographiques.

En effet, toutes les études menées révèlent qu'en dépit des propriétés biochimiques très homogènes, il existe au sein de l'espèce *H. pylori* une très grande diversité génomique.

Celle-ci, unique dans le monde bactérien, est encore mal comprise mais aboutissant toutefois à un monomorphisme phénotypique. Cette diversité génomique pourrait s'expliquer par une dérive géographique ancienne des souches et /ou par une sélection différente des souches en fonction des caractéristiques de l'hôte. [9,10]

A ce jour la composition génomique de souches d'*H.pylori* est connue : « *H.pylori* 26695 » isolé en Angleterre en 1987 et « *H.pylori* J99 » isolé aux USA en 1994[8].

Les régions chromosomiques essentielles contiennent les gènes intervenant dans la synthèse de l'uréase, la cytotoxine VacA, de l'antigène CagA et des flagellines. La plus part des souches isolées en Asie de l'Est possèdent l'îlot de pathogénicité CagA et des allèles toxigènes du gène VacA, alors qu'environ 50% des souches isolées en Europe ou aux USA possèdent ces gènes.

4-Caractéristiques biochimiques et culturelles

a-Mode nutritionnel

H. pylori n'utilise pas les sucres, cette bactérie est asaccharolytique. Elle tire son énergie d'acides aminés et d'acides organiques, elle est dite chimio-organotrophe.

Elle possède de nombreuses enzymes qui lui permettent de coloniser la muqueuse gastrique et d'exercer son pouvoir pathogène : une catalase, une oxydase, une uréase, des amidases, des peptidases, des phosphatases, des phospholipases, un superoxyde dismutase, autant d'enzymes de détection aisée qui servent à l'identification de la bactérie [11].

b-Conditions de culture

H. pylori est une bactérie micro-aérophile exigeant 5% d'oxygène et 5 à 10% de dioxyde de carbone et ayant un optimum de croissance à 37°C. C'est une bactérie fragile, qui, pour être isolée, nécessite des conditions particulières de transport (milieu de transport ou congélation immédiate à -80°C) et nécessite d'utiliser des milieux adaptés.

On utilise une base d'agar soit la gélose « cœur-cervelle », la gélose Columbia, ou la gélose Wilkins Chalgren pour cultiver cette bactérie.

Il est nécessaire d'ajouter des facteurs de croissance, des oligoéléments et des vitamines [11].

c-Condition de pH et de résistance à l'acidité

H. pylori survit dans l'estomac à un pH situé entre 1 et 4 grâce à son activité uréasique. L'uréase provoque la libération d'ammoniac à partir de l'urée. L'ammoniac étant une base, il permet de diminuer la quantité d'ions H_3O^+ dans le milieu, augmentant ainsi le pH. De plus, les flagelles résistent à l'acidité gastrique grâce à une gaine protéique les entourant [11,12].

5-Facteurs impliqués dans la pathogénèse :

L'intervention de différents facteurs bactériens amène à l'affaiblissement de la barrière épithéliale et à des lésions gastriques apparentes lors de l'observation par endoscopie de l'estomac. (Figure 4).

5-1-Facteurs de virulence bactériens :

Les facteurs de virulence bactériens jouent un rôle déterminant dans l'évolution de l'infection. Ainsi, certains permettent à la bactérie de résister à l'acidité gastrique, de se mouvoir dans le mucus et d'échapper à la réponse immunitaire : ce sont ses facteurs de colonisation et de persistance.

D'autres sont responsables de l'altération de la muqueuse gastrique présents et exprimés de manière variable suivant les souches.

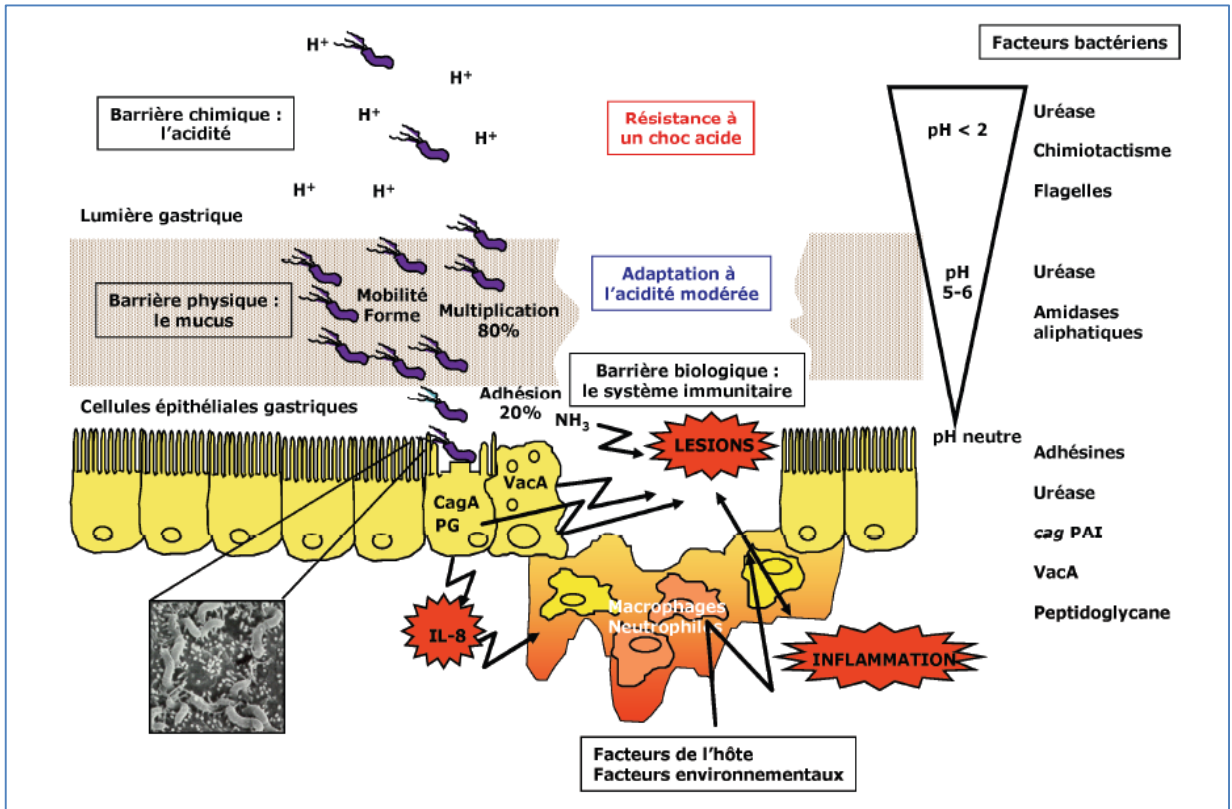


Figure 4 : Interaction entre *Helicobacter pylori* et l'hôte.

a-Facteurs de colonisation et de persistance bactérienne :

i- Activité Uréasique :

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 d'ailleurs été observé que les bactéries déficitaires en uréase sont incapables de survivre dans le milieu gastrique [13].

Produite abondamment (6 à 10 % des protéines totales), cette métalloenzyme à Nickel, de localisation cytoplasmique, assure l'hydrolyse de l'urée prélevée dans le milieu environnant gastrique en ammoniac et dioxyde de carbone. L'ammoniac, en neutralisant les ions H^+ du milieu gastrique, augmente le pH indispensable à la survie de la bactérie dans un environnement acide (Figure 5).

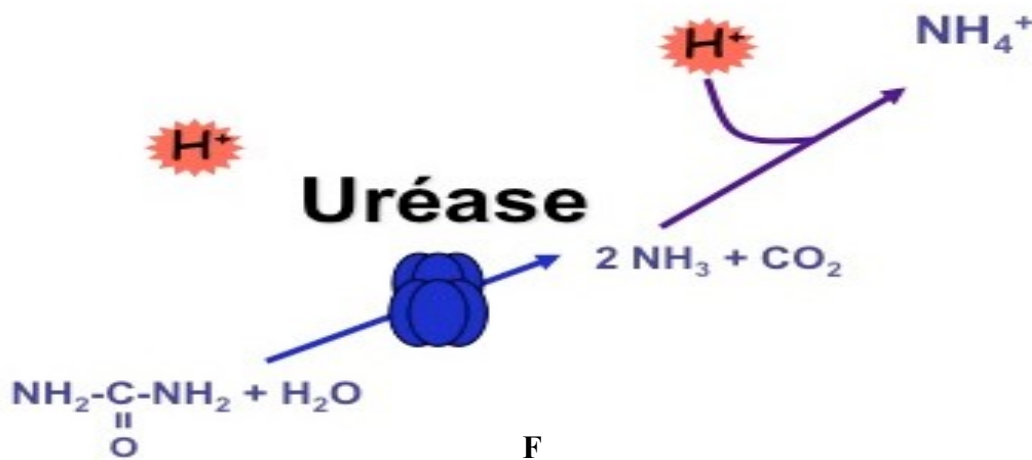


Figure 5 : Activité de l'enzyme uréase [13]

L'uréase est codée par deux opérons *ureAB* et *ureIEFGH*. Les gènes *ureA* et *ureB* codent pour la structure de l'enzyme, les cinq autres gènes codent pour les protéines qui activent l'enzyme [14]. Le gène *ureI* code pour un canal à urée situé au niveau de la membrane cytoplasmique capable de s'ouvrir ou de se fermer suivant les conditions acides du milieu gastrique. Il est indispensable à la survie de la bactérie [15].

L'ammoniac, issu de l'hydrolyse de l'urée, altère l'épithélium gastrique en inhibant le renouvellement et la réparation cellulaire. Par ailleurs, l'uréase contribue aux altérations tissulaires par recrutement des neutrophiles et des monocytes dans la muqueuse et par l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoires.

ii- Mobilité:

H. pylori ne survit que très brièvement au pH acide de l'estomac (pH 1 à 2). Pour subsister, la bactérie doit donc abrégé son séjour dans la lumière gastrique et se diriger rapidement vers la muqueuse où le pH est plus élevé.

Sa mobilité est donc un facteur indispensable à sa survie et à la colonisation de la muqueuse gastrique.

iii- Adhérence bactérienne

Suite à son cheminement à travers la lumière gastrique, *H. pylori* rejoint le mucus où s'opère la multiplication bactérienne. En parallèle, certaines bactéries entrent en interaction avec les cellules épithéliales par le biais des adhésines. La colonisation reste donc extra-cellulaire. Par cet ancrage, la bactérie est ainsi capable de demeurer dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire. Elle peut aussi, par son système de sécrétion de type IV (SSTIV), transmettre des facteurs de virulence dans les cellules épithéliales et contribuer à la persistance de l'infection en affaiblissant la réponse de l'hôte.

iv- Activités lipase et protéase

H. pylori possède une activité protéasique responsable de la destruction de la mucine, protéine entrant dans la composition du mucus et une activité lipasique impliquée dans l'altération de la structure phospholipidique de l'épithélium gastrique.

b-Facteurs de lésions tissulaires :

i- Îlot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA

L'îlot de pathogénicité Cag PAI (Cytotoxin associated gene Pathogenicity Island) est une région génomique de 40 kb comprenant une trentaine de gènes [18]. Toutes les souches de *H. pylori* n'en sont pas dotées. Ainsi, on distingue deux catégories : les souches de type I possédant dans leur génome un îlot de pathogénicité et les souches de type II qui en sont dépourvues. Environ 60 à 70 % des souches occidentales et plus de 95 % des souches d'Asie de l'Est expriment la protéine CagA [12]. 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 [19]. Ceci explique, en partie, pourquoi les pays asiatiques sont plus touchés par le cancer de l'estomac.

Cet îlot code pour un système de sécrétion de type IV (SSTIV) et pour des protéines de la famille Cag notamment CagA codée par le gène *cagA*

Le SSTIV est une sorte de « seringue » qui relie le cytoplasme bactérien aux cellules épithéliales gastriques.

Cette interaction provoque :

La sécrétion et la translocation de la protéine CagA dans la cellule. La CagA provoque un réarrangement du cytosquelette aboutissant à des cellules ayant une forme allongée dite « colibri ».

L'activation de la voie de signalisation mitogénique qui peut aboutir à une prolifération incontrôlée et/ou à la mort cellulaire.

L'injection d'un composant soluble du peptidoglycane bactérien (acide D-glutamyl-méso-diaminopimélique) dans la cellule. Sa reconnaissance par le récepteur intracellulaire de l'immunité innée (Nod1) entraîne une activation d'une série de gènes y compris ceux de certaines cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 8 (IL-8) mais aussi IL-10 et IL-12. Ce qui entraîne une inflammation de la muqueuse gastrique. (figure 6).

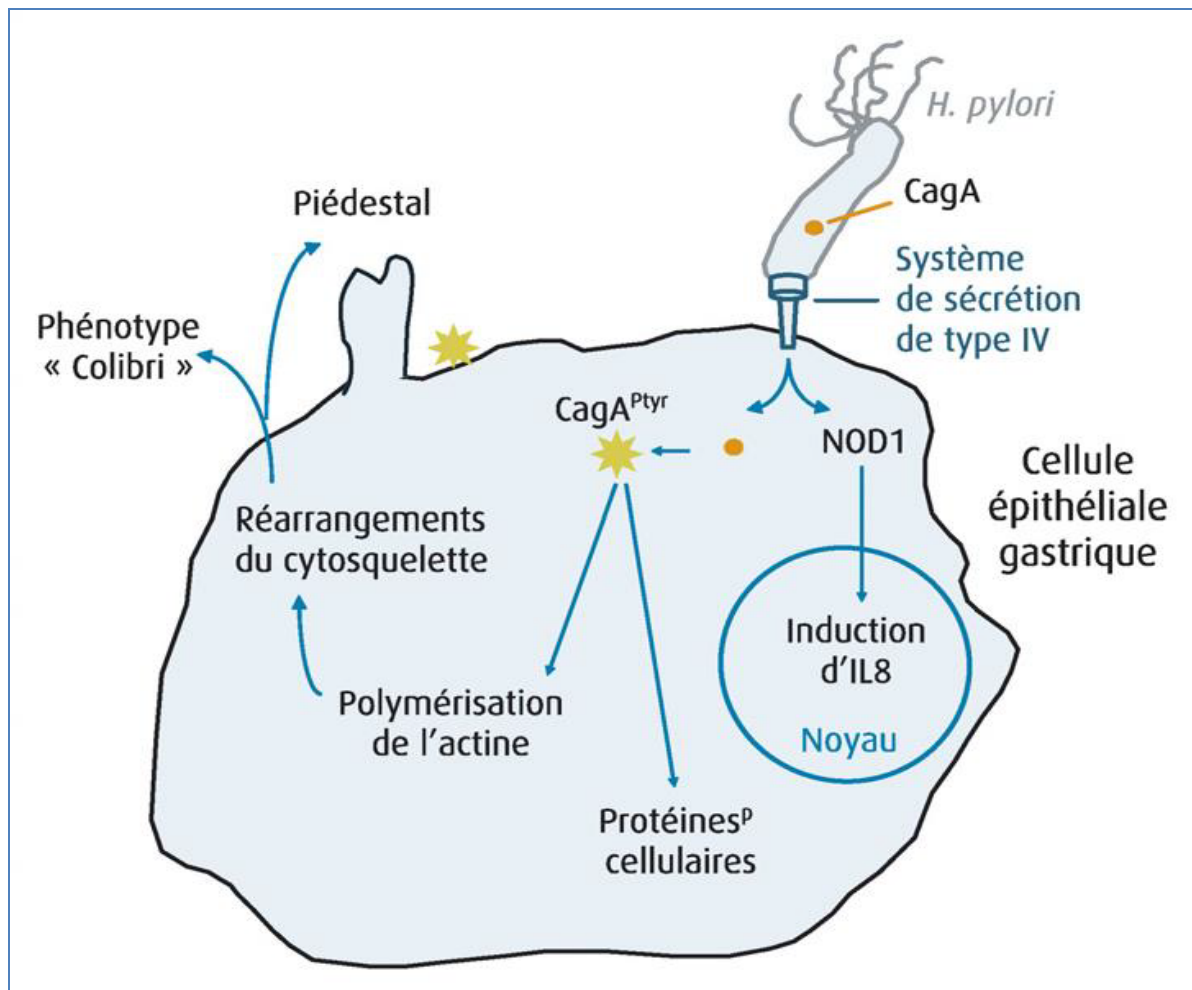


Figure 6 : Effet de l'îlot de pathogénicité cag sur la cellule épithéliale [20].

ii- Cytotoxine vacuolisante Vac A:

Toutes les souches de *H. pylori* possèdent le gène *vacA* codant pour une cytotoxine vacuolisante appelée protéine VacA. Toutefois, seules certaines souches expriment la protéine et ont une activité cytotoxique sur les cellules épithéliales gastriques.

Le gène *vacA* présente une grande diversité allélique au niveau de trois principales régions : la région *s* codant pour la séquence signal de la protéine (allèle *s1* fonctionnel et allèle *s2* non fonctionnel), la région *i* (intermédiaire) et la région *m* située au milieu du gène (allèles *m1* et *m2*) [18]. Ce polymorphisme génique conduit à différentes combinaisons alléliques possibles et à une activité cytotoxique variable suivant les souches [21]. Ainsi, 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 [22].

Induit la formation de larges vacuoles dans la membrane des cellules épithéliales, une diminution de la production de mucine et l'apoptose des cellules en agissant au niveau des mitochondries. De plus cette toxine altère les connections entre les cellules épithéliales, inhibe les effets et la prolifération des lymphocytes T arrivant au site d'infection favorisant la persistance de la bactérie.

iii- Lipopolysaccharide (LPS)

Le LPS, situé à la surface bactérienne joue un rôle clé dans l'activation du système immunitaire et de la réponse inflammatoire. Il stimule la libération de cytokines notamment IL-8 et active les monocytes. Il inhibe la synthèse de mucine et stimule la sécrétion de pepsinogène, précurseur de la pepsine impliquée dans le catabolisme des protéines [24].

iv- Peptidoglycane (PG) :

Le SSTIV peut délivrer à la cellule épithéliale des composants du PG appartenant à *H.pylori* induisant ainsi une réponse inflammatoire.

v- Autres protéines pro-inflammatoires :

- La protéine OipA (Outer inflammatory protein A)
- HP-NAP (*H. pylori* Neutrophil Activating Protein)
- DupA (Duodenal ulcer promoting gene)

5-2-Facteurs liés à l'hôte

Les facteurs de virulence bactériens ne sont pas les seuls éléments en cause dans l'évolution de l'infection vers des pathologies sévères.

a-Réponses inflammatoire et immunitaire chez l'hôte

L'infection à *H. pylori* induit dans un premier temps une réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse gastrique avec présence de polynucléaires et de lymphoplasmocytes.

Par la suite, la persistance de la bactérie provoque une forte réponse immunitaire cellulaire et humorale impliquée dans les lésions gastriques.

H. pylori ne pénètre pas dans les cellules, c'est une bactérie extra-cellulaire capable de développer une infection de surface lui permettant d'échapper aux défenses de l'hôte. De ce fait, le recrutement et l'activation des cellules inflammatoires découlent d'une activation directe du système immunitaire, par interaction entre la bactérie et la cellule .

Ceci va déclencher la production de cytokines, notamment l'IL-8, par les cellules épithéliales qui ont un rôle chimiotactique sur les polynucléaires et les macrophages, qui vont à leur tour produire des cytokines essentiellement pro-inflammatoires et entretenir l'inflammation gastrique. [25]

b-Perturbation de la sécrétion acide :

L'estomac comporte deux régions principales : le fundus et l'antrum séparés par le corps gastrique. La muqueuse fundique sécrète l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (cellules pariétales) indispensable à l'absorption de la vitamine B12 ainsi que le pepsinogène (cellules principales) activé en pepsine par l'acide chlorhydrique. La muqueuse antrale est principalement impliquée dans la régulation hormonale de la sécrétion acide. La gastrine produite par les cellules G stimule la sécrétion acide alors que la somatostatine, produite par les cellules D, l'inhibe. Lors d'une infection chronique par *H. pylori*, la localisation de la gastrite peut être antrale, fundique ou diffuse selon les facteurs liés, à la fois, à la bactérie et à l'hôte. Selon sa distribution, la gastrite peut induire une diminution ou une augmentation de la sécrétion acide en agissant sur les cellules épithéliales. Ces modifications de la physiologie gastrique vont contribuer à la survenue de certaines pathologies liées à *H. pylori* telle que l'ulcère ou le cancer gastrique. [26].

L'antrum est la région gastrique privilégiée de *H. pylori*. A ce niveau, la gastrite conduit à une hypersécrétion acide, consécutive à une production excessive de gastrine.

Chez certains sujets, l'infection sera circonscrite à la région de l'antrum. Chez d'autres, la gastrite va progressivement évoluer vers le fundus sous l'influence de certaines cytokines notamment TNF- α , IL-8 et IL-1 β , lesquelles induisent une inhibition de la sécrétion acide par diminution de la gastrine. Chez ces sujets, l'hypochlorhydrie engendrée va donc favoriser l'évolution de la gastrite à *H. pylori* vers le fundus et aboutir à une pangastrite, point clé vers l'atrophie et le développement du cancer gastrique.

c- Polymorphismes génétiques de l'hôte:

Une explication à l'évolution de la gastrite antrale vers la gastrite fundique a été donnée : le polymorphisme des gènes impliqués dans la production des cytokines serait en cause. Ainsi, le gène codant pour IL-1 β présente certains allèles capables d'entraîner une production plus importante de cette cytokine pro-inflammatoire [27]. Il en résulte une inhibition plus puissante de la sécrétion acide par diminution de la gastrine et une évolution favorisée vers l'atrophie gastrique et l'adénocarcinome. Il en est de même pour les gènes codant pour le TNF- α et l'IL-8 [27]. En conséquence, certains polymorphismes génétiques influent sur le degré de la réponse inflammatoire et sur l'évolution de la gastrite. Ils suggèrent donc une susceptibilité génétique individuelle et apportent une explication à certaines formes familiales de cancer gastrique [28].

5-3-Facteurs environnementaux :

Certains facteurs environnementaux contribuent également à expliquer les différences de prévalence, rencontrées notamment dans le cancer gastrique (Figure 7).

Parmi ces facteurs exogènes, l'alimentation : Une consommation élevée de sel et d'aliments salés favorise l'atrophie gastrique et le cancer de l'estomac [29]. En Asie, particulièrement au Japon, les taux de cancer très élevés sont expliqués, en partie, par une alimentation riche en poissons salés. Les nitrites sont également un facteur de risque. Ils proviennent essentiellement des procédés de fabrication (salaisons, fumaisons, conserves). Une alimentation appauvrie en fruits et légumes est également corrélée à un risque accru de cancer gastrique.

Le tabagisme favorise la progression des lésions pré-néoplasiques et l'évolution vers le cancer, augmente le risque d'ulcère duodénal et retarde la cicatrisation des ulcères .

L'éthanol contenu dans les boissons alcoolisées 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 [32]. Par ailleurs, l'alcool a un effet néfaste sur les ulcères.

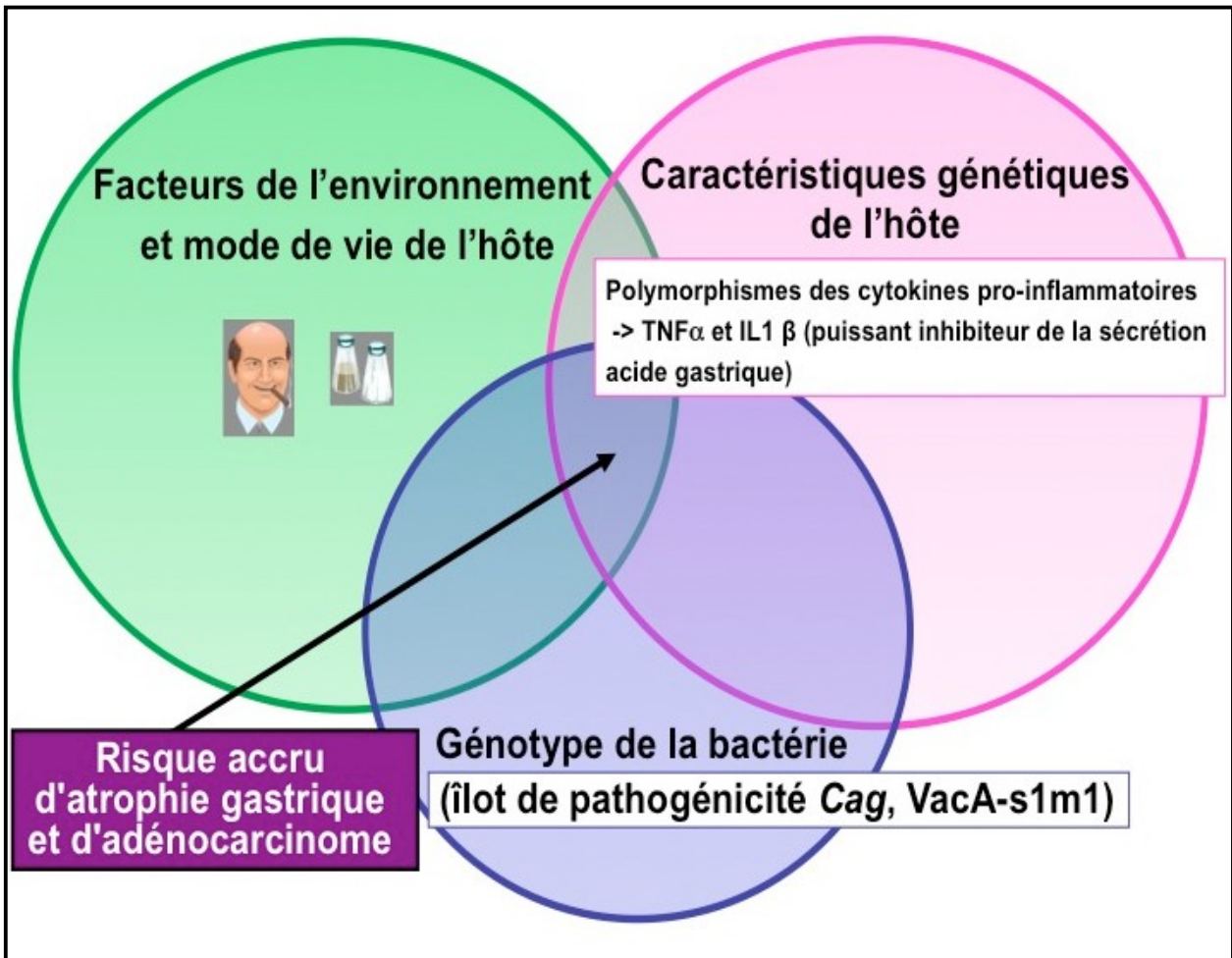


Figure 7 : Schéma illustrant les facteurs impliqués dans la pathogenèse liée à l'infection à *H. pylori* [23]

III-EPIDEMIOLOGIE :

1-Prévalence:

L'infection à *H. pylori* est l'infection la plus répandue dans le monde. Elle touche plus de la moitié de la population mondiale. Sa prévalence en Asie, en Amérique latine et dans les pays en voies de développement est supérieure à 90% .En Europe de l'Est la prévalence est de 50 à 70% et dans les pays occidentaux elle est de 30%.

Cette différence de prévalence entre les pays en voie de développement et ceux développés s'explique par, les conditions sanitaires défavorables, promiscuité et la vie en collectivité qui augmentent le risque de l'infection (Figure 8).

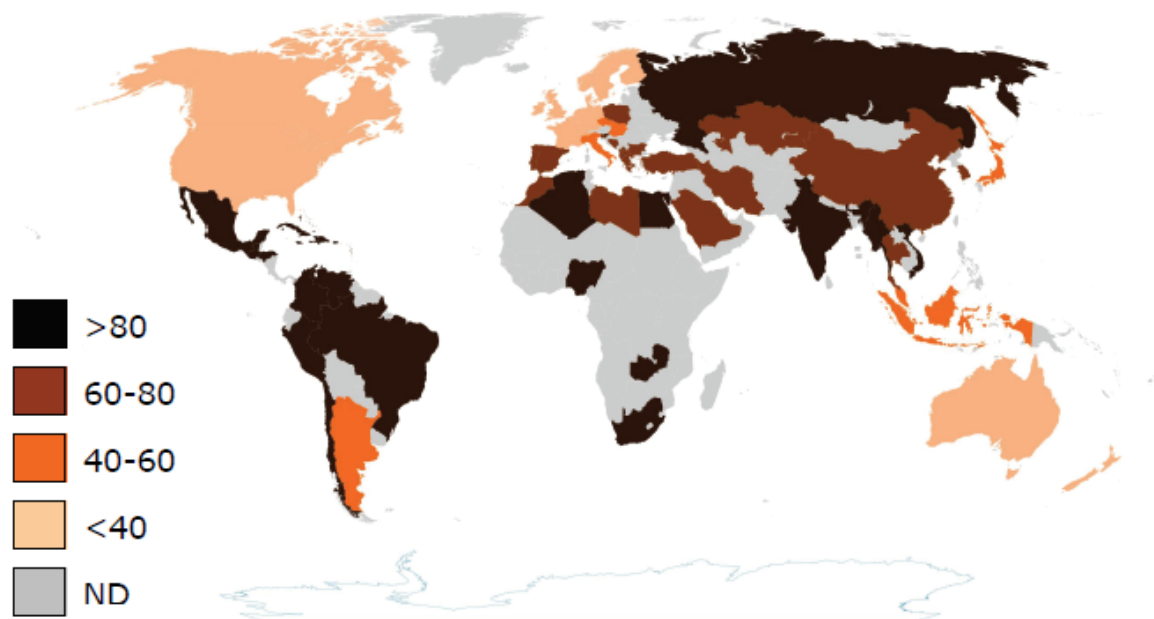


Figure 8: Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde [33].

En Afrique :

L'Afrique est le continent de haute prévalence de l'infection à HP par excellence (à côté de l'Asie). Une grande énigme reste encore mal élucidée : c'est le contraste qui existe entre la haute prévalence de cette infection ainsi que la grande exposition et le bas pourcentage de pathologies gastro-intestinales découvertes [34]. La prévalence globale se situe entre 70 et 98% de la population [34].

2-Variation avec l'âge, effet de génération :

Dans tous les pays, la prévalence de l'infection augmente avec l'âge selon deux modalités : Dans les régions où la prévalence est forte, celle-ci augmente avec l'âge durant l'enfance et l'adolescence et reste constante chez l'adulte, quelque soit l'âge (Figure 9). Dans les pays industrialisés où l'infection est moins répandue, la courbe de prévalence est croissante de manière continue avec l'âge, de l'enfance aux âges avancés. [35,36]

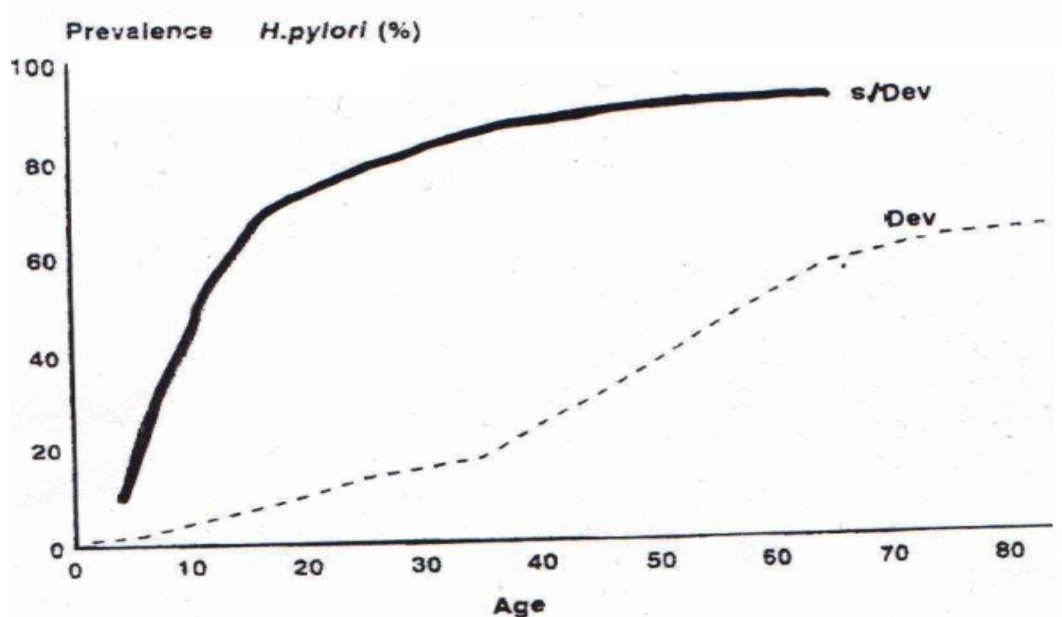


Figure 9 : Courbes schématiques de la prévalence de l'H. pylori en fonction de l'âge dans les pays développés et les pays en voie de développement [37].

3-Reservoir :

a-Humain:

L'Homme est le réservoir exclusif d' *H. pylori*. Il est retrouvé essentiellement dans l'estomac (l'antra et le fundus) et dans le liquide gastrique. On peut le retrouver également dans les métaplasies gastriques péri-ulcéreuses du duodénum.

La détection de l'*H.pylori* dans la cavité buccale varie beaucoup, d'une étude à l'autre, en fonction de la technique employée et en fonction de la localisation (plaque dentaire ou salive). [38]

b-Animaux :

Les animaux possèdent leur propre espèce d'*Helicobacter* comme *Helicobacter suis* chez le porc, *Helicobacter bovis* chez le bœuf et *Helicobacter equorum* chez le cheval .

Les animaux de compagnie (chats, chiens) peuvent être à l'origine de contamination humaine (on parle alors de zoonose) par une autre espèce *Hélicobacter heilmannii* .

c-L'environnement :

Des études ont montré que dans certaines conditions *H. pylori* peut persister dans l'eau. En effet, il s'agit des formes coccoïdes 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. Les *H. pylori* retrouvés dans l'eau semblent provenir des selles humaines [39,40].

4-Mode de transmission :

Les modalités de transmission semblent différentes entre les pays développés et les pays en développement. Les principaux modes de transmission sont féco-orale et oro-orale [39].

➤ La voie oro-orale

Elles représentent la voie la plus importante. Elles se font par le biais de la salive ou du liquide gastrique contaminés, lors de vomissements ou de reflux gastro-oesophagien.

Certaines pratiques culturelles peuvent également faciliter la transmission oro-orale. Par exemple, dans certains pays africains, le taux d'incidence chez les enfants en bas âge est plus élevé dans les familles pratiquant la pré-mastication des aliments que dans celles n'y ayant pas recours.

Dans les pays développés, les contaminations oro-orale et gastro-orale sont aussi majoritaires notamment au sein d'une même famille, par la salive et/ou liquide gastrique, des parents aux enfants. L'acquisition est aussi possible au sein des couples si l'un des conjoints est porteur d'*H. pylori*.

➤ La voie féco-orale

La transmission de l'*H. pylori* à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement par les mains en cas d'hygiène déficiente.

En théorie, *H.pylori*, présent dans le suc gastrique, pourrait transiter dans l'intestin, être éliminé dans les selles et survivre dans l'environnement. En outre, il existe une corrélation entre l'infection à *H. pylori* et l'hépatite A en Inde et en Afrique du Sud ce qui pourrait être en faveur de ce mode de transmission .

➤ **La voie iatrogène**

Il s'agit de la voie de transmission la moins fréquente ; elle se fait à partir des appareils médicaux (endoscopes, instruments d'hygiène dentaire) qui ne sont pas désinfectés entre deux patients. Plusieurs études ont en effet décrit un risque plus élevé d'infection à *H. pylori* chez les patients réalisant des endoscopies gastriques. Mais les procédures recommandant de désinfecter les appareils font que cette voie de transmission est minime [41].

IV-PATHOLOGIES ASSOCIEES A L'INFECTION A H. PYLORI :

A-Pathologies digestives :

1-Gastrite aigue ou chronique à H. pylori

Lors de la contamination par *H. pylori*, une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique apparaît : c'est la gastrite. La forme aiguë est transitoire et passe souvent inaperçue. Par la suite, la gastrite devient chronique et active par la persistance de la bactérie.

La gastrite est la lésion élémentaire et le point clé dans la pathogénie liée à *H. pylori*.

Histologiquement, elle se caractérise par une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles et de lymphoplasmocytes au niveau de la muqueuse gastrique correspondant à la réaction inflammatoire.

La gastrite chronique liée à *H. pylori* correspond dans les classifications européennes à la gastrite chronique de type B, non auto-immune, qui peut être atrophique ou non. Elle se distingue de la gastrite chronique atrophique de type A, d'origine auto-immune [42].

La gastrite chronique induite par *H. pylori* est asymptomatique chez la majorité des sujets, environ 70 %. Selon le terrain génétique de l'hôte et les facteurs liés à la bactérie, elle peut évoluer vers des formes diverses : la gastrite antrale prédominante, la pangastrite, la gastrite fundique atrophique. Selon sa localisation, la gastrite chronique va induire un effet positif ou négatif sur la sécrétion acide [43]. Le degré d'acidité influence, par la suite, l'évolution vers la maladie ulcéreuse gastrique ou duodénale ou vers des lésions néoplasiques (Figure 10, Figure 11).

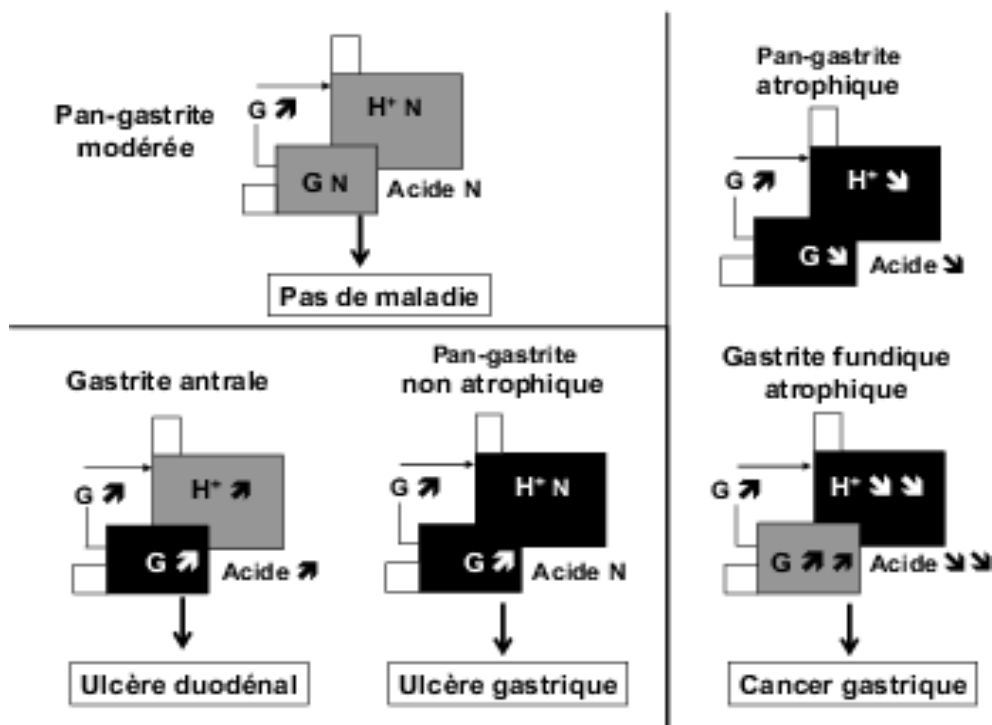


Figure 10: Expression de la pathologie gastroduodénale à *H. pylori* en fonction de la topographie de la gastrite et de ses conséquences sur la sécrétion acide.

G : Gastrine ; H⁺ : acide ; N : Normal [45].

La gastrite confinée dans la région antrale favorise une sécrétion acide excessive. Elle est associée à un risque élevé de maladie ulcéreuse duodénale. Elle n'évolue pas vers le cancer gastrique.

La gastrite diffuse (pangastrite), avec conservation d'une sécrétion acide normale ou modérément diminuée, expose à un risque d'ulcère gastrique. En revanche, la gastrite atrophique multifocale ou fundique prédominante est associée à une hyposécrétion d'acide favorisant l'évolution vers l'atrophie gastrique et le cancer gastrique.

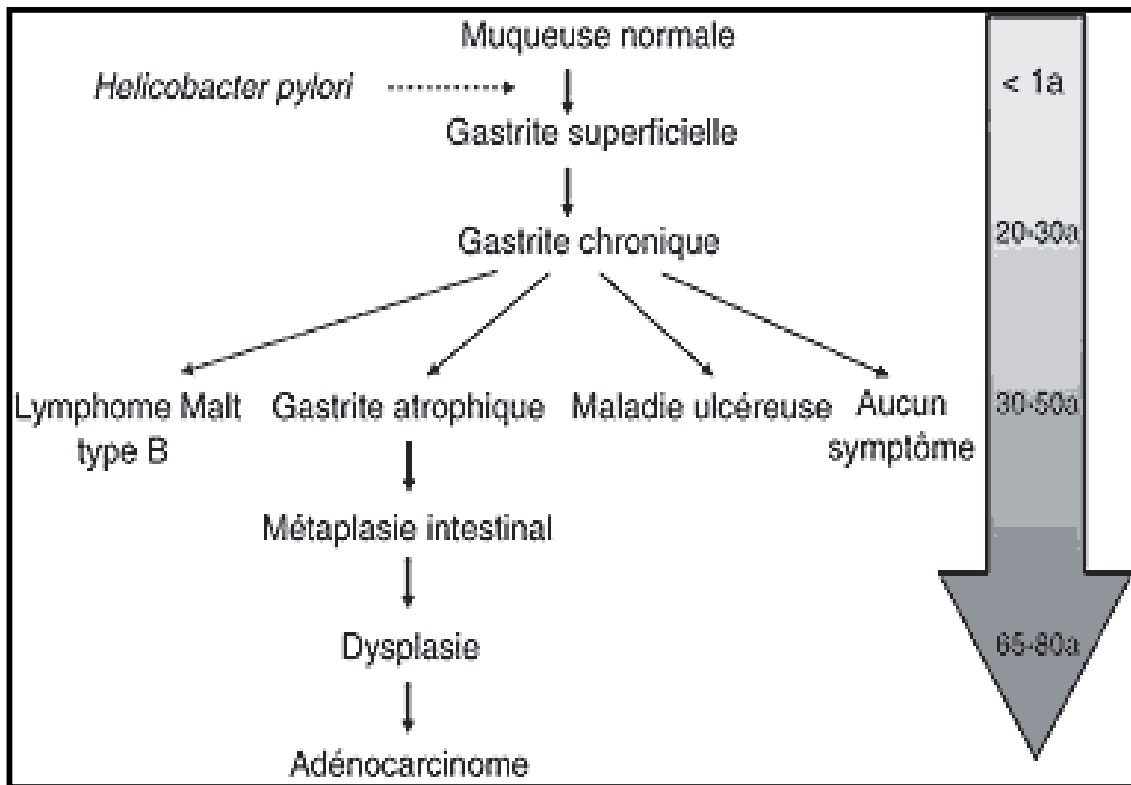


Figure 11 : Conséquences cliniques de l'infection par *H. pylori* en fonction du temps [46]

2-Ulcères gastroduodénaux :

La maladie ulcéreuse gastroduodénale résulte d'un déséquilibre, en un point précis de la muqueuse gastrique, entre les facteurs d'agression (sécrétion acide, prise d'anti-inflammatoires, tabac) et les facteurs de défense et de réparation (mucus).

Deux facteurs principaux et indépendants peuvent être à l'origine des ulcères gastroduodénaux [47, 48] :

- L'infection à *H. pylori* (90 % des cas)
- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (10 %)

En revanche, la maladie ulcéreuse ne concerne que 10 à 15 % des sujets infectés par *H. pylori* (HAS, 2010). D'autres paramètres entrent donc en jeu pour expliquer l'ulcérogenèse. Notamment les facteurs liés à l'hôte.

Lors d'une sécrétion excessive d'acide au niveau de l'antrum, la muqueuse duodénale peut être lésée et progressivement remplacée par de la muqueuse gastrique qui sera par la suite colonisée par *H. pylori*. Ce phénomène appelé métaplasie gastrique duodénale est consécutif à une hyperchlorhydrie en réponse à une production accrue de gastrine induite par la gastrite antrale [50].

3-Le cancer gastrique:

A l'échelle planétaire, l'adénocarcinome gastrique est le quatrième cancer par sa fréquence et le deuxième par sa mortalité [51]. Plus de 70 % des cas surviennent dans les pays en développement dont la moitié en Asie de l'Est

On estime que 80% des cancers gastriques distaux sont liés à l'infection à *H. pylori*.

En 1994, l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) conclut que l'infection à *H. pylori* est carcinogène de type I pour l'homme.

Le cancer gastrique est une pathologie plurifactorielle, dont les facteurs de risque sont multiples, liés d'une part à l'environnement et à l'hôte et d'autre part à l'*H. pylori*. En effet, il existe une hétérogénéité pathogénique des bactéries selon les souches. D'après plusieurs travaux, les souches CagA des *H. pylori* provoqueraient un risque majoré d'atrophie, de métaplasie, et de cancer gastrique. [51].

L'ancienneté de l'infection par *Helicobacter pylori* est un déterminisme important, quant à la formation du cancer. Ainsi le risque relatif du cancer gastrique est multiplié par neuf si l'infection remonte à plus de quinze ans.

4-Lymphome gastrique de MALT

C'est un lymphome extra-ganglionnaire, se développe à partir du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). Parmi eux, les lymphomes gastro-intestinaux sont les plus fréquents, en particulier la localisation gastrique qui est d'évolution progressive sur plusieurs années.

A l'état normal, l'estomac est dépourvu de lymphocytes. Lors de l'infection chronique par *H. pylori*, la réaction inflammatoire induit un afflux de lymphocytes au niveau de la muqueuse gastrique. Dans certains cas, suite à une stimulation antigénique, le tissu lymphoïde peut s'organiser en follicules lymphoïdes. Le lymphome se caractérise alors par une prolifération monoclonale des lymphocytes B de la zone marginale des follicules lymphoïdes. La prolifération de ces lymphocytes entraîne une destruction des glandes gastriques et aboutit à la formation de lésions épithéliales tumorales d'aspect micronodulaire décelables en endoscopie digestive.

L'éradication de *H. pylori* permet une rémission complète du lymphome de bas grade dans plus de 80 % des cas avec rechutes peu fréquentes [53]. C'est actuellement le seul cancer pouvant être traité par un simple traitement antibiotique à un stade précoce. Des non-réponses au traitement éradicateur peuvent cependant s'observer avec persistance du lymphome dans les formes de haut degré de malignité, d'adénopathies périgastriques ou d'anomalies chromosomiques dont la plus fréquente est la translocation t (11;18). Pour ces cas, le recours à une chimiothérapie ou à une radiothérapie est alors nécessaire.

B-Pathologies extra-digestives :

1-Purpura thrombopénique idiopathique (PTI) :

Le mécanisme évoqué serait une réactivité croisée avec des antigènes de *H. pylori* tels que la protéine CagA, ou avec les antigènes Lewis exprimés à la fois à la surface des plaquettes et de certaines souches de *H. pylori* [54].

2-Anémie ferriprive :

La conférence de consensus européenne de Maastricht III qui s'est tenue en 2005 a suggéré la recherche de *H. pylori* et son éradication chez les patients ayant une anémie ferriprive inexplicée associée à une pangastrite.

3-Autres manifestation extra-digestifs :

- Déficit en vitamine B12
- Urticaire idiopathique chronique.

V-LESIONS PRE-NEOPLASIQUES GASTRIQUE :

Cela fait maintenant presque 30 ans que Correa a proposé la cascade d'événements histologiques qui conduit à la survenue du cancer de type intestinal [58]. Dès cette époque, il était assez clair que les cancers gastriques ne survenaient que chez les patients ayant une gastrite chronique, au terme d'une évolution pouvant excéder 30 ans.

Le cancer gastrique était l'évolution terminale d'un processus allant de la gastrite chronique à l'atrophie gastrique et à la métaplasie intestinale. Il était déjà établi qu'environ 50 % des malades ayant une gastrite chronique évoluaient vers l'atrophie gastrique, que 8 % évoluaient vers la présence de métaplasie

intestinale compliquant l'atrophie et qu'enfin 1/100 évoluait vers la dysplasie sévère et l'adénocarcinome [59]. Cette transition est favorisée par d'autres facteurs environnementaux, alimentaires et génétiques. (Figure 12)

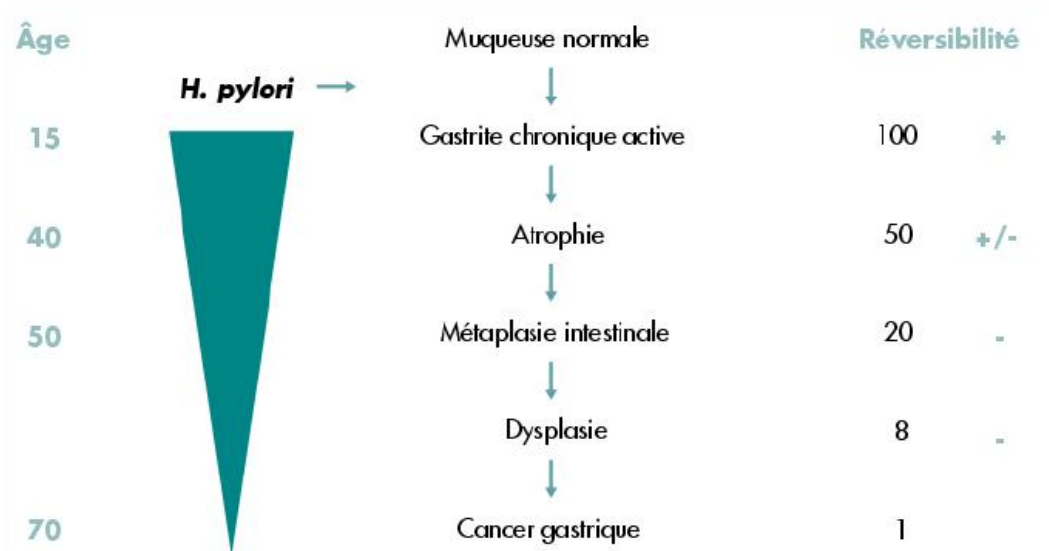


Figure12 : Cascade de Correa des anomalies histologiques gastriques conduisant au cancer.[61]

1-Atrophie gastrique

L'atrophie gastrique se définit par une raréfaction des glandes gastriques. Elle peut aller de l'atrophie légère avec réduction de moins d'un tiers du volume des glandes à l'atrophie sévère avec réduction des deux tiers du volume des glandes [62]. Sa reconnaissance s'avère en fait difficile avec dans la plupart des études comparatives qui ont été réalisées une mauvaise reproductibilité inter observateurs [63]. En effet, le volume des glandes vu sur une tranche de section de biopsies dépend en grande partie du volume du chorion qui peut être

hypertrophié, notamment en cas d'inflammation concomitante par une infiltration d'éléments lymphoplasmocytaires [64]. C'est pourquoi, en cas de gastrite chronique active, l'évaluation du volume des glandes est difficile et il existe une tendance à une surestimation de l'atrophie. Plusieurs auteurs recommandent de n'apprécier l'existence d'une atrophie qu'après éradication de l'infection à H.pylori qui permet la régression des signes d'activité et d'inflammation. La signification de l'atrophie gastrique dépend de sa topographie. La localisation de l'atrophie gastrique est fonction de la localisation de la gastrite chronique, soit auto-immune soit liée à l'infection à H. pylori.

En cas d'infection à H. pylori, la gastrite chronique a des topographies variables [65]. Elle peut prédominer sur l'antrum gastrique et dans ce cadre n'avoir pas de signification prénéoplasique [65] ou toucher à la fois l'antrum gastrique et le corps gastrique, l'atrophie gastrique peut être alors continue ou multi-focale. Dans ce cas, elle va entraîner une hypochlorhydrie et une hypergastrinémie et constituer une lésion prénéoplasique.

Sur le plan pratique, Il existe à l'heure actuelle un consensus sur le fait qu'il faut au moins 5 biopsies, 2 sur le corps, 1 sur l'angle de la petite courbure et 2 sur l'antrum pour se faire une idée de la topographie de l'atrophie gastrique et des autres lésions prénéoplasiques [67].

2-Métaplasie intestinale :

La métaplasie intestinale est caractérisée par le remplacement de la muqueuse gastrique par une muqueuse de type intestinal, soit de type intestin grêle (métaplasie complète), soit de type côlon (métaplasie incomplète) [68].

Chronologiquement, cette lésion survient plus tardivement que l'atrophie gastrique. Son association à un aspect d'atrophie fait authentifier l'atrophie. Comme l'atrophie, elle est d'autant plus associée au risque de cancer qu'elle est multifocale et non pas localisée à l'antra [69]. La métaplasie intestinale de type incomplet est associée à un plus fort risque de cancer que la métaplasie de type complet.

3-Dysplasie et cancer superficiel :

La dysplasie est définie par l'association , à des degrés divers , d'atypies cellulaires, d'anomalies de la différenciation et de modification de l'organisation architecturale de la muqueuse gastrique avec diminution de la mucosécrétion .

En fonction de l'intensité des anomalies cytologiques et architecturales, on distingue :

- la dysplasie de bas grade nécessitant une surveillance endoscopique régulière avec des biopsies.
- la dysplasie de haut grade pouvant être associée à un cancer superficiel dans plus de 60% des cas nécessitant une résection endoscopique voire une gastrectomie.

D'autres classifications ont été proposées : celle de Rugg et al [76]. Qui distingue deux grades : dysplasie modérée et dysplasie sévère. Et la classification de Vienne qui a classé les dysplasies en cinq catégories .Cette entité a fait l'objet de débats entre pathologistes de l'ouest et du Japon ces derniers considérant toutes les dysplasies comme néoplasiques alors que pour les autres seules les dysplasies graves sont des cancers. [76bis].

VI-DIAGNOSTIC

1-Les méthodes diagnostiques de l'infection :

1-1 Les méthodes invasives :

Il s'agit de tests effectués sur biopsies gastriques à l'aide de la fibroscopie. Leurs performances sont regroupées dans le tableau I.

a-L'examen anatomo-pathologique

Il s'agit de la technique de diagnostic la plus fréquemment utilisée.

Il est nécessaire de faire plusieurs biopsies : deux biopsies fundiques et antrales et une biopsie au niveau de l'angulus de façon à éviter le biais d'échantillonnage.

On recommande de pratiquer les biopsies après 4 semaines d'arrêt des antibiotiques et 2 semaines d'arrêt des anti-sécrétoires [90].

L'utilisation de colorants permet de révéler la présence de la bactérie ; divers colorants sont utilisés mais en pratique, l'association hématoxyline plus le Giemsa permet d'obtenir d'excellents résultats.

b-Test rapide à l'uréase

Son principe repose sur la forte activité uréasique de l'*H.pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac. L'ammoniac libérée accroît le pH du milieu de réaction et fait virer la couleur de l'indicateur de pH. Les tests sur gélose (CLOtest®) ou sur membrane (Pyloritek®) sont les plus pratiques d'emploi. La lecture est effectuée après un délai d'une heure pendant lequel le kit doit être maintenu à 37°C pour augmenter la sensibilité du test [91]. (Figure 13).



Figure13: Test rapide à l'uréase

c- Diagnostic bactériologique

La bactérie est fragile et l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable. Le diagnostic bactériologique se fait en plusieurs étapes qui incluent l'examen direct, la culture et l'identification.

✚ L'examen direct :

L'examen direct se fait par écrasement sur une lame (type frottis) de la biopsie.

Après séchage et coloration au Gram, la lame est observée à l'objectif 100X à immersion. On repère ainsi des bacilles à Gram négatif, spiralés ou incurvés répartis de manière hétérogène, le plus souvent regroupés au niveau des cellules épithéliales.

✚ Culture:

Un ou des milieux de culture spécifique sont ensemencés par de 4 gouttes du broyat préparé à partir de la biopsie. Les géloses sont incubées en atmosphère micro-aérobie à 37°C. Les géloses ne seront regardées qu'au bout de 3 à 4 jours d'incubation. Les colonies sont petites, brillantes et non hémolytiques sur gélose au sang. En l'absence de culture positive, il faut réincuber les géloses pendant au minimum 10 jours (tout en les regardant tous les jours ou tous les 2 jours).

Identification et antibiogramme :

L'identification se fera sur les caractères morphologiques (aspect des colonies, coloration Gram) et enzymatiques (recherche d'oxydase, de catalase et d'une activité uréasique).

On retrouve ainsi une bactérie qui est un bacille mobile, incurvé, oxydase et catalase positifs et avec une très forte activité uréasique [91].

d- Amplification génique

L'amplification génique par Polymerase Chain Reaction (PCR) peut être réalisée à partir de différentes matrices : biopsie fraîche, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire [90].

Une technique a permis de faire d'importantes avancées dans la recherche d'*Helicobacter pylori*, la PCR en temps réel, qui est une méthode permettant d'amplifier spécifiquement une séquence d'ADN à partir d'une faible quantité ; une mesure en temps réel de l'amplification de l'ADN de départ est possible grâce à un marqueur fluorescent dont la fluorescence est proportionnelle à la quantité d'amplicon.

Tableau I : performances des méthodes invasives

| Performances | Test uréase | Anapath | Culture | Amplification génique |
|------------------------------|--|--|--|--|
| Diagnostic pré thérapeutique | Bonne | Excellente (5 biopsies) | Spécificité excellente Sensibilité : selon condition et expérience | Excellente |
| Contrôle éradication | Sensibilité insuffisante | Bonne | Bonne | Données insuffisantes |
| Caractéristiques | Rapide Non utilisable en contrôle éradication | Dépendant de la densité bactérienne Lésions de muqueuse détectées | Méthode de référence Résistance aux ATB Recommandé chaque fois que possible (échec thérap) | Détection gène de résistance clarithromicine et fluoroquinolones |

1-2-Les méthodes non invasives :

Ces méthodes ont pour principal avantage d'éviter l'endoscopie, surtout lorsqu'elle n'est pas indispensable (dépistage, contrôle d'éradication) mais elles ne permettent pas de déterminer la nature de la maladie qui peut être associée à l'infection, apanage de l'endoscopie. De plus, elles ne présentent pas de biais d'échantillonnage. Les performances de ces différents moyens diagnostiques sont classés dans le tableau II.

a- La sérologie:

Les méthodes immunoenzymatiques ELISA permettent la détection des anticorps IgG anti-H. pylori dans le sérum, ses performances sont supérieures à 90 % [92,93]. Elle est facilement disponible et son coût est faible. Elle n'est pas affectée par la diminution de la charge bactérienne, mais n'est pas adaptée au contrôle post thérapeutique, en raison d'une baisse lente et inconstante du titre des anticorps sériques après éradication de H. pylori. D'autres techniques sérologiques peuvent être utilisées, telle que le Western-Blot, agglutination au latex, hémagglutination, immunochromatographie, immunofluorescence.

b- Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13

Le test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13 (^{13}C), isotope non radioactif, repose sur l'activité uréasique d'H.pylori. Sa sensibilité dépasse 90 % s'il est pratiqué 15 jours après l'arrêt d'un traitement antibiotique ou anti-sécrétoire.

Après un jeûne de 12 heures, l'urée marquée au ^{13}C est donnée au patient, associée soit à un repas riche en graisse ou plus simplement à une solution de l'acide citrique afin de retarder la vidange gastrique. S'il y a présence d'H.

pylori, l'urée est métabolisée en ammoniac et en dioxyde de carbone (CO₂) qui sera lui-même marqué et absorbé au niveau sanguin puis expiré et ensuite détecté dans l'air expiré. L'échantillon est détecté par spectrométrie de masse, spectrométrie laser ou infrarouge pour le ¹³C (figure 14). On réalise deux recueils de l'air expiré avant puis 30 minutes après la prise de l'urée marquée au ¹³C et une mesure du ratio ¹³C /¹²C est effectuée. Le seuil de positivité se situe entre 4 à 5 pour mille. (Figure 14).

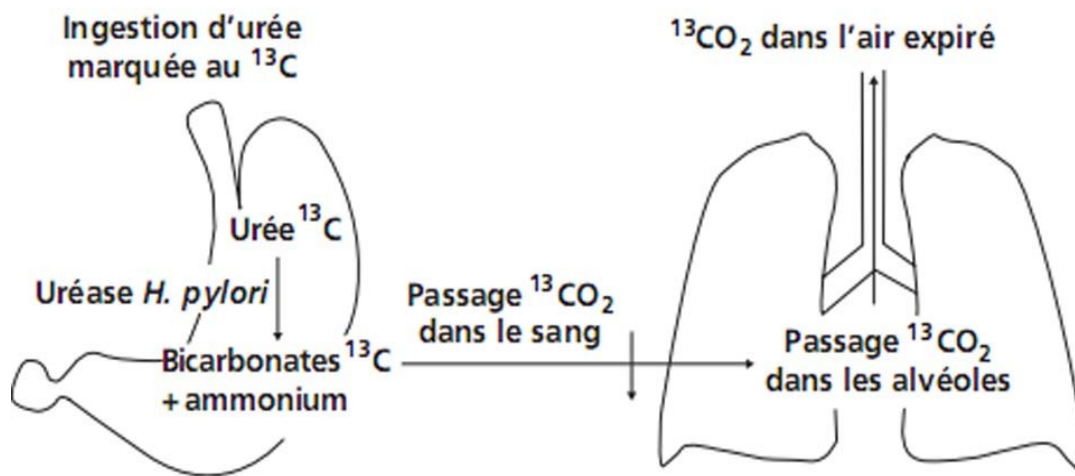


Figure14 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13.

c- Recherche d'antigène dans les selles

Ce test est basé sur la mise en évidence des antigènes solubles (polyclonal ou monoclonal) de l'*H. pylori* dans les selles par des techniques immunoenzymatiques type ELISA.

L'utilisation d'anticorps monoclonaux a permis d'améliorer la sensibilité et la spécificité de ce test.

Elle peut être intéressante quand le test respiratoire n'est pas utilisable (performances comparables) et chez le jeune enfant.

Tableau 2 : performances des méthodes non invasives

| Performances | Sérologie | Test respiratoire | Recherche Ag dans les selles |
|------------------------------|---|--|--|
| Diagnostic pré thérapeutique | Excellente pour certains kits ELISA Mauvaise pour tous les tests rapides | Excellent | Spécificité excellente Sensibilité : selon condition et expérience |
| Contrôle éradication | Inadaptée | Excellent | Bonne |
| Caractéristiques | Recommandée pour le diagnostic initial quand les autres tests sont mis en défaut (ulcère hémorragique, MALT, prise ATB, IPP) Non influencé par densité bactérienne | Arrêt ATB 4 semaines et IPP 2 semaines | Recommandé en contrôle d'éradication chaque fois que les tests respiratoires ne sont pas possibles |

2-Stratégie diagnostique

Le choix de la méthode diagnostique dépend de plusieurs facteurs : la prévalence de l'infection par *H. pylori* dans la population étudiée, les avantages et inconvénients de chaque méthode, leur coût et leur disponibilité, les différents facteurs interférant avec les résultats et l'indication de la recherche d'*H.pylori* (soit en diagnostic de l'infection, soit en contrôle d'éradication). Des caractéristiques cliniques interviennent aussi, telles que l'âge du patient, ses antécédents et ses symptômes digestifs, les traitements médicamenteux tels que les antibiotiques et les anti-sécrétoires.

2-1-Dépistage avec biopsies gastriques

La forte prévalence de la résistance de la bactérie aux antibiotiques justifie la pratique de biopsies pour culture avec antibiogramme ou PCR avec étude des résistances. Les techniques histologiques sont les plus utilisées dans la majorité des cas, le test rapide à l'uréase peut aussi être pratiqué sur un morceau de biopsie.

La sensibilité de ces techniques est diminuée par la prise d'antibiotiques et d'anti-sécrétoires. Dans ce cas l'absence de bactérie détectable n'exclut pas l'infection mais la présence d'une gastrite chronique active justifie la réalisation d'une sérologie qui n'est pas biaisée par la prise de la thérapie.

2-2 Dépistage sans biopsies gastriques

Ce dépistage d'*H. pylori* ne permet pas de diagnostiquer une lésion endoscopique associée à l'infection : il n'est donc indiqué que dans certaines circonstances, mises au point lors de Maastricht 4 [94] :

- Prévention avant la mise en place d'un traitement par AINS ou aspirine à faible dose.
- Apparentés de cancers gastriques de moins de 45 ans asymptomatiques.
- Dyspepsie non ulcéreuse chez le patient de moins de 45 ans.
- Stratégie du « Test and Treat ».

La sérologie ELISA ou le Test Respiratoire à l'Urée marquée (TRU) sont les méthodes indiquées dans ces cas-là.

2-3 Le contrôle d'éradication

Il est indispensable de vérifier l'efficacité du traitement d'éradication d'*H. pylori*.

Le test respiratoire qui est non invasif est adapté à ce type d'indication.

Si une endoscopie doit être faite pour diverses raisons (contrôler la cicatrisation des ulcères gastroduodénaux compliqués ou s'assurer de l'absence de cancer gastrique...), la recherche d'*H.pylori* peut se faire par histologie et/ou par PCR et/ou par culture à partir de biopsie, ces deux dernières méthodes seront intéressantes en cas d'échec thérapeutique antérieur [95].



Notre étude



I-MATÉRIELS ET MÉTHODES

Il s'agit d'une étude prospective, ouverte, monocentrique, descriptive et analytique, menée entre Janvier 2010 et Mars 2015 au sein du service de gastro-entérologie II de l'Hôpital Militaire d'Instruction Mohamed V de Rabat, incluant 481 cas.

1-OBJECTIFS DE L'ETUDE :

- Etudier les lésions gastriques associées à l'infection à H. pylori
- Déterminer la relation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions histologiques gastriques.

2-CRITERES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION :

A. Critères d'inclusion :

- Patients des deux sexes.
- D'âge supérieur à 16 ans.
- Ayant bénéficié d'une fibroscopie oeso-gastro-duodénale avec une étude histologique confirmant la présence d'H. pylori et des lésions préneoplasiques.

B. Critères d'exclusion :

- Les patients ayant déjà reçu un traitement anti-H.pylori .
- Les patients ayant une pathologie autre que l'H.pylori pouvant expliquer l'atrophie gastrique, ex : anémie de Biermer.

3-ENDOSCOPIE ET ETUDE HISTOLOGIQUE

Tous les patients ont bénéficié de biopsies gastriques réalisées en per endoscopie ; classifiées selon le Sydney System modifié (annexe 1) : deux biopsies au niveau de l'antrum, une biopsie au niveau de l'angulus et deux au niveau du fundus. Les prélèvements biopsiques ont été analysés histologiquement pour rechercher l'H.pylori (coloration à l'Hématoxiline éosine) et pour déterminer la densité bactérienne (coloration de Giemsa).

La densité bactérienne, le degré d'activité inflammatoire (présence d'un infiltrat inflammatoire polymorphe dans la lamina propria, l'épithélium et les cryptes) ainsi que l'atrophie ont été gradés selon une échelle semi-quantitative (0: absent; 1: faible; 2, modéré; 3: sévère). La présence ou non d'une métaplasie intestinale ou d'une dysplasie a été également notée.

4- RECUEIL DES DONNEES ET DES RESULTATS

Le recueil des données et des résultats a été effectué pour chaque malade sur une fiche : « Fiche d'information du malade » (Figure 15).

Fiche d'information du malade

• N° Classement : _____ Date de consultation : ____/____/____

1. Données sociodémographiques :

• N° de téléphone (obligatoire): _____
 • Nom : ____/____/____ (trois lettres) prénom : ____/____/____ (trois lettres)
 • Age : _____ Sexe : M F

2. Antécédents :

- Tabac : Oui : si oui > à 5 cigarette/j < à 5 cigarette/j :
 Non :

- Autres, (précisez) : _____

3. Signes Cliniques :

- Epigastralgies atypiques
 - Dyspepsie
 - Sd ulcéreux
 - Vomissements /nausées
 - Pyrosis
 - Hémorragie digestive haute
 - Anémie
 - Autres, (précisez) : _____

4. Résultats FOGD :

4.1 - Antrite : Antrite : Oui : Non :
 Érythémateuse Erosive Ulcérée
 Hémorragique Nodulaire

- Ulcère : Oui : , Non :
 - Autres, (précisez) : _____

4.2 - Fundus :

- Fundite : Oui : Non :
 Erythémateuse Erosive ulcérée nodulaire
 Hémorragique Varioliforme atrophique

- Ulcère : Oui : Non :

4.3 - Bulbe :

Bulbite : Oui , Non érythémateuse érosive ulcérée
 Ulcère : Oui : , Non :

5. Résultats étude anatomopathologique

Intensité, activité, atrophie classées en : absence= 0, légère=1, modérée=2, sévère=3

| - Antrite : | - Fundus |
|--|--|
| Antrite : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> - Intensité : <input type="checkbox"/> - Activité : <input type="checkbox"/> - Atrophie : <input type="checkbox"/> | Fundite : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> - Intensité : <input type="checkbox"/> - Activité : <input type="checkbox"/> - Atrophie : <input type="checkbox"/> |
| - Métaplasie : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> - Dysplasie : Oui : <input type="checkbox"/> Non : <input type="checkbox"/> Bas grade : <input type="checkbox"/> Haut grade : <input type="checkbox"/> | - Métaplasie : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> - Dysplasie : Oui : <input type="checkbox"/> , Non : <input type="checkbox"/> Bas grade : <input type="checkbox"/> Haut grade : <input type="checkbox"/> |
| - HP : Absent: <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++) <input type="checkbox"/> | Absent: <input type="checkbox"/> (+) <input type="checkbox"/> (++) <input type="checkbox"/> (+++) <input type="checkbox"/> |

Figure 15 : fiche d'exploitation

5-L'ANALYSE STATISTIQUE :

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Statistical Package for the Social Sciences SPSS pour Windows version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

Les variables qualitatives ont été exprimées en effectif et pourcentage.

Les variables quantitatives ont été exprimées en moyenne et écart type pour celles de distribution gaussienne, et en médiane et intervalles interquartiles pour les variables de distribution non gaussienne.

La normalité a été évaluée par le test Kolmogorov –Smirnov

le risque d'erreur a été fixé à 5%, avec un seuil de signification de $p=0,05$.

Les facteurs étudiés sont : l'âge , le sexe , le tabagisme , la densité de l'H.pylori au niveau antral et fundique, l'activité de l'antrite, l'activité de la fundite , l'intensité de la fundite et l'intensité de l'antrite.

II-RESULTATS

1-DONNEES GENERALES ET DEMOGRAPHIQUES :

a-Age :

La médiane d'âge était de 44,5 avec des extrêmes allant de 16 à 84.

b- Sexe :

Un total de 481 patients ont été inclus dans notre étude dont : 265 hommes (55,2%) et 216 femmes (44,8 %) avec Sexe ratio (H/F)=1.22.

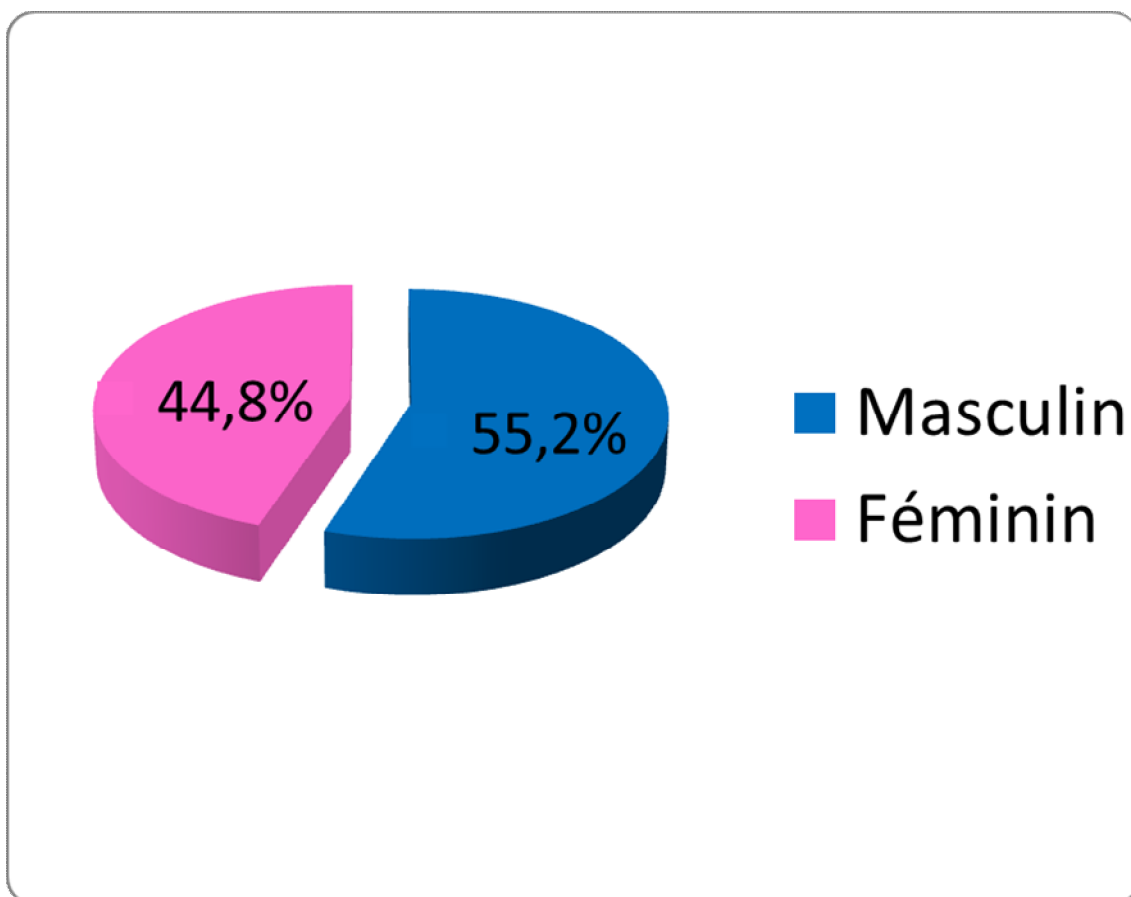


Figure16 : Répartition des patients selon le sexe

2-ANTECEDENTS ET SIGNES FONCTIONNELS :

Le tabagisme chronique a été retrouvé chez 18,5% des patients (n=89), et 1% (n=5) avaient un antécédent familial de cancer gastrique.

Les manifestations clinique des patients sont représentées dans la figure 17, la symptomatologie était dominée par des épigastralgies atypiques constatées chez 181 patients soit 37% du nombre total, suivi de Dyspepsie chez 110 patients (23%), de syndrome ulcéreux chez 93 patients(19.5%), de Reflux gastro-œsophagien chez 50 patients (10.4%), d'hémorragies digestives chez 21 patients (4.4%) , de syndrome anémique chez 12 patients (2.5%) , de vomissements chez 8 patients (1.7%).

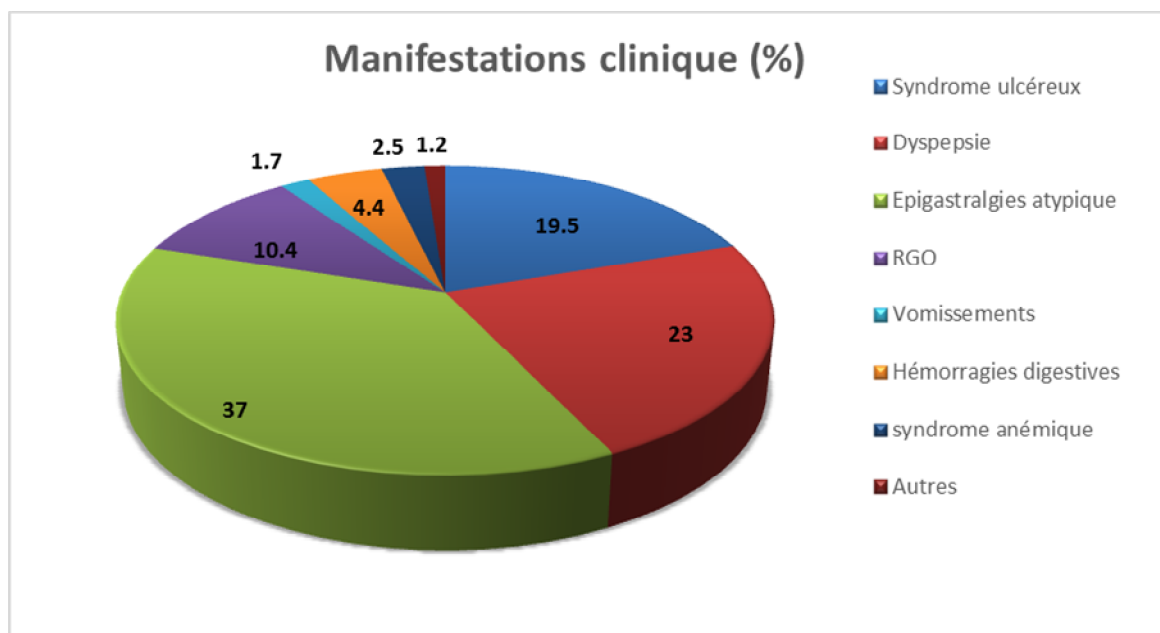


Figure 17 : Manifestations cliniques

3- DONNEES HISTOLOGIQUES :

a- Fréquence de l'atteinte histologique :

La gastrite chronique antrale est retrouvée chez 99,4% des patients (n=478) et la gastrite chronique fundique chez 84,4% des patients(n=405).

b- Intensité de la gastrite :

L'intensité de la gastrite était absente à légère chez 59.5 % des patients au niveau du fundus contre 21.5% au niveau de l'antré, et modérée à sévère chez 40.5% des patients au niveau du fundus contre 78.5 % au niveau de l'antré. (Figure18)

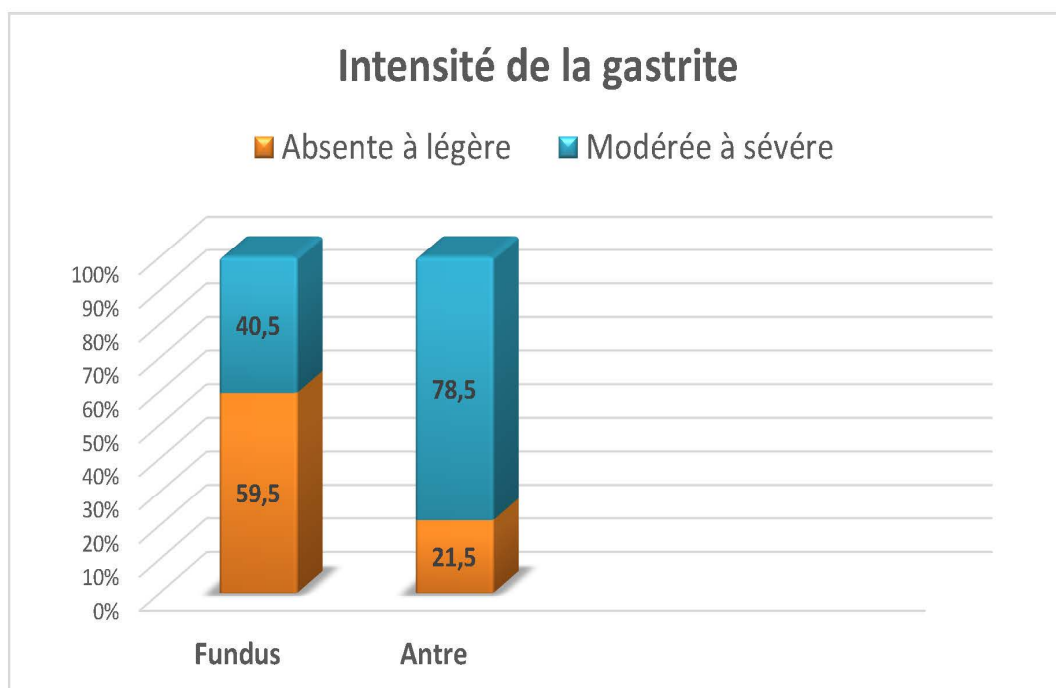


Figure 18: Intensité de la gastrite dans l'antré et dans le fundus.

c- Activité de la gastrite :

L'activité de la gastrite était absente à légère dans 51.5% des cas au niveau antral contre 79% des cas au niveau fundique, et modérée à sévère dans 48.5% des cas au niveau antral contre 21 % au niveau fundique. (Figure19)

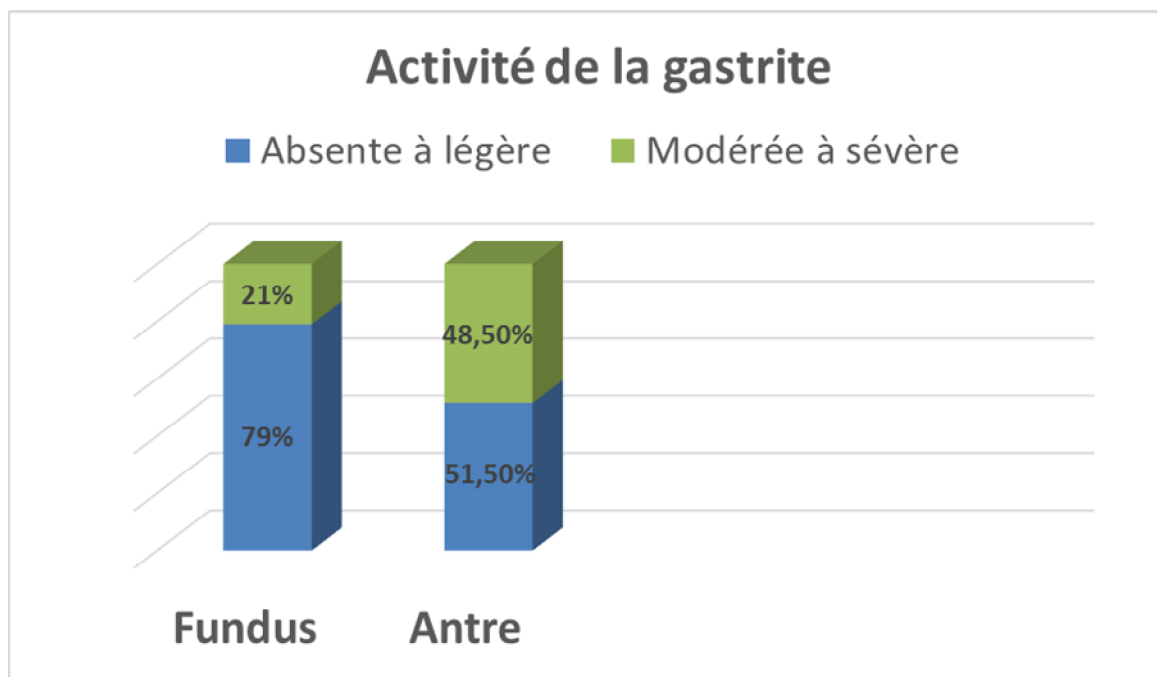


Figure 19: Activité de la gastrite au niveau de l'antra et du fundus.

d- La densité de l'H. Pylori :

1-Au niveau fundique :

La densité de l'H.pylori était nulle dans 39,5% des cas (n=193), et faible dans 33,3% des cas (n= 158), et modérée à forte dans 27,2% des cas (n=130). (Figure20).

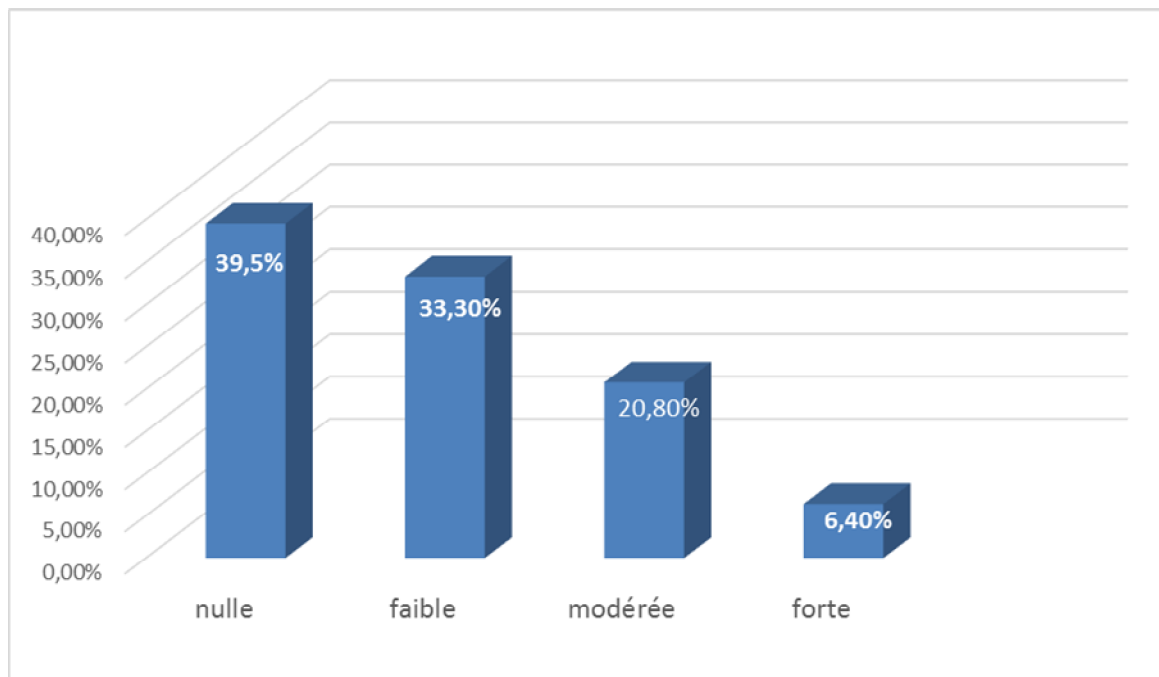


Figure 20 : Densité de l'H. pylori dans le Fundus

2-Au niveau antral:

La densité de l'*H.pylori* était nulle dans 2.9% des cas (n=10), faible dans 29,9 % (n=139), et modérée à forte dans 67.1 % (n=332). (Figure 21)

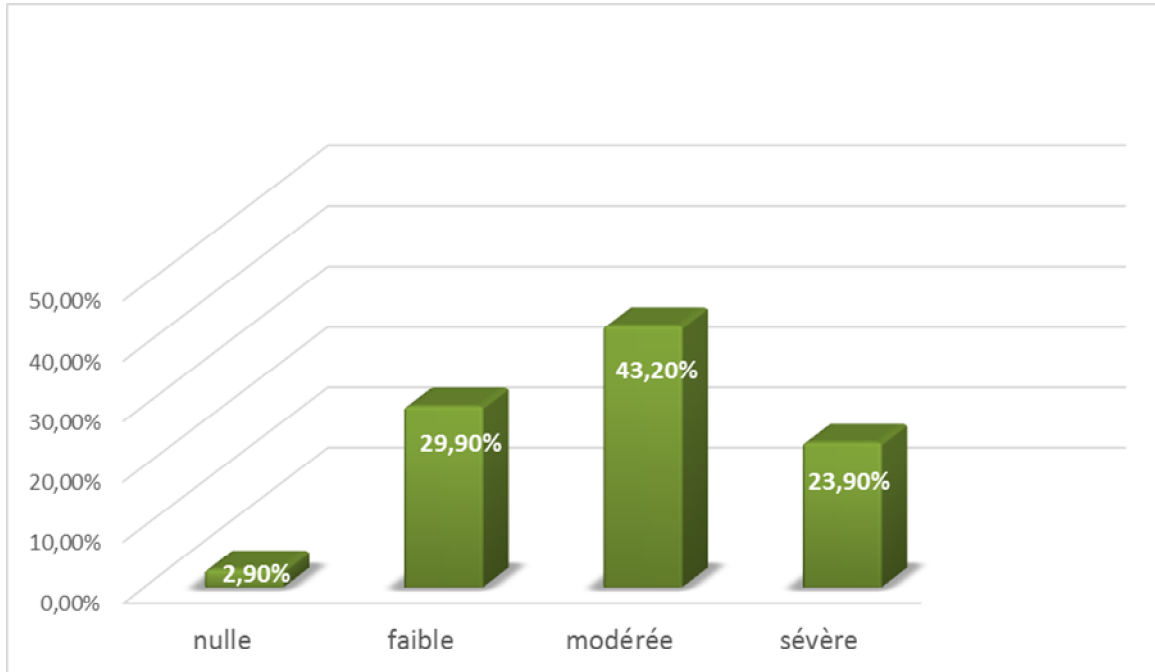


Figure21 : densité de l'*H. pylori* dans l'Antre

e- Prévalence des lésions préneoplasiques :

- La prévalence globale de l'atrophie gastrique est de 12,56 % :
- 11,5% au niveau de l'antrum et 5,1 % au niveau du fundus.
- La prévalence globale de métaplasie est de 7,7 % :
- 6,4 % au niveau de l'antrum et 2,7 % au niveau du fundus. (Figure22).
- La dysplasie gastrique est retrouvée chez 0.4% des cas : 0,2 % ont une dysplasie de haut grade.

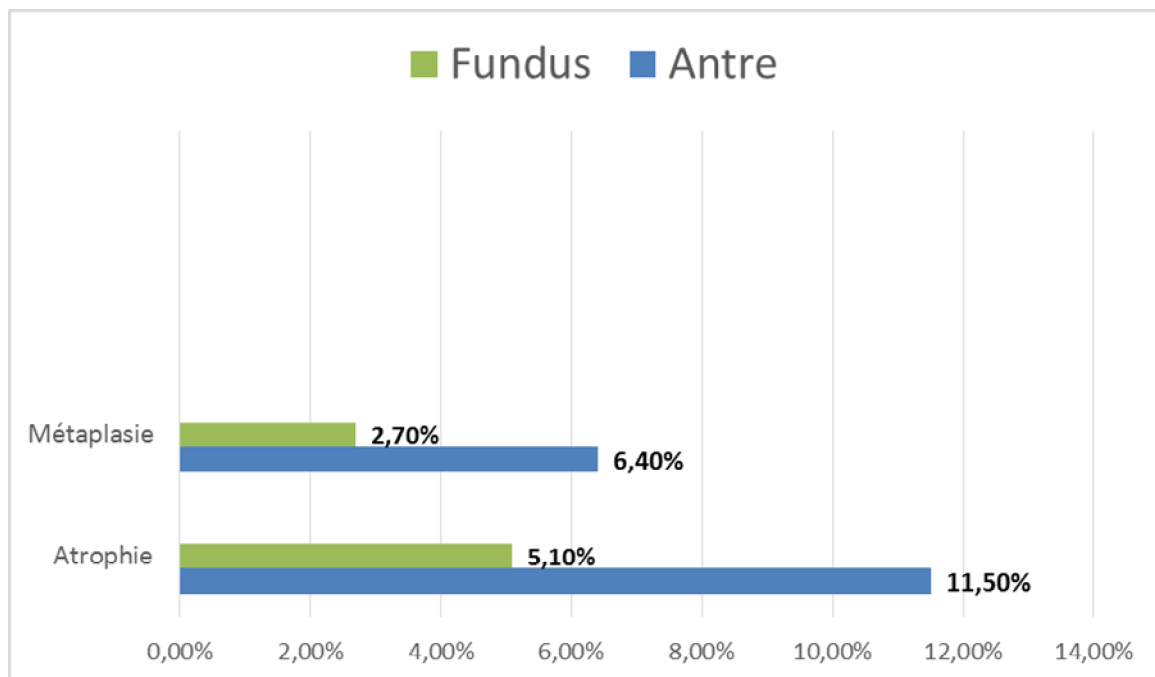


Figure 22 : Prévalence de l'atrophie et de la métaplasie au niveau gastrique.

f- Corrélation entre la densité bactérienne et lésions histologiques :

-En analyse univariée, seule l'activité de la gastrite antrale et fundique était significativement associée à la densité bactérienne : OR : 4,3 IC 95% [2,7 - 6,8] $p < 0,001$ et OR : 5,9 IC 95% (3,5 – 9,9) $p < 0,001$ respectivement.

L'atrophie gastrique et la métaplasie n'était pas significativement associé à la densité bactérienne : OR : 1.5, IC=0.77-2.95, $p=0.22$ et OR=1.3, IC=0.57-3.05 $p=0.52$ respectivement (Tableau III)

Tableau III: Corrélation entre la densité bactérienne et les lésions histologiques.

| | Densité bactérienne | | |
|-----------------------------|----------------------------|-----------|----------|
| | OR | IC | p |
| Activité antrale | 4.3 | 2.7-6.8 | <0.001 |
| Activité Fundique | 5.9 | 3.5-9.9 | <0.001 |
| Atrophie gastrique | 1.5 | 0.77-2.95 | 0.22 |
| Métaplasie gastrique | 1.3 | 0.57-3.05 | 0.52 |



Discussion



1-PROFIL EPIDEMIOLOGIQUE ET DEMOGRAPHIQUE :

L'helicobacter pylori est actuellement reconnu comme principal facteur causal de la gastrite chronique, pouvant provoquer l'apparition des lésions préneoplasiques voire même le carcinome gastrique. Ce dernier reste un problème de santé publique dans le monde notamment au Japon, en Chine et en Amérique du Sud. Il touche de 10 à 70 habitants/100 000 par an selon les pays. Au Maroc, on ne dispose pas d'un registre national des cancers permettant d'apprécier la fréquence du cancer gastrique au Maroc, mais selon une étude menée à l'INO entre 1985-2004 il représentait 2.9% (n=2238), soit le deuxième cancer digestif au Maroc après les cancers colorectaux et le septième cancer au Maroc. [96]

A-Age:

-Dans une étude Tunisienne, et une étude Pakistanaise [97,98] la moyenne d'âge était de 42 ans, et 35.5 respectivement, ce qui se rapproche de notre étude ou la moyenne est de 44.5; soulignant ainsi l'âge moyen des patients. (Tableau IV)

Tableau IV: Age moyen selon les études

| | Notre étude | Etude Tunisienne | Etude Pakistanaise |
|----------------------|-------------|------------------|--------------------|
| Nombre de cas | 481 | 100 | 150 |
| Age moyen | 44.5 | 42 | 35.5 |
| Extrême d'âge | 16-84 ans | 16 à 75 ans | 15 à 85 ans |

B-SEXE :

Le sexe ratio (H/F) =1.22 dans notre étude contre 1.67 dans l'étude Pakistanaise et 0.69 dans l'étude tunisienne. Le sexe n'a aucune influence sur la prévalence de la gastrite chronique à H.pylori, aussi bien dans la littérature mondiale que dans notre travail en comparaison avec les études sus-citées [99].

2-DONNEES HISTOLOGIQUES :

A- CORRELATION : INFECTION A H.PYLORI ET LES LESIONS PRENEOPLASIQUES :

a-Gastrite atrophique :

En cas d'infection à *H.pylori*, la gastrite a des topographies variables (l'antre et le corps gastrique), comparée à la gastrite auto-immune qui touche le corps gastrique uniquement.

Dans notre étude 12,6 % des patients infectés par *H.pylori* ont développé une atrophie gastrique ce taux reste plus faible que ce qui a été retrouvé dans différentes études. (Tableau V).

La reconnaissance de l'atrophie s'avère en fait difficile avec dans la plupart des études comparatives qui ont été réalisées une mauvaise reproductibilité inter observateurs.

En effet, le volume des glandes vu sur une tranche de section de biopsies dépend en grande partie du volume du chorion qui peut être hypertrophié en cas d'inflammation concomitante par une infiltration d'éléments lymphoplasmocytaires.

C'est pourquoi, en cas de gastrite chronique active, l'évaluation du volume des glandes est difficile et il existe une tendance à une surestimation de l'atrophie. Plusieurs auteurs recommandent de n'apprécier l'existence d'une atrophie qu'après éradication de l'infection à *H.pylori* qui permet la régression des signes d'activité et d'inflammation.

Dans notre étude, on notait une prédominance antrale (11,5%) avec une intensité absente à légère dans 21,5% cas et modérée à sévère dans 78.5%

Dans l'étude de Chen et al., l'atrophie glandulaire est observée dans 52% des gastrites chroniques, avec une intensité légère dans 28% des cas, modérée à sévère dans 24% des cas. [100]

Dans l'étude de Valle, un tiers des sujets infectés suivis pendant 32 ans ont développé une atrophie. Il est intéressant de noter qu'aucun sujet infecté ayant eu un ulcère duodéal, et donc une gastrite antrale hypersécrétoire, n'a développé d'atrophie. [101]

b-Métaplasie intestinale :

Dans notre étude, la prévalence globale de métaplasie est de 7,7 % : 6,4 % au niveau de l'antra et 2,7 % au niveau du fundus.

Dans l'étude Tunisienne, la métaplasie était retrouvée dans 49% cas, dont 40% était antrale et 27% cas était de localisation fundique.

Dans une étude réalisée par SAKAKI N. et al sur une période de 10 ans ; 49% des sujets infectés ont développé une métaplasie intestinale [87].

De même, CRAANEN [88], a cherché à étudier le rapport entre la métaplasie intestinale et l'infection à *H.pylori* : des métaplasies intestinales ont été trouvées chez 135 patients (25,3%) et *H.pylori* chez 289 patients (54,2%). Il est donc suggéré sur la base de ces données épidémiologiques que l'infection à *H.pylori* est un facteur important dans le développement de la métaplasie intestinale.

En comparant les résultats de notre étude avec des études faites dans d'autres pays, on trouve que la prévalence de la métaplasie reste faible par rapport aux résultats de ces derniers, notamment les pays de l'Asie de l'Est.(Tableau V) .

Tableau V : Taux des lésions préneoplasiques dans différentes séries

| PREMIER AUTEUR | ANNEE | NBR DE PATIENTS | ATROPHIE GASTRIQUE | METAPLASIE INTESTINALE |
|-----------------------|--------------|------------------------|---------------------------|-------------------------------|
| TANKO MN | 2008 | 79 | 38% | 28% |
| CHUAN ZHANG | 2005 | 2256 | 36,8% | 37% |
| MULLER LB | 2007 | 1534 | 3% | 15% |
| R.JMAA | 2010 | 313 | 35% | 11% |
| PHAM QUANG CU | 2001 | 138 | 46% | 35% |
| NOTRE ETUDE | 2015 | 481 | 12,5% | 7,7% |

c-Lien de cause à effet : infection à H.pylori et néoplasie gastrique en Afrique ? (Figure23)

Bien que l'association soit clairement établie, certaines controverses persistent sur la relation de causalité, car la carte géographique à l'échelle mondiale des cas de cancers gastriques ne se superpose pas à celle des cas d'infection à H.pylori, en particulier en Afrique où le taux d'infection est supérieur à 80 % tandis que la mortalité par cancer gastrique y est faible.

Certains auteurs ont proposé des explications logiques à cette « énigme africaine ». Dans cette région du monde où l'espérance de vie est encore faible, le nombre de cas de ce cancer survenant principalement chez les personnes âgées peut être faible, et également sous-estimé en raison d'un manque d'exploration appropriée et de registres.

Une autre hypothèse concerne la co-infection avec des helminthes, très importante en Afrique, qui pourrait faire basculer la réponse pro-inflammatoire de type Th1 induite par *H. pylori*, vers une réponse de type Th2 induite classiquement par les infections à nématodes, neutralisant les effets cytotoxiques et délétères pour la muqueuse gastrique causés par l'infection à *H. pylori*

[102].

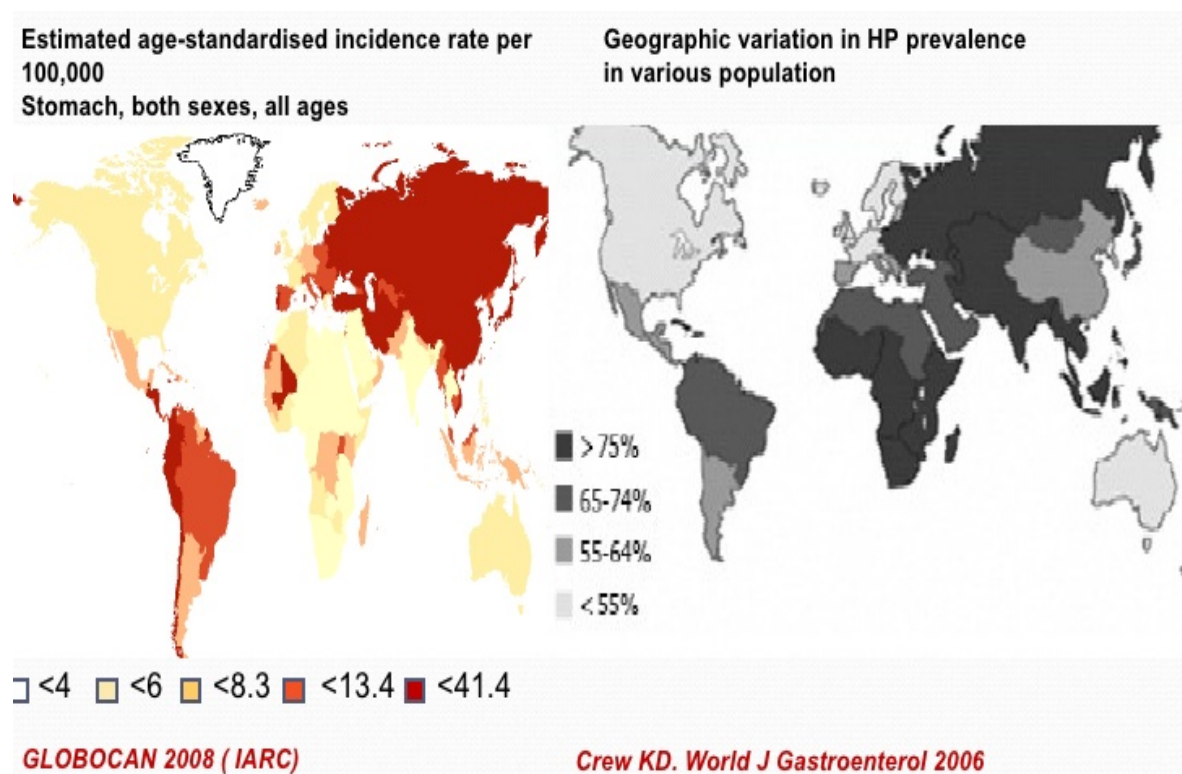


Figure23 : Incidence du cancer gastrique dans le monde et prévalence de l'infection à *H.pylori*.

d-Densité bactérienne :

-Dans notre étude on a retrouvé que l'atrophie gastrique et la métaplasie n'était pas significativement associée à la densité bactérienne (Tableau III).

Ce qui concordait avec les résultats d'une étude Tunisienne menée en 2012 à l'hôpital FSI à Tunis , dont le but était d'évaluer les classifications de OLGA et de OLGIM (Annexe2) au cours des gastrites chroniques à *H. pylori* , portant sur 100 cas de gastrite chronique à *H. pylori* colligés ; et qui a objectivé que il n'y avait pas de différence entre les stades OLGA et OLGIM en fonction de la densité bactérienne (respectivement $p=0,32$ et $p=0,82$).

Deux groupes avaient été objectivées, le premier à faible densité en *H.pylori* (densité légère) et le deuxième à forte densité en *H.pylori* (modérée à sévère), Pour la classification OLGA, les gastrites à faible risque était significativement associées à une forte densité en *H. pylori*.

Les gastrites à haut risque étaient significativement associées à une faible densité en *H.pylori*.

Concernant la classification OLGIM, les gastrites à faible risque étaient significativement associées à une forte densité en *H. pylori* ($p < 0,05$)

Les gastrites à haut risque étaient significativement associées à une faible densité en *H. pylori*. [97].

-Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé dans la littérature d'études traitants directement la relation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions préneoplasiques.

B- DYSPLASIE ET CANCER GASTRIQUE :

-Dans notre étude le pourcentage de dysplasie chez les patients infectés par H.pylori est observé chez 0,4 % des patients et en comparaison avec les données de la littérature ce pourcentage reste bas.

-Dans une étude en Chine, menée par CHANG YOU W. et al, la prévalence des dysplasies chez une population de patients infectés étaient de 5 à 15 %.

-Ceci est expliqué par la présence dans ces pays de souche dotées de l'îlot de pathogénicité CagA augmentant le risque de gastrite sévère, de maladies ulcéreuses et de pathologies tumorales comparativement aux souches qui en sont dépourvues [103,104]. Environ 60 à 70 % des souches occidentales et plus de 95 % des souches d'Asie de l'Est expriment la protéine CagA. [105].

Ceci explique, en partie, pourquoi les pays asiatiques sont plus touchés par le cancer de l'estomac.

Ceci, a aussi été démontré par une Etude Portugaise [106], qui a montré que les patients qui développent un cancer sont infectés par des souches bactériennes ayant des caractéristiques particulièrement pro-inflammatoires. (souches CagA + et VacA s1m1 +).

De plus, la réponse inflammatoire dépend de l'immunologie de l'hôte. Le cancer gastrique et les lésions pré-néoplasiques entraînant une hypochlorhydrie étaient plus fréquentes chez les malades ayant un immunogénotype des cytokines pro-inflammatoires de type TH1, IL1, TNF. Selon la même étude, l'association d'un génotype pro-inflammatoire avec une souche également pro-inflammatoire augmente le risque relatif de cancer par rapport à la population générale.

Cette étude confirme que la gravité de l'inflammation de la muqueuse est un facteur prédictif de lésions prénéoplasiques; ce qui rejoint les résultats de notre étude, qui montre que c'est l'activité et l'intensité de la gastrite qui sont associées à ces lésions, et non pas leur association à la densité bactérienne.

En Asie, particulièrement au Japon, les taux de cancer très élevés sont aussi expliqués, par une alimentation induisant la carcinogenèse gastrique comme c'est le cas de la consommation élevée de sel et d'aliments salés, une alimentation riche en poissons salés. Les nitrites sont également un facteur de risque provenant essentiellement des procédés de fabrication (salaisons, fumaisons, conserves). [29]

C'est ainsi que les pays africains sont peu concernés par le cancer gastrique comparativement à la prévalence de l'infection qui est élevée dans ces régions : l'Est de l'Asie (Mongolie, Japon, Corée, Chine) et en Amérique du Sud (Chili, Colombie, Equateur et Pérou) (Figure24). [107]

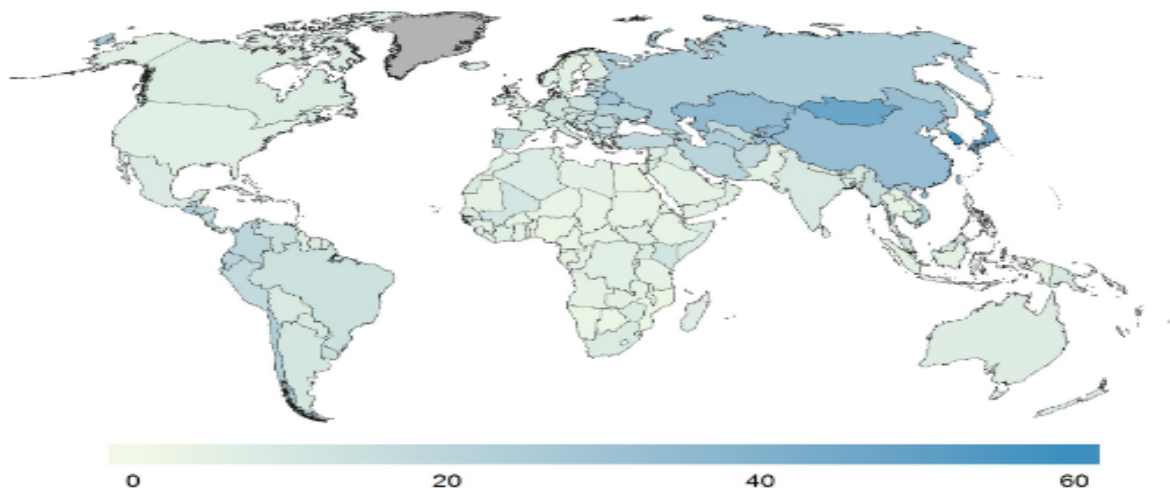


Figure 24: Répartition mondiale du cancer gastrique chez l'homme dans le monde. [107]

3- BENEFICE DE L'ERADICATION DE L'INFECTION A H. PYLORI :

D'assez nombreuses études ont évalué l'effet du traitement antibactérien sur l'évolution des lésions préneoplasiques, dont la présence impose une surveillance endoscopique des patients [108,109] (Figure 25). Même si la qualité de ces études est variable, la plupart concluent à la stabilité des lésions d'atrophie gastrique contre une augmentation de l'atrophie en l'absence de traitement. Dans une étude chinoise [110], 587 malades étaient randomisés pour recevoir soit un traitement anti-*H.pylori*, soit un traitement par placebo. Les résultats à un an ont montré une absence de régression de l'atrophie et de la métaplasie intestinale. Il est intéressant de noter que dans le groupe témoin il existait une accentuation des lésions d'atrophie et de métaplasie intestinale. Les résultats à 5 ans confirment que la progression des lésions d'atrophie est freiné [111]. Les données concernant la métaplasie intestinale sont moins claires même s'il est vraisemblable que l'éradication de la bactérie ne l'influence pas.

Par ailleurs, quatre études prospectives randomisées [112,113,114] ont testé l'effet de l'éradication de la bactérie sur la survenue du cancer et aucune n'a montré d'effet significatif.

Les travaux menés chez l'animal, notamment la gerbille de Mongolie ont montré que l'efficacité préventive de l'éradication d'*H. pylori* diminuait avec la longueur du délai entre l'infestation et l'éradication avec, pour les éradications tardives, une diminution mais non une disparition de la survenue des cancers [115].

C'est pour ces raisons que la réunion de consensus de Kyoto recommande d'éradiquer *H. pylori* avant que les changements préneoplasiques se développent, afin de réduire au minimum le risque des complications plus sérieuses de l'infection. [116].

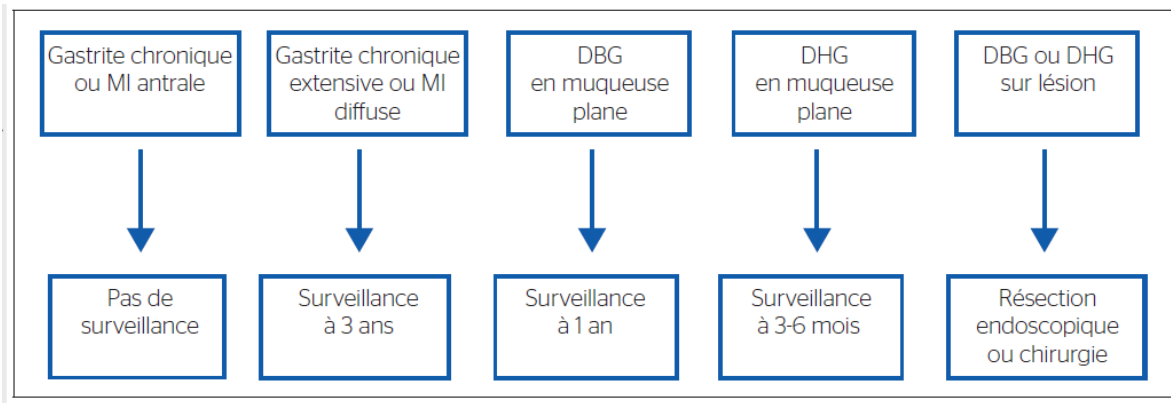


Figure 25 : Surveillance de la gastrite chronique atrophique et de ses lésions. [117]

MI : métaplasie intestinale ; DBG : dysplasie de bas grade ; DHG : dysplasie de haut grade

4-PREVENTION DU CANCER GASTRIQUE :

Depuis les années 90, l'implication de l'infection à *H. pylori* dans la carcinogénèse gastrique a été affirmée [132]. La bactérie est en cause dans environ 70 % des cancers de l'estomac [133].

Cette découverte eut un impact fondamental sur la prévention et la prise en charge thérapeutique du cancer gastrique. Ainsi, par simple éradication de la bactérie, il est aujourd'hui possible de prévenir la survenue du cancer et de diminuer son incidence [134].

En regard du faible pourcentage de personnes infectées par *H. pylori* développant un cancer de l'estomac (environ 1 %), aucune campagne de dépistage de masse et de traitement systématique n'est aujourd'hui préconisée dans la population générale par la haute autorité de santé. Le coût engendré serait important et le traitement chez toutes les personnes infectées pourrait accroître la résistance de la bactérie aux antibiotiques (HAS, 2010).

En revanche, il existe un dépistage ciblé chez certains sujets, asymptomatiques ou non, considérés comme à haut risque de développer un cancer gastrique. Ils doivent bénéficier de mesures préventives spécifiques. Les dernières conférences européennes et françaises ont donc émis des recommandations formelles concernant le diagnostic et le traitement chez ces populations ainsi que la démarche à suivre en présence de lésions précancéreuses et cancéreuses. (Tableau VI). [124]

L'éradication de *H. pylori* permet dans la majorité des cas de prévenir la survenue de lésions pré-néoplasiques qui conduisent à l'adénocarcinome de type intestinal.

En cas de lésions existantes chez un sujet présentant une atrophie légère, l'élimination de la bactérie est suffisante pour prévenir leur progression et le risque d'évolution vers un cancer, mais il est indispensable de surveiller les patients chez qui ces lésions précancéreuses sont apparues (Figure 25). [136]

En revanche, lorsque l'atrophie apparaît plus sévère, les études montrent l'existence d'« un point de non-retour » au stade métaplasique pour lequel l'éradication n'a plus d'influence sur le rôle préventif du cancer [137].

Tableau VI : Recommandations de recherche et d'éradication de *H. pylori* [124]

| Indication | Niveau de recommandation |
|---|--------------------------|
| Ulcère gastroduodénal, évolutif ou non, incluant les ulcères compliqués | Elevé |
| Lymphome du MALT | Elevé |
| Prise d'AINS ou d'aspirine faible dose chez des patients ayant eu un ulcère compliqué ou non | Elevé |
| Traitement au long cours par aspirine chez des patients ayant eu un ulcère gastroduodénal hémorragique | Elevé |
| Prévention des ulcères avant de débiter un traitement par AINS, particulièrement en cas de traitement prolongé, chez des patients sans antécédent d'ulcère et non précédemment traités par AINS | Elevé |
| Patients ayant une endoscopie pour dyspepsie | Elevé |
| Traitement au long cours (au moins 6 mois) par anti sécrétoires gastriques (IPP) | Elevé |
| Antécédents familiaux de cancer gastrique au premier degré | Moyen |
| Mutations des gènes de réparation de l'ADN (syndrome de Lynch) | Moyen |
| Lésions pré-néoplasiques de la muqueuse gastrique : atrophie avec ou sans métaplasie intestinale | Moyen |
| Antécédents de résection localisée d'un cancer gastrique | Moyen |
| Anémie par carence en fer sans cause retrouvée | Moyen |
| Carence en vitamine B12 | Moyen |
| Purpura thrombopénique chronique idiopathique | Moyen |
| Prévention du cancer gastrique chez les patients devant avoir un by-pass gastrique pour traitement d'une obésité morbide | Faible |
| Enfants avec des douleurs épigastriques sans étiologie évidente | Faible |



Conclusion



L'infection gastrique par *Helicobacter pylori*, découverte de 1982 couronnée par le prix Nobel en 2005, reste d'actualité en raison des données scientifiques évolutives concernant sa physiopathologie, les maladies et pathologies concernées

Il n'y a plus de doute que la bactérie est un élément essentiel de la carcinogenèse gastrique.

Dans notre étude, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la densité bactérienne et les lésions préneoplasiques gastriques. En revanche cette densité bactérienne semble influencer significativement l'activité de la gastrite. D'autres études avec de vastes séries de cas incluant d'autres facteurs, notamment, le profil génétique de l'*Helicobacter pylori*, s'avèrent nécessaires.



Annexe



ANNEXE 1: CLASSIFICATION DE SYDNEY MODIFIE

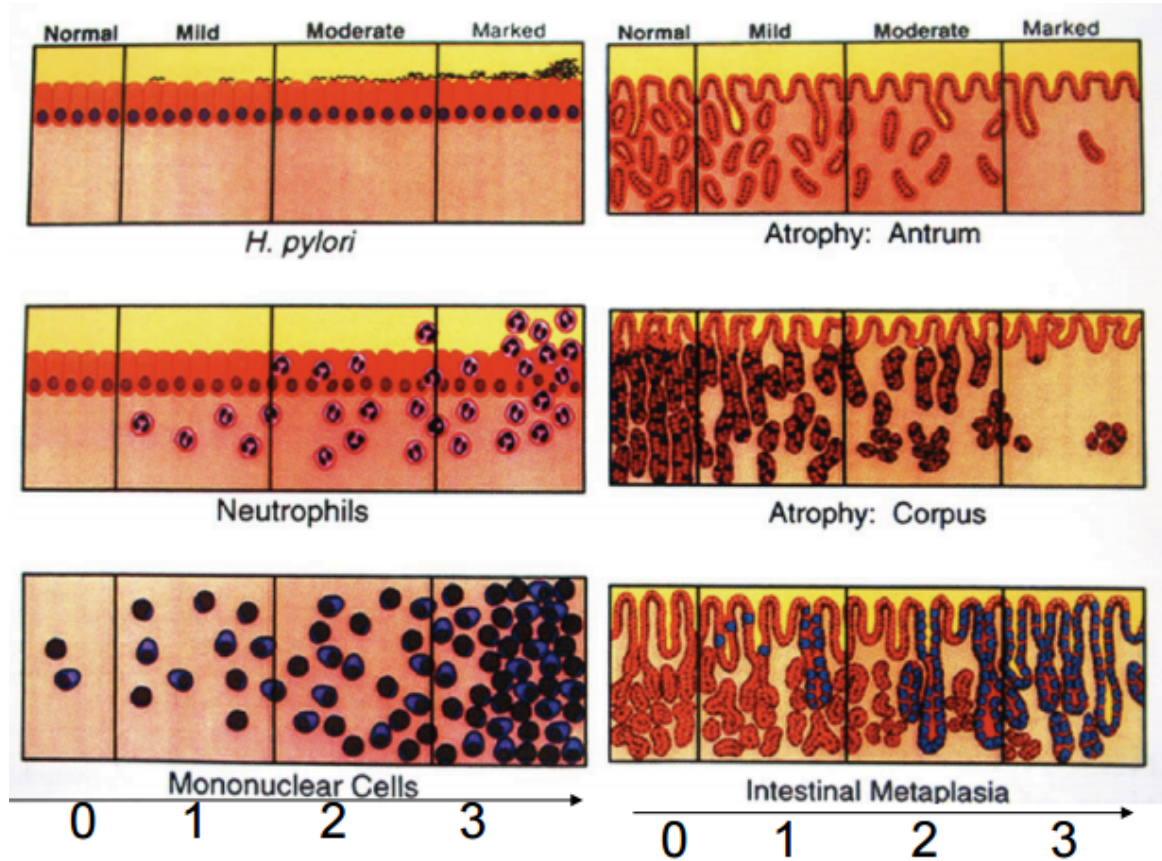


Figure 26 : Echelle de gradation visuelle élaborée par les membres du groupe de la classification de Sydney révisée [116]

Les pathologistes peuvent évaluer l'intensité de l'atrophie muqueuse, des foyers de métaplasie intestinale, de l'infiltrat inflammatoire du chorion, de l'activité histologique et la densité des *H.pylori* en surface de la muqueuse gastrique.

ANNEXE 2: CLASSIFICATION OLGA (OPERATIVE LINK FOR GASTRITIS ASSESSMENT)

| SCORE D'ATROPHIE | | CORPS GASTRIQUE | | | |
|------------------|------------------------------|------------------------------|---------------------------|----------------------------|---------------------------|
| | | Absence d'atrophie (score 0) | Atrophie légère (score 1) | Atrophie modérée (score 2) | Atrophie sévère (score 3) |
| ANTRE GASTRIQUE | Absence d'atrophie (score 0) | Stade 0 | Stade I | Stade II | Stade II |
| | Atrophie légère (score 1) | Stade I | Stade I | Stade II | Stade III |
| | Atrophie modérée (score 2) | Stade II | Stade II | Stade III | Stade IV |
| | Atrophie sévère (score 3) | Stade III | Stade III | Stade IV | Stade IV |

Le calcul du score d'atrophie avec le grading OLGA consiste à :

1. Analyser au moins deux biopsies antrales, une biopsie de l'angulus, et deux fundiques, incluses perpendiculairement, pour mieux apprécier toute l'épaisseur de la muqueuse ;
2. Apprécier le pourcentage de glandes atrophiques pour chacune des biopsies antrales, de l'angulus et fundiques ;
3. Attribuer un score en fonction du pourcentage de glandes atrophiques :
 - l'absence de glandes atrophiques correspond à un score 0 ;
 - la présence de moins de 30 % de glandes atrophiques correspond à une atrophie légère et à un score 1 ;
 - la présence de 31 % à 60 % de glandes atrophiques correspond à une atrophie modérée et à un score 2 ;
 - la présence de plus de 60 % de glandes atrophiques correspond à un score 3 ;

4. L' anatomopathologiste calcule le score d'atrophie antrale correspondant à la moyenne des pourcentages obtenus pour chacune des biopsies antrales et de l'angulus (somme des pourcentages des trois biopsies antrales divisée par 3), et calcule le score d'atrophie fundique, correspondant à la moyenne des pourcentages obtenus pour chacune des biopsies fundiques (somme des pourcentages des deux biopsies fundiques divisée par 2) ;
5. Il reporte enfin les scores obtenus dans le tableau élaboré par le groupe OLGA. Le score de l'atrophie antrale (allant de 0 à 3) est croisé et combiné avec celui de l'atrophie fundique (avec un score de 0 à 3) ;
6. Le tableau du score OLGA donne la valeur du grading OLGA obtenu, allant d'un stade I à un stade IV.

**ANNEXE3 : CLASSIFICATION OLGIM
(Opérative Link for Gastritis Intestinal Metaplasia)**

| SCORE DE METAPLASIE INTESTINALE (MI) | | CORPS GASTRIQUE | | | |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------------|----------------------|---------------------|
| | | Absence de MI (score 0) | MI légère (score 1) | MI modérée (score 2) | MI sévère (score 3) |
| ANTRE GASTRIQUE | Absence de MI (score 0) | Stade 0 | Stade I | Stade II | Stade II |
| | MI légère (score 1) | Stade I | Stade I | Stade II | Stade III |
| | MI modérée (score 2) | Stade II | Stade II | Stade III | Stade IV |
| | MI sévère (score 3) | Stade III | Stade III | Stade IV | Stade IV |

Le calcul du score de métaplasie intestinale avec le grading OLGIM consiste à :

1. Analyser au moins deux biopsies antrales, une biopsie de l'angulus, et deux fundiques ;
2. Apprécier le degré de métaplasie intestinale pour chacune des biopsies antrales, de l'angulus et fundiques ;
3. Attribuer un score en fonction de l'importance de la métaplasie intestinale sur les biopsies antrales et de l'angulus, et sur les biopsies fundiques, en utilisant la grille visuelle de la classification de Sydney modifiée (Annexe 1) .

4. L'Anatomopathologiste calcule le score de métaplasie intestinale antrale correspondant à la moyenne des scores obtenus pour chacune des biopsies antrales et de l'angulus, et calcule le score de métaplasie intestinale fundique, correspondant à la moyenne des valeurs obtenues pour chacune des biopsies fundiques ;
5. Il reporte enfin les scores obtenus dans le tableau élaboré par le groupe OLGIM .Les scores de métaplasie antrale et fundique (allant de 0 à 3) sont croisés. Le tableau donne la valeur obtenue du grading OLGIM, allant d'un stade I à un stade IV.



Résumés



RESUME

Titre : Y a-t-il une corrélation entre la densité bactérienne et l'apparition des lésions préneoplasiques chez les patients infectés par l'*Hélicobacter pylori* ?

Auteur : CHERKAOUI MALKI Manal

Rapporteur : Professeur SEDDIK Hassan

Mots clés : *Hélicobacter pylori* - densité bactérienne - atrophie gastrique - métaplasie intestinale

L'Hélicobacter pylori est une bactérie pathogène qui contribue à une réaction inflammatoire de la muqueuse gastrique. L'ampleur et la gravité de l'inflammation muqueuse gastrique ainsi que l'apparition des lésions préneoplasiques dépendent d'un certain nombre de facteurs qui sont liés à la bactérie, à l'hôte et aux facteurs environnementaux.

L'objectif de notre travail était de déterminer la relation entre la densité bactérienne de l'*H. pylori* et l'apparition des lésions préneoplasiques gastriques.

Il s'agit d'une étude prospective monocentrique menée au sein du service de gastroentérologie II de l'HMIMV de Rabat entre janvier 2010 et juillet 2015.

Ont été inclus 481 patients ayant bénéficié d'une endoscopie haute et présentant une infection à HP documentée sur étude histologique des biopsies gastriques.

L'âge moyen des patients était de 44,5 ans. La fréquence de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale était respectivement de 12% et 7,7%. La densité de l'*H. pylori* était plus importante au niveau de l'antre qu'au niveau du fundus ; 67,1% vs 27,2% respectivement.

Dans notre étude nous n'avons pas trouvé de corrélation entre la densité bactérienne et les lésions préneoplasiques gastriques cependant elle semble influencer significativement l'activité de la gastrite. D'autres études avec de vastes séries de cas incluant d'autres facteurs, notamment, le profil génétique de *Hélicobacter pylori*, s'avèrent nécessaires.

ABSTRACT

Title: Is there a correlation between bacterial density and the expression of preneoplastic lesions in patients infected with *Helicobacter pylori*?

Author: CHERKAOUI MALKI Manal

Director: Professor SEDDIK Hassan

Key words: *Helicobacter pylori* - bacterial density - gastric atrophy - intestinal metaplasia

Helicobacter pylori is a pathogenic bacterium that contributes to an inflammatory reaction of the gastric mucosa. The extent and severity of gastric mucositis inflammation and the occurrence of preneoplastic lesions depend on the bacterium, the host and the environmental factors.

The aim of our work was to study the gastric lesions associated with *H. pylori* infection and to determine the relationship between bacterial density and the appearance of gastric histological lesions.

This is a prospective monocentric study conducted in the gastroenterology II department of the HMIMV Rabat between January 2010 and July 2015.

Four hundred eighty-one patients were included in the study. They underwent high digestive fibroscopy with histological identification of *H. pylori* on gastric biopsies.

The average age of the patients was 44.5 years old. The incidence of gastric atrophy and intestinal metaplasia was 12%, and 7.7%, respectively. The density of *H. pylori* was more important at the antrum than the fundus; 67.1% vs. 27.2% respectively.

In our study, we have not found any correlation between bacterial density and gastric preneoplastic lesions, however, it influences significantly the activity of gastritis. Other studies with larger case series including other factors, such as the genetic profile of *H. pylori*, are needed.

المخلص

العنوان: هل يوجد ارتباط بين الكثافة الجرثومية و ظهور آفات سابقة للورم عند المرضى المصابين بتعفن الملوية البوابية؟

المؤلفة: الشراوي المالقي منال

المقرر: الأستاذ صديق حسن

الكلمات المفتاحية: الملوية البوابية – الكثافة الجرثومية – ضُور مَعدي – حُوْلُ مَعويّ



تساهم الملوية البوابية المُمرضة في حدوث تفاعل التهابي للمخاطية المعدية، حيث يصل مدى هذا الالتهاب إلى ظهور آفات سابقة للورم تعتمد على بعض العوامل المرتبطة بالجرثومة والمُضيف، والعوامل البيئية.

كان يهدف عملنا إلى تحديد العلاقة بين الكثافة الجرثومية للملوية البوابية وظهور آفات سابقة للورم المعدي.



يتعلق الأمر بدراسة استباقية وحدية المركز أنجزت بمصلحة طب الجهاز الهضمي II بالمركز الاستشفائي الدرسي محمد الخامس بالرباط بين يناير 2010 ويوليوز 2015. ضمت هذه الدراسة 481 مريضا مصابا بتعفن الملوية البوابية موثق بدراسة نسيجية للخزعات المعدية ، كانوا قد استفادوا من تنظيف داخلي علوي.

بلغ متوسط الأعمار 44.5 سنة، تردد الضمور المعدي والحؤول المعوي على التوالي 12% و 7.7%. كانت الكثافة الجرثومية للملوية البوابية أكثر كثافة في مستوى الغار(67.1%) مقارنة مع مستوى القاع(27.2%).

لم نجد في دراستنا أي ارتباط بين الكثافة الجرثومية والآفات السابقة للورم المعدي، ومع ذلك يبدو أنها تؤثر على بشكل كبير على نشاط التهاب المعدة. تدعو الضرورة إلى دراسات أخرى تشمل سلسلة كبرى من الحالات تضم العوامل الأخرى خاصة المظهر الوراثي للملوية البوابية.



*Bibliographie,
Webographie*



- [1] **Guillermo I, Dietrich R, Brenner H.** Epidemiology of Helicobacter pylori infection. *Hélicobacter* 2004 ;9 (Issue s1) : 1-9
- [2] **Waaziz A.** Filiation Helicobacter pylori et adénocarcinome gastrique, revue critique de la littérature [thèse no 06]. Rabat : université de Rabat 2004
- [3] **Brian J. Egan.** A historical perspective of helibacter duodenitis and its complications research *Clinical Gastroenterology* 2007 21:335-346
- [4] **Haesebrouck F, Pasmans F, Flahou B et al.** Gastric Helicobacters in domestic animals and nonhuman primates and their significance for human health. *Clin Microbiol Rev*2009 ; 22, 202-223.
- [5] **Mégraud F.** Helicobacter pylori : caractères bactériologiques, méthodes diagnostiques et sensibilité aux antibiotiques. *La Presse Médicale.* Mars 2008;37(3, Part 2):507-512.
- [6] **De Korwin J-D, Lehours P.** Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC - Gastro-Entérologie.* janv 2010;5(3):1-16.
- [7] **Kelly, D. J.** The University of Sheffield. *The Biology of Helicobacter pylori.* 2004
- [8] **Miendje V.Y** CHU-Brugmann. Contribution au management de l'infection à Helicobacter pylori en Belgique, 2011.
- [9] **Bigard MA.** Helicobacter pylori : de l'épidémiologie au diagnostic *Communications partenaires santé,* 1996

- [10] **Dunn B, Cohen H, Martin J, Blaser J.** *Helicobacter pylori*.
Clinical Microbiology Reviews, 1997 ;10 : 720-741
- [11] **Mario Milco D'Elis, Amedeo Amedei, Marisa Benagiano, Annalisa Azzurri and Gianfranco Del Prete.**
Helicobacter pylori, T cells and cytokines: the "dangerous liaison". FEMS Immunology and Medical Microbiology Volume 44, Issue 2 , 1 May 2005, Pages 113-119
- [12] **Censini S¹, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A.** : *cag*, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors.
- [13] **Eaton KA, et al.** Infect Immun.. Essential role of urease in pathogenesis of gastritis induced by *Helicobacter pylori* in gnotobiotic piglets. 1991.
- [14] **Contreras et Labigne,** Virulence factors of *Helicobacter pylori*: What are they? , 2003
- [15] **David L. Weeks, Sepehr Eskandari, David R. Scott, George Sachs***
A H⁺-Gated Urea Channel: The Link Between *Helicobacter pylori* Urease and Gastric Colonization
- [16] Yamaoka Y. Mechanisms of disease: *Helicobacter pylori* virulence factors.
- [17] **Fujimoto Y., Norihiro F., Kazuhiro T., Takeoka, Y. Sawayama, Hayashi J.** Intrafamilial Transmission of *Helicobacter pylori* among the Population of Endemic Areas in Japan

- [18] **Martin J. Blaser¹ and John C. Atherton** Helicobacter pylori persistence: biology and disease. *J Clin Invest.* 2004 February 1; 113(3): 321-333
- 18- **Bruna M. Roesler, Elizabeth M.A. Rabelo-Gonçalves, and José M.R. Zeitune** Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review
- [19] **Wroblewski LE, Peek RM Jr, Wilson KT.** Helicobacter pylori and gastric cancer: factors that modulate disease risk.
bru
- [20] **Adler-Shohet F, Pacher P, Reed G et al.** Prevalence of Helicobacter pylori antibodies in normal children. *Pediatric Infect Dis J* 1996; 15: 172-174.
- [21] **Pelayo Correa, and M Blanca Piazuolo,** *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Adenocarcinoma
- [22] **Kusters, J.G., van Vliet, A.H. & Kuipers, E.J.** Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*, Vol.19, No.3, 2006, pp. 449-490.
- [23] https://www.pasteur.fr/fr/formation/AAEIP/Downloads/Hilde_de_Reuse.ppt
- [24] **Kusters, J.G., van Vliet, A.H. & Kuipers, E.J. (2006).** Pathogenesis of Helicobacter pylori infection. *Clin Microbiol Rev*, Vol.19, No.3, pp. 449-490.

- [25] **Mark Achtman, Takeshi Azuma, Leen-Jan Van Doorn**
Recombination and clonal groupings within *Helicobacter pylori* from different geographical regions
- [26] **McColl KE¹, el-Omar E, Gillen D.** *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology.
- [27] **El-Omar EM¹, Carrington M, Rabkin CS.** Interleukin-1 polymorphisms associated with increased risk of gastric cancer.
- [28] **Manuel Amieva and Richard M. Peek, Jr.,** Pathobiology of *Helicobacter pylori*-induced Gastric Cancer
- [29] **Tsugane S, Sasazuki S.** Diet and the risk of gastric cancer: review of epidemiological evidence. *Gastric Cancer*. 2007; 10:75-83.
- [30] **Mitry E. , Lepage C. , Lambert R.** Epidemiology of gastric cancers and the role of *Helicobacter pylori* Emmanuel
- [31] **Ladeiras-Lopes R, Pereira AK, Nogueira A, et al.** Smoking and gastric cancer: systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Cancer Causes Control* 2008; 19:689.
- [32] **Thomson A. B. R, Shaffer E. A, Paré P et al.** Principes fondamentaux de gastro-entérologie: États pathologiques et démarches thérapeutiques; Janssen-Ortho Inc, 5ème édition 2005. Vancouver, Canada, pp 184-187
- [33] **Azevedo NF¹, Guimarães N, Figueiredo C, Keevil CW, Vieira MJ.** A new model for the transmission of *Helicobacter pylori*: role of environmental reservoirs as gene pools to increase strain diversity.

- [34] **Kidd M, Louw J, Marks N.** Helicobacter pylori in Africa : observations on an enigma within enigma. *J Gastroenterol Hepatol* 1999 ; 14 : 851-858.
- [35] **The EUROGAST Study Group.** Epidemiology of, and risk factors for, Helicobacter pylori infection among 3194 asymptomatic subjects in 17 populations.
- [36] **Bardhan PK.** Epidemiological features of Helicobacter pylori infection in developing countries.
- [37] **Suerbaum S, Michetti P.** Helicobacter pylori infection: medical progress. *N Engl J Med*, 2002 ; 347 : 1175-1185.
- [38] **Thomas E, Jiang C, Chid, Ferguson D.** the role of oral cavity in H.pylori infection. *The Am. J. Gastroenterol* 1992; 12 :2148-2154.
- [39] **Hsahamat M ,Mai U , Paszko-Kolva et al.** Use of autoradiography to assess the viability of H.pylori in water. *Appl. Enviro .Microbiology.* 1993 : 1231-1235.
- [40] **Aziz RK, Khalifa M, Charaf R et al.** Contaminated water as a source of Helicobacter pylori infection, *J Adv Res* (2013).
- [41] **Peters C, Schablon A, Harling M, Wohlert C, Torres Costa J, Nienhaus A.** The occupational risk of *Helicobacter pylori* infection among gastroenterologists and their assistants. 2011. *BMC Infectious Diseases.* 2011; 11:154.
- [42] **Courillon-Mallet A, Fléjou JF.** Gastrites et gastropathies. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie.* Paris: Flammarion; 2005. p. 310-324

- [44] Mc Coll KE, El-Omar E, Gillen D. *Helicobacter pylori* gastritis and gastric physiology.
- [45] **Jean Dominique De Korwin'** *Helicobacter pylori* <http://www.em-consulte.com/en/article/132479/iconosup>)
- [46] **Mégraud F.** When and how does *Helicobacter pylori* infection occur ? *Gastroenterol Clin Biol.* 2003a; 27(3-C2):374-379.
- [47] **Popsai D, Sobhani I, Mignoathertn M.** Maladie ulcéreuse duodénale et gastrique non compliquée. *Traité de gastro-entérologie.* Paris: Flammarion; 2005. p. 329-346.
- [48] **Huang JQ, Sridhar S, Hunt RH.** Role of *Helicobacter pylori* infection and non-steroidal anti-inflammatory drugs in peptic-ulcer disease: a meta-analysis. *Lancet.* 2002; 359(9300):14- 22.
- [49] **Mégraud F.** Infection à *Helicobacter pylori* : bonnes pratiques. *Presse Med.* 2010; 39(7- 8):815-822.
- [50] **Blaser MJ, Atherton JC.** *Helicobacter pylori* persistence: biology and disease. *J Clin Invest.* 2004; 113(3):321-333.
- [51] **Yaghoobi M, Bijarchi R, Narod SA.** Family history and the risk of gastric cancer. *Br J Cancer.* 2010; 102:237-242.
- [52] **Konturek PC, Konturek SJ, Starzyska T, Marlicz K, Bielanski W, Pierzchalski P, Karczewska E, Hartwich A, Rembiasz K, Lawniczak M, Ziemniak W, Hahn EC.** *Helicobacter pylori*-gastrin link in MALT lymphoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000; 14:1311-1318.

- [53] **Ruskone-Fourmestraux A, Lavergne A, Aegerter P, Megraud F, Palazzo L, de Mascarel A, Molina T, Rambaud J.** Predictive factors for regression of gastric MALT lymphoma after anti-*Helicobacter pylori* treatment. *Gut*. 2001; 48(3):297-303.
- [54] **George JN.** Definition, diagnosis and treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Haematol*. 2009; 94:759-762.
- [55] **Annibale B, Capurso G, Lahner E, Passi S, Ricci R, Maggio F, Delle Fave G.** Concomitant alterations in intragastric pH and ascorbic acid concentration in patients with *Helicobacter pylori* gastritis and associated iron deficiency anaemia. *Gut*. 2003; 52:496-501
- [56] **Sipponen P, Laxén F, Huotari K, Harkönen M.** Prevalence of low vitamin B12 and high homocysteine in serum in an elderly male population : association with atrophic gastritis and *Helicobacter pylori* infection. *Scand J Gastroenterol*. 2003; 38(12):1209-1216.
- [57] **Wedi B, Kapp A.** *Helicobacter pylori* infection in skin diseases: a critical appraisal. *Am J Clin Dermatol*. 2002; 3:273-282.
- [58] **Correa P HW, Cuello C, Tannenbaum S, Archer M.** A Model for gastric cancer epidemiology. *Lancet* 1975;ii:58-9.
- [59] **Correa P.** Human gastric carcinogenesis:a multistep and multifactorial process — First American Cancer Society Award Lecture on Cancer Epidemiology and Prevention. *Cancer Res* 1992;52:6735-40.

- [60] **Capelle LG, de Vries AC, Haringsma J, Ter Borg F, de Vries RA, Bruno MJ et al.** The staging of gastritis with the OLGA system by using intestinal metaplasia as an accurate alternative for atrophic gastritis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Jun;71(7):1150-8.
- [61] **Lamarque D.** Epidémiologie de l'adénocarcinome de l'estomac. *Hepato Gastro.* 2008; 15(2):101-110.
- [62] **Genta RM, Dixon MF.** The Sydney System revisited : the Houston International Gastritis Workshop. *Am J Gastroenterol* 1995;90:1039- 41.
- [63] **Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al.** Gastric mucosal atrophy : interobserver consistency using new criteria for classification and grading. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1249-59.
- [64] **Genta RM.** Helicobacter pylori, inflammation, mucosal damage, and apoptosis : pathogenesis and definition of gastric atrophy. *Gastroenterology* 1997;113:S51-5.
- [65] **Dixon MF.** Histological responses to Helicobacter pylori infection : gastritis, atrophy and preneoplasia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1995; 9:467-86.
- [66] **Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, et al.** Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001;345:784-9.
- [67] **Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P.** Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *Am J Surg Pathol* 1996;20: 1161-81.

- [68] **Matsukura N, Suzuki K, Kawachi T, et al.** Distribution of marker enzymes and mucin in intestinal metaplasia in human stomach and relation to complete and incomplete types of intestinal metaplasia to minute gastric carcinomas. *J Natl Cancer Inst* 1980;65:231-40.
- [69] **Cassaro M, Rugge M, Gutierrez O, Leandro G, Graham DY, Genta RM.** Topographic patterns of intestinal metaplasia and gastric cancer. *Am J Gastroenterol* 2000;95:1431-8.
- [70] **Baracchini P, Fulcheri E, Lapertosa G.** Patterns of intestinal metaplasia in gastric biopsies. A comparison of different histochemical classifications. *Histochem J* 1991;23:1-9.
- [71] **Courillon-Mallet A, Fléjou JF.** Gastrites et gastropathies. In: Rambaud JC, ed. *Traité de gastro-entérologie*. Paris: Flammarion; 2005. p. 310-324
- [72] **Haruma K, Sumii K, Yoshihara M, Watanabe C, Kajiyama G.** Gastric mucosa in female patients with fundic glandular polyps. *J Clin Gastroenterol* 1991;13:565-9.
- [73] **Watanabe N, Seno H, Nakajima T, et al.** Regression of fundic gland polyps following acquisition of *Helicobacter pylori*. *Gut* 2002;51: 742-5.
- [74] **Nakano H, Persson B, Slezak P.** Study of the gastric mucosal background in patients with gastric polyps. *Gastrointest Endosc* 1990;36:39-42.
- [75] **Nakano H, Persson B, Slezak P.** Study of the gastric mucosal background in patients with gastric polyps. *Gastrointest Endosc* 1990;36:39-42.

- [76] **Rugge M, Meggio A, Pennelli G, Pisciole F, Giacomelli L, De Pretis G, et al.** Gastritis staging in clinical practice: the OLGA staging system. *Gut*. 2007 May;56(5):631–6
- 76bis- **Rugge M, Correa P, Dixon MF, et al.** Gastric dysplasia : the Padova international classification. *Am J Surg Pathol* 2000;24:167-76.
- [77] **Solcia E, Fiocca R, Luinetti O, et al.** Intestinal and diffuse gastric cancers arise in a different background of *Helicobacter pylori* gastritis through different gene involvement. *Am J Surg Pathol* 1996;20:S8-22.
- [78] **Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al.** *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *N Engl J Med* 1991;325: 1127-31.
- [79] **Touati E, Michel V, Thiberge JM, Wuscher N, Huerre M, Labigne A.** Chronic *Helicobacter pylori* infections induce gastric mutations in mice. *Gastroenterology* 2003;124:1408-19.
- [80] Yu J, Leung WK, Go MY, et al. Relationship between *Helicobacter pylori* babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002;51:480-4.
- [81] **Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al.** *Helicobacter pylori* and interleukin 1 genotyping : an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1680-7.
- [82] **Machado JC, Pharoah P, Sousa S, et al.** Interleukin 1B and interleukin 1RN polymorphisms are associated with increased risk of gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2001;121:823-9.

- [83] **Machado JC, Figueiredo C, Canedo P, et al.** A proinflammatory genetic profile increases the risk for chronic atrophic gastritis and gastric carcinoma. *Gastroenterology* 2003;125:364-71.
- [84] **Nardone G. Review article :** molecular basis of gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:75-81.
- [85] **Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al.** Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol* 1996;25:494-504.
- [86] **Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC.** High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res* 1999;59:4823-8.
- [87] **Bergin IL, Sheppard BJ, Fox JG.** *Helicobacter pylori* infection and high dietary salt independently induce atrophic gastritis and intestinal metaplasia in commercially available outbred Mongolian gerbils. *Dig Dis Sci* 2003;48:475-85.
- [88] **Serafini M, Bellocco R, Wolk A, Ekstrom AM.** Total antioxidant potential of fruit and vegetables and risk of gastric cancer. *Gastroenterology* 2002;123:985-91.
- [89] **Nakamura M, Haruma K, Kamada T, et al.** Cigarette smoking promotes atrophic gastritis in *Helicobacter pylori*-positive subjects. *Dig Dis Sci* 2002;47:675-81.

- [90] **Nahon S, Jouannaud V, Poupardin C et al.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique de l'infection à *Helicobacter pylori*. EMC - Gastro-entérologie. janv 2008;3(2):1-7
- [91] **Korwin J-D.** Avantages et inconvénients des différentes méthodes diagnostiques de l'infection à *H. pylori*. <http://www.em-premium.com/data/revues/03998320/00273-C2/380/> [Internet].
- [92] **De Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C.** Prise en charge diagnostique et thérapeutique en cas d'infection à *Helicobacter pylori*. EMC-gastroentérologie, 2014;93:1-11 [9-021-E-20]
- [93] **Burucoa C, Delchier JC, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Mégraud F, Zerbib F, et al.**
Comparative evaluation of 29 commercial *Helicobacter pylori* serological kits. *Helicobacter* 2013;18:169-79
- [94] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection--the Maastricht IV/ Florence Consensus Report. *Gut*. 2012;61(5):646-64.
- [95] **Graham DY, Shiotani A.** New concepts of resistance in the treatment of *Helicobacter pylori* infections. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5:321–331
- [96] **Benhamman hafida** Profil épidémiologique du cancer d'estomac (113cas) Thèse méd. Fès 2008.
- [97] **BenSsobh S.** Hôpital M. Slim La Marsa, Hôpital des FSI La Marsa, *Helicobacter pylori* gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems

- [98] **Raheela F. , Zaigham A. ,Mashoor A.** Effect of *Helicobacter Pylori* Density on Inflammatory Activity in Stomach
- [99] **Marcos-Pinto R, Carneiro F, Dinis-Ribeiro M, Wen X, Lopes C, Figueiredo C et al.** First-degree relatives of patients with earlyonset gastric carcinoma show even at young ages a high prevalence of advanced OLGA/OLGIM stages and dysplasia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2012 Jun;35(12):1451-9.
- [100] **Chen XY, van Der Hulst RW, Shi Y, Xiao SD, Tytgat GN, Ten Kate FJ.** Comparison of precancerous conditions: atrophy and intestinal metaplasia in *Helicobacter pylori* gastritis among Chinese and Dutch patients. *J Clin Pathol.* 2001 May;54(5):367-70.
- [101] **Valle J, Kekki M, Sipponen P et al.** Long term course and consequences of *Helicobacter pylori* gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1996 ; 31 : 546-50.
- [102] **J-F BRETAGNE .**Faut-il éradiquer *Helicobacter pylori* pour prévenir le cancer gastrique ? Vol 27, N° 3-C2 - mars 2003. pp. 440-452
- [103] **Wroblewski LE, Peek, Jr. RM, Keith WT.** *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer: Factors That Modulate Disease Risk. *Clin Microbiol Rev.* 2010; 23(4):713-739.
- [104] **Roesler BM, Rabelo-Gonçalves EMA, Zeitune JMR.** Virulence Factors of *Helicobacter pylori*: A Review. *Clin Med Insights Gastroenterol.* 2014; 7:9-17

- [105] **Censini S, Lange C, Xiang Z, Crabtree JE, Ghiara P, Borodovsky M, Rappuoli R, Covacci A.** Cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors. *Proc Nat Acad Sci USA*. 1996; 93(25):14648-14653.
- [106] **Figueiredo C, Machado JC, Pharoah P, et al.** Helicobacter pylori and interleukin 1 genotyping : an opportunity to identify high-risk individuals for gastric carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2002 ; 94 : 1680-7.
- [107] **Globocan 2012:** Estimated Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012
- [108] **Yu J, Leung WK, Go MY, et al.** Relationship between Helicobacter pylori babA2 status with gastric epithelial cell turnover and premalignant gastric lesions. *Gut* 2002 ; 51 : 480-4
- [109] **Moussata D, de Korwin JD.** Gastrites chroniques. *EMC-gastroentérologie*, 2014;0(0):1-12 [9-017-A-10]
- [110] **Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos-Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al.** Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.
- [111] **Sung JJ, Lin SR, Ching JY, et al.** Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of H. pylori infection : a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000 ; 119 : 7-14

- [112] **Leung WK, Sung JJ.** Review article : intestinal metaplasia and gastric carcinogenesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002 ; 16 : 1209-16.
- [113] **Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, et al.** Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291:187-94
- [114] **Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, et al.** Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomised trial on Helicobacter pylori eradication. *Gut*2004;53:1244-9.
- [115] **Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al.**The effect of eradicating helicobacter pylori on the development of gastric cancer in patients with peptic ulcer disease. *Am JGastroenterol* 2005;100:1037-42.
- [116] **Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al.** Faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut* 2015;64:1353-67.
- [117] **Dinis-Ribeiro M, Areia M, de Vries AC, Marcos- Pinto R, Monteiro-Soares M, O'Connor A, et al.** Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European Helicobacter Study Group (EHSO), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy* 2012;44:74-94.

- [118] **O'Connor A, Gisbert JP, O'Morain C, Ladas S.**
Treatment of *Helicobacter pylori* 2015. *Helicobacter* 2015;20(Suppl-1):54-61.
- [119] **Yang JC, Lin CJ, Wang HL, Chen JD, Kao JY, Shun CT, et al.**
High-dose dual therapy is superior to standard first-line or rescue therapy for *Helicobacter pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015;13(5):895-905.
- [120] **Ren L, Lu H, Li HY, Zhu LY, XuXQ, Gu LY, et al.**
New dual therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: A prospective randomized study in Shanghai, China. *J Dig Dis* 2014;15(11):622-7.
- [121] **Li BZ, Threapleton DE, Wang JY, Xu JM, Yuan JQ, Zhang C, et al.**
Comparative effectiveness and tolerance of treatments for *Helicobacter pylori*: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2015;351:h4052.
- [122] **de Korwin JD, Kalach N, Raymond J, Burucoa C.** Prise en charge diagnostique et therapeutique en cas d'infection a *Helicobacter pylori*. *EMC-gastroenterologie*, 2014;93:1-11 [9-021-E-20].
- [123] **Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, Atherton J, Axon ATR, Bazzoli F, et al.** Management of *Helicobacter pylori* infection , the Maastricht IV/Florence Consensus Report. *Gut* 2012;61:646-64.

- [124] **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchere JL, et al.** Revision des recommandations francaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hepato Gastro 2012; 19:475–502.
- [125] **Feng L, Wen MY, Zhu YJ, Men RT, Yang L.** Sequential therapy or standard triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: an updated systematic review. Am J Ther 2015;Jan 7 Epub ahead of print.
- [126] **Gatta L, Vakil N, Vaira D, Scarpignato C.** Global eradication rates for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and metaanalysis of sequential therapy. BMJ 2013;347:f4587.
- [127] **Molina-Infante J, Lucendo AJ, Angueira T, Rodriguez-Tellez M, Perez-Aisa A, Balboa A, et al.** Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. Aliment Pharmacol Ther 2015;41:581-9.
- [128] **Wang B, Wang YH, Lv ZF, Xiong HF, Wang H, Yang Y, et al.** Review: Efficacy and safety of hybrid therapy for *Helicobacter pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. Helicobacter 2015;20:79-88.
- [129] **Sardarian H, Fakheri H, Hosseini V, Taghvaei T, Maleki I, Mokhtare M.** Comparison of hybrid and sequential therapies for *Helicobacter pylori* eradication in Iran: a prospective randomized trial. Helicobacter 2013;18(2):129-34.

- [130] **Chen KY, Lin TJ, Lin CL, Lee HC, Wang CK, Wu DC.** Hybrid vs sequential therapy for eradication of *Helicobacter pylori* in Taiwan: A prospective randomized trial. *World J Gastroenterol* 2015;21(36):10435-42.
- [131] **Delchier JC, Malfertheiner P, Thieroff-Ekerdt R.** Use of a combination formulation of bismuth, metronidazole and tetracycline with omeprazole as a rescue therapy for eradication of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther* 2014;40(2):171-7.
- [132] **Forman D, Newell DG, Fullerton F, Yarnell JW, Stacey AR, Wald N, Sitas F.** Association between infection with *Helicobacter pylori* and risk of gastric cancer: evidence from a prospective investigation. *BMJ*. 1991; 302(6788):1302-1305.
- [133] **Vaillant E.** Prévention et dépistage du cancer de l'estomac. Post'U 2014. <http://www.fmcgastro.org/textes-postus/postu-2014/prevention-et-depistage-du-cancer-de-lestomac/>
- [134] **Fuccio L, Zagari RM, Eusebi LH, Laterza L, Cennamo V, Ceroni L, Grilli D, Bazzoli F.** Meta-analysis: can *Helicobacter pylori* eradication treatment reduce the risk for gastric cancer? *Ann Intern Med*. 2009; 151(2):121-128.
- [135] **CNRCH 2013.** Gastro-entérologues : Acteurs de la prévention du cancer de l'estomac. http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/wpcontent/uploads/2013/03/Fiche_Gastroenterologues.pdf

- [136] **Yanaoka K, Oka M, Ohata H, Yoshimura N, Deguchi H, Mukoubayashi C, Enomoto S, Inoue I, Iguchi M, Maekita T, Ueda K, Utsunomiya H, Tamai H, Fujishiro M, Iwane M, Takeshita T, Mohara O, Ichinose M.** Eradication of *Helicobacter pylori* prevents cancer development in subjects with mild gastric atrophy identified by serum pepsinogen levels. *Int J Cancer*. 2009; 125:2697-2703.
- [137] **Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G.** The long-term impact of *Helicobacter pylori* eradication on gastric histology: a systematic review and meta-analysis. *Helicobacter*. 2007; 12(Suppl 2):32-38.

Serment d'Hippocrate

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

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

قسم أبقراط

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

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

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

والله على ما أقدم شهد.

جامعة محمد الخامس - الرباط
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 89

سنة : 2018

**هل يوجه ارتباط بين الكثافة الجرثومية
وظهور آفات سابقة للورم
عند المرضى المصابين بتعفن الملوية البوابية؟**

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم:

من طرفه

الآنسة: منال الشرقاوي المالقي

المزداة في: 23 يونيو 1991 بالرباط

طبيبة داخلية بالمركز الاستشفائي الجامعي ابن سينا بالرباط

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: الملوية البوابية - الكثافة الجرثومية - ضمور معدي -
حوول معوي.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

| | |
|-------|--|
| رئيس | السيد: أحمد بنكيران |
| مشرف | أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيد: حسن صديق |
| أعضاء | أستاذ في أمراض الجهاز الهضمي السيدة: إكرام الراجح |
| | أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي السيد: محمد أوقبلي |
| | أستاذ في علم التشريح الدقيق السيدة: نادية بنزويير |
| | أستاذة في أمراض الجهاز الهضمي |