Médéa N° D'ORDRE

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

UNIVERSITE de DR.YAHIA FARES, MEDEA



FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE

Mémoire

Présenté pour obtenir le grade

MASTER II EN BIOLOGIE ET PATHOLOGIE CELLULAIRE

Par

ROUMILI SAFAA

LARBI AMANI

Soutenu le

02/07/2025

Intitulé :

HELICOBACTERIE ET LE CANCER DE L'ESTOMAC

JURY :

Mr MOKHTARI maamer	**MA(Médecin) EPH Médèa**	**Encadrant**
Mr BENHAFRI Nadir	**MAB SNV Médèa**	**Co-encadrant**
Mr NABI ibrahim	**MCA SNV Médèa**	**Examinateur**
Mme Mouzaoui f/z	**MCB SNV Médèa**	**Président**

Année Universitaire 2024-2025

Avant-propos

Nous présentons nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Nous tenons à remercier notre Encadrant **mr MOUKHTARI Maamar** et notre Co-Encadrant mr **BENHAFRI Nadhir** pour leurs disponibilité et leurs ses conseils pertinents qui nous ont aidés de manière très significative à la réalisation ce mémoire.

Nous souhaitons à remercier les membres du jury pour leur ferveur et dévotion, ainsi que leur honorable présence.

- Mme Mouzaoui f/z
- Mr NABI ibrahim

Nous souhaitons adresser de très chaleureux remerciements aux personnes suivantes, pour leur disponibilité, pour tout ce qu'ils nous ont apporté, et pour avoir accepté de nous consacrer un peu de leur temps précieux :

- Mme Saâdi Aicha.
- Dr Melzi Farida.
- Mme Benyekhlef Khadidja.

Merci aux nombreux patients qui ont accepté de participer à cette étude en partageant des informations précieuses qui ont permis de réaliser cette analyse statistique. Leur contribution a été essentielle à la réussite de ce travail. Nous leur souhaitons beaucoup de courage et un prompt rétablissement.

Dédicace

Je tiens à la fin de ce travail à remercier ALLAH le tout puissant de m'avoir permis d'en arriver là.

Je dédie ce travail à ma famille, mes parents pour l'amour qu'ils m'ont toujours donné.

Safaa

À mon père « Abd El kader »
Il est difficile de trouver les mots justes pour te remercier. Tu n'as jamais parlé beaucoup, mais tu as toujours été là, présent, solide, comme un mur sur lequel on peut s'appuyer sans crainte. J'ai grandi en te regardant te lever tôt, rentrer tard, tout faire pour qu'on ne manque de rien. Tu m'as appris la valeur du travail, du silence, et surtout, de la parole tenue. Je te dois cette force intérieure qui m'a permis d'aller au bout, même quand c'était dur. Ce mémoire, c'est un petit bout de ce que tu m'as transmis, sans que tu le saches.

À ma mère « Saida »
Ta présence a été mon ancre. Tu es ce genre de personne qu'on ne remerciera jamais assez. Chaque fois que j'ai voulu baisser les bras, c'est à toi que j'ai pensé. Ton regard, tes mots, ta foi en moi, même quand moi je doutais. Tu as porté tant de choses sur tes épaules sans jamais rien demander. Ton amour m'a tenu debout dans les moments les plus durs, et si aujourd'hui je termine ce mémoire, c'est aussi grâce à toi. Rien de tout ça n'aurait été possible sans ta force douce, sans tes prières silencieuses, sans ta main tendue dans l'ombre.

À mes fréres « Amine et Dirar »
Merci d'être vous. Vous avez été là, dans les silences, dans les discussions, dans les moments légers comme dans les moments compliqués. Vous êtes mes repères, et votre soutien m'a beaucoup apporté, même quand vous ne vous en rendiez pas compte.

À ma petite sœur « Rimass »
Tu es encore petite, mais tu as ce don d'apporter de la lumière autour de toi. Ton rire, ta spontanéité, ton innocence m'ont souvent réchauffé le cœur. Tu ne sais pas encore tout ce que tu représentes pour moi.

Et enfin, à ma binôme :

Merci pour ta patience, ton sérieux, et ta bonne humeur. On a traversé beaucoup de choses ensemble pendant ce travail, et je suis fière de ce qu'on a accompli. Ce mémoire, c'est aussi l'histoire de notre complicité, de notre persévérance et de toutes ces heures de travail partagé.

AMANI

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : Acide désoxyribonucléique.

Alp A / Alp B : Adherence-associated lipoproteins A et B.

Akt : Protein kinase B (protéine kinase B).

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

APC : Adenomatous Polyposis Coli (protéine suppresseur de tumeur).

ARN : Acide ribonucléique.

Axine : Protéine adaptatrice du complexe de destruction.

BabA : Blood group antigen-binding adhesin A (adhésine se liant aux antigènes du groupe sanguin).

β-caténine : Bêta-caténine.

BCL-XL : B-cell lymphoma-extra large (protéine anti-apoptotique).

CG : Cancer gastrique.

CO_2 : Dioxyde de carbone.

C. pylori : Campylobacter pylori.

Cag PAI : Cytotoxin-associated gene Pathogenicity Island (îlot de pathogénicité du gène CagA).

Crk/Crk-L : CT10 regulator of kinase / Crk-like (protéines adaptatrices de signalisation).

CagA : Cytotoxin-associated gene A (protéine associée au gène de cytotoxine A).

CCND1 : Cyclin D1 (cycline D1).

C-Met : Récepteur du facteur de croissance des hépatocytes (HGFR).

DSMZ : Deutsche Sammlung von Mikroorganismen und Zellkulturen (Collection allemande de micro-organismes et de cultures cellulaires).

DSMZ 17648 : Référence de la souche Lactobacillus reuteri utilisée en probiothérapie.

Dvl : Dishevelled (protéine de signalisation Wnt).

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (dosage immuno-enzymatique).

EGFR : Epidermal Growth Factor Receptor (récepteur du facteur de croissance épidermique).

E-cadhérine : Epithelial cadherin (molécule d'adhérence épithéliale).

ERK : Extracellular signal-Regulated Kinase (kinase régulée par signal extracellulaire).

FlaA / FlaB : Flagelline A / B.

Grb2 : Growth factor receptor-bound protein 2.

GSK3β : Glycogen Synthase Kinase 3 beta (kinase 3 bêta du glycogène synthase).

H.pylori : Helicobacter pylori.

HES : Hématéine-Éosine-Safran.

IL : Interleukine.

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons.

IKK : Inhibitor of kappa B (inhibiteur de NF-KB).

IgG : Immunoglobulines de type G.

JAK : Janus Kinase (kinase Janus).

JNK : c-Jun N-terminal Kinase (kinase N-terminale de c-Jun).

LRP6 : Low-Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 6 (protéine co-réceptrice Wnt).

Lévofloxacine : Antibiotique de la famille des fluoroquinolones.

MEC : La matrice extracellulaire.

MEKK3 : Mitogen-Activated Protein Kinase Kinase Kinase 3.

MAPK : Mitogen-Activated Protein Kinase (kinase activée par mitogène).

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue (tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

MYC : Myelocytomatosis oncogene (oncogène MYC).

NF-KB : Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (facteur nucléaire κB).

NapA : Neutrophil-activating protein A (protéine activant les neutrophiles).

NH_3 : Ammoniac.

NIH : National Institutes of Health.

OMS : Organisation mondiale de santé.

Oip A : Outer inflammatory protein A.

ORF : Open Reading Frame (cadre de lecture ouvert).

pb : Paires de bases.

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase (phosphoinositide 3-kinase).

PCR : Réaction de polymérisation en chaîne (Polymerase Chain Reaction).

Pylera® : Association fixe de métronidazole, tétracycline et sous-citrate de bismuth potassique.

SabA : Sialic acid-binding adhesin (adhésine se liant aux acides sialiques).

SHP2 : Src Homology 2 domain-containing Phosphatase 2.

Shh : Sonic Hedgehog (protéine morphogène de la voie Hedgehog).

STAT3 : Signal Transducer and Activator of Transcription 3 (transducteur de signal et activateur de Transcription 3).

TAK1 : Transforming growth factor-beta-activated kinase 1.

TIP : Tumorigenic induction protein.

TNF-α : Tumor Necrosis Factor alpha.

TSS4 : Type IV Secretion System (système de sécrétion de type IV).

UreA / UreB : Sous-unités alpha et bêta de l'uréase.

VacA : Vacuolating cytotoxin A (cytotoxine vacuolisante A).

VEGF : Vascular Endothelial Growth Factor.

Wnt : Wingless/Integrated (famille de protéines de signalisation).

LISTE DES FIGURES

- **Figure 1** Helicobacter pylori.
- **Figure 2** Image de warren et marshall.
- **Figure 3** Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori dans le monde
- **Figure 4** Helicobacter pylori observé en histologie
- **Figure 5** La recherche de vacA par la PCR.
- **Figure 6** Culture de H. pylori après trois jours d'incubation sur boite sang.
- **Figure 7** API Campylobacter.
- **Figure 8** Test rapide pour l'uréase.
- **Figure 9** Prélèvement des selles.
- **Figure 10** Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13c.
- **Figure 11** kits de test respiratoire à l'urée marquée au 13c.
- **Figure 12** Répartition des patients selon le sexe.
- **Figure 13** Répartition des patients par tranche d'âge et selon le sexe.
- **Figure 14** Répartition des patients selon la survie et la mortalité
- **Figure 15** Répartition selon la prévalence de l'infection.
- **Figure 16** Répartition selon les antécédents familiaux.
- **Figure 17** Répartition selon les antécédents cliniques.
- **Figure 18** Répartition selon les facteurs de risque environnementaux
- **Figure 19** Répartition selon le type de traitement.
- **Figure 20** Répartition selon les facteurs alimentaire.

LISTE DES TABLAEAUX

Tableau 1 Classification et taxonomie de helicobacter pylori.

Tableau 2 Facteurs de virulence de Helicobacter pylori.

Tableau 3 H. pylori CagA-positif entraîne une dérégulation de multiples voies de signalisation.

Tableau 4 Comparaison des tests endoscopiques pour le diagnostic de H. pylori.

Tableau 5 Comparaison des tests non endoscopique pour le diagnostic de H. pylori.

Tableau 6 Les sources de vitamine E.

Résumé :

Cette étude explore la relation entre Helicobacter pylori et le cancer gastrique, en mettant l'accent sur les caractéristiques biologiques de cette bactérie et ses mécanismes de colonisation de la muqueuse gastrique. Elle utilise des facteurs de virulence tels que CagA et VacA, qui favorisent les processus inflammatoires chroniques et les transformations précancéreuses. Une étude descriptive a été menée sur 30 patients hospitalisés en 2023 à l'hôpital Mohamed Boudiaf (Médéa). Les résultats montrent une prédominance de cas chez les hommes âgés, avec une présence notable de l'infection à H. pylori dans plus de la moitié des cas. Des facteurs de risque tels que le tabagisme, les habitudes alimentaires déséquilibrées et les antécédents de gastrite ou d'ulcères ont été fréquemment retrouvés. Le taux de mortalité atteint 33 %, soulignant la nécessité d'un diagnostic précoce et d'une meilleure prise en charge thérapeutique. L'étude met en lumière l'importance de H. pylori dans l'épidémiologie du cancer gastrique.

Mots-clés :
Helicobacter pylori, cancer gastrique, inflammation chronique, facteurs de risque, virulence, CagA, VacA, diagnostic, étude épidémiologique.

Abstract:

This study investigates the relationship between Helicobacter pylori and gastric cancer, focusing on the bacterium's biological characteristics and its mechanisms of gastric mucosal colonization. Key virulence factors such as CagA and VacA contribute to chronic inflammation and precancerous cellular changes. A descriptive analysis was conducted on 30 patients hospitalized in 2023 at Mohamed Boudiaf Hospital (Médéa). The results revealed a higher prevalence of cases among older males, with H. pylori infection present in more than half of the cases. Common risk factors included smoking, poor dietary habits, and a history of gastritis or peptic ulcers. A mortality rate of 33% highlights the critical need for early diagnosis and improved therapeutic strategies. This study underscores the epidemiological and clinical significance of H. pylori in the development of gastric cancer.

Keywords :

Helicobacter pylori, gastric cancer, chronic inflammation, risk factors, virulence, CagA, VacA, diagnosis, epidemiological study.

ملخص :

تتناول هذه الدراسة العلاقة بين البكتيريا الحلزونية وسرطان المعدة، مع التركيز على الخصائص البيولوجية لهذه البكتيريا وآليات استعمارها للغشاء المخاطي المعدي. وتعتمد على خصائصها الممرضة مثل بروتيني CagAوVAcA، اللذَين يساهمان في حدوث التهابات مزمنة وتحولات ما قبل سرطانية. وقد أُجريت دراسة وصفية شملت 30 مريضًا تمّ استشفاؤهم سنة 2023 بمستشفى محمد بوضياف (المدية). أظهرت النتائج هيمنة واضحة للحالات لدى الذكور المسنين، مع تسجيل وجود ملحوظ للبكتيريا الحلزونية في أكثر من نصف الحالات. كما تكررت عوامل خطر مثل التدخين، والعادات الغذائية غير المتوازنة، والتاريخ الطبي لالتهاب المعدة أو القرحة. بلغ معدل الوفيات 33%، ما يؤكد على أهمية التشخيص المبكر وتحسين سبل التكفل العلاجي. وتُبرز الدراسة الدور المحوري للبكتيريا الحلزونية في وبائيات سرطان المعدة.

الكلمات المفتاحية:

البكتيريا الحلزونية، سرطان المعدة، الالتهاب المزمن، عوامل الخطر، الخصائص الممرضة ، VacA، CagA ، التشخيص، دراسة وبائية.

Sommaire

TABLE DES MATIERES

PAGE DE GARDE ……...

RESUME…….

ABSTRACT……

AVANT-PROPOS …….

TABLE DES MATIERES……

LISTE DES FIGURES……..

LISTE DES ABREVIATIONS…….....

INTRODUCTION ….....

1. Chapitre I : Revue de littérature……01

1.1. Généralités sur Helicobacter pylori ……..01

1.2. Historique de la découverte……02

1.3. Classification bactériologique……04

1.4. Epidémiologie ……..……05

1.4.1. Prévalence mondiale ……..……05

1.4.2. Population à risque……06

1.5. Modes de transmission……07

1.6. Caractéristiques génétiques et facteurs de virulence…….....….07

1.6.1. Gènes associés…….…...07

1.6.2. Facteurs de virulence…….……08

1.6.3. Rôle de cagA dans les voies de signalisation cellulaire ……..……11

1.6.3.1. Perturbation des voies de signalisation cellulaire…….12

1.6.4. Résumé de la pathogénicité de H. pylori……...15

1.7. Mécanisme moléculaire de la carcinogenèse gastrique de Helicobacter pylori……...16

1.7.1. H. pylori Induit des Dommages d'ADN Inflammation-Dépendants……....16

1.7.1.1. Protéine CagA et transition épithélio-mésenchymateuse (EMT).…….....17

1.7.1.2 Perturbation de la voie Wnt/PCP…….……...17

1.7.1.3 Activation des voies Wnt/B-caténine et COX-2…….17

1.7.1.4 Altération de la réparation de l'ADN……17

1.7.1.5. Autre facteur de virulence VacA et HP-MP1 ……..18

1.7.2. Mécanisme d'implication du stress oxydatif dans le cancer gastrique ……..18

1.7.3. Interaction entre acidité gastrique et stress oxydatif…….18

1.7.4. Impact sur le microenvironnement tumoral…….19

1.8. Diagnostic et traitement……21

1.8.1. Méthodes de diagnostic……21

1.8.1.1. Diagnostic par des méthodes invasives……22

1.8.1.2. Diagnostic par méthodes non invasives……24

1.8.2. Stratégie thérapeutique ……30

1.8.3. Perspective futures……32

1.19. Prévention et santé public……32

1.19.1. Stratégies de prévention……32

1.9.2. Impact socio-économique……35

2. Chapitre II : Matériel et méthode……37

2.1. Population et types des études ……38

2.2. Recueil des données……38

2.3. Saisie des données et analyses statistique……40

3. Chapitre III : Résultats et discussions……42

3.1. Résultats……43

3.1.1. Etude descriptive ……43

3.1.2. Etude analytique……47

3.2. Discussion ……51

4. Chapitre IV. Conclusion générale et perspectives……56

5. Bibliographie……58

1. Introduction

Le cancer de gastrique reste l'un des cancers Les plus meurtriers à l'échelle mondiale malgré une baisse de son incidence dans plusieurs pays industrialisés, il demeure un problème de santé publique majeur, particulièrement en Asie de l'Est, en Amérique latine et dans certaines régions d'Europe. Souvent silencieux à ses débuts, il est généralement diagnostiqué à un stade avancé, ce qui réduit fortement les chances de survie (Glupczynski, 2000).

Parmi les facteurs de risque connus, l'infection chronique par Helicobacter pylori occupe une place centrale. Cette bactérie, découverte en 1982 par Barry Marshall et Robin Warren, a profondément modifié notre compréhension des maladies gastro-duodénales. Capable de survivre dans l'environnement acide de l'estomac grâce à son activité uréasique, H. pylori est aujourd'hui reconnue comme un agent étiologique majeur de la gastrite chronique, des ulcères gastroduodénaux, et surtout du cancer gastrique. En 1994, l'Organisation mondiale de la santé l'a classée comme agent cancérigène de classe I (Glupczynski, 2000).

L'infection à H. pylori est l'une des plus répandues dans le monde, touchant environ 40 % de la population mondiale, avec des taux pouvant dépasser 80 % dans les pays en développement, où l'infection s'acquiert souvent dès l'enfance (Joutei et al., 2010).

Outre H. pylori, d'autres facteurs environnementaux et comportementaux tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, de sel, de viandes conservées, ainsi qu'un régime alimentaire pauvre en fruits et légumes, contribuent également au développement du cancer gastrique (Riboli, E et al., 2006).

Le diagnostic d'Helicobacter pylori utilise plusieurs méthodes directes et indirectes, dont les performances varient. Il s'appuie sur diverses méthodes, y compris l'examen histologique et des techniques non invasives : le teste respiratoire à l'urée, la sérologie et la recherche d'antigène dans les selles, les technique de la biologie moléculaire (Hfidi et al. 2013).

Le traitement de l'infection causée par H.pylori a connu plusieurs changements au cours des dernières années.

Avec le temps, les bactéries développent une résistance accrue aux médicaments utilisés, en particulier aux antibiotiques et aux inhibiteurs de la pompe à protons.

Ainsi, l'élimination totale de la bactérie est devenue un but important en matière de traitement, car cela diminue considérablement le nombre de récidives d'ulcères et le danger de cancer de l'estomac (Heluwaert, 2022).

Afin d'atteindre notre objectif, nous avons procédé à :

- Étudier la relation entre l'infection chronique à Helicobacter pylori et le développement du cancer gastrique, en mettant l'accent sur les facteurs de risque, les méthodes diagnostiques et les options thérapeutiques actuelles.

CHAPITRE 1

REVUE DE LITTERATURE

1. Chapitre I : Revue de littérature

1.1. Généralité sur H.pylori

Helicobacter pylori (H. pylori) est une bactérie spirale micro aérophile à Gram négatif, mesurant 0.5 à 1 micromètre de large et 2 à 4 micromètre de long, qui infecté la muqueuse gastrique. Cette bactérie est dotée de 4 à 6 flagelle, protégés par une double couche de phospholipides, ce qui lui offre une protection contre l'acidité de l'estoma.sa forme extérieure est hélicoïde, ce qui explique son nom « Helicobacter ». Si elle reste dans l'estomac pendant trop d'années, elle peut causer diverses maladies. Elle vit seulement dans l'estomac humain et est la seule bactérie connue capable de survivre dans un milieu aussi acide. Sous certaines conditions, comme une culture prolongée ou un traitement antibiotique.

La bactérie peut apparaître sous forme de bâtonnet, et des formes coccoïdes peuvent être observées (oumaima 2020).

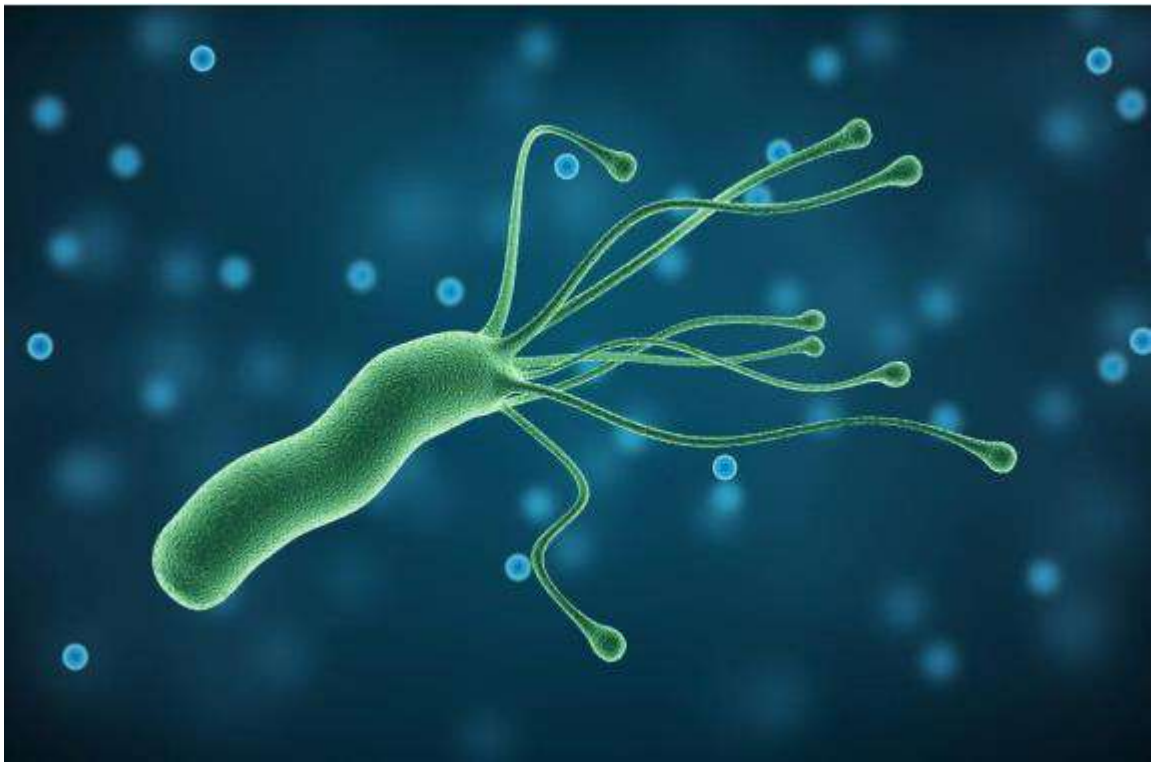


Figure 01 : Helicobacter pylori (Bouysso, 2014).

1.2. Historique

1.2.1. La découverte de *Helicobacter pylori* : une révolution médicale

Au début des années 1980, deux chercheurs australiens, le pathologiste J. Robin Warren et le gastroentérologue Barry J. Marshall, font une découverte qui bouleverse les connaissances médicales de l'époque : la présence d'une bactérie vivante dans l'estomac humain, un environnement pourtant jugé trop acide pour permettre la survie de micro-organismes (Atwood, 2004). Ils parviennent à isoler et cultiver cette bactérie à partir de biopsies gastriques de patients souffrant de gastrite et d'ulcères. Initialement nommée Campylobacter pyloridis, puis *C. pylori*, elle sera finalement reclassée sous un nouveau genre, *Helicobacter pylori*, une fois son ADN séquencé. Le nom "pylori" fait référence au pylore, la partie inférieure de l'estomac qui mène au duodénum (Sharma et al., 2010).

Dans leur publication de 1983, Warren et Marshall avancent une hypothèse révolutionnaire : la majorité des ulcères gastriques, duodénaux et certaines formes de gastrite chronique sont causés par cette infection bactérienne, et non par le stress ou les aliments épicés, comme on le pensait depuis des décennies (Sharma et al., 2010).

Face au scepticisme de la communauté scientifique, Marshall va jusqu'à s'auto-expérimenter : il ingère un tube contenant la bactérie, développe une gastrite, puis se soigne avec des antibiotiques. Par cette démarche audacieuse, il démontre le rôle causal de *H.* pylori dans les affections gastriques, respectant ainsi trois des quatre postulats de Robert Koch sur la causalité microbienne (Linz, Balloux, Moodley, et al., 2007). Malgré des débuts difficiles, la reconnaissance finit par venir. En 1994, les *National* Institutes *of* Health (NIH) déclarent que *H.* pylori est responsable de la majorité des ulcères chroniques et recommandent l'usage d'antibiotiques dans le traitement. Cette reconnaissance marque un tournant historique dans la prise en charge des maladies gastriques (Linz, Balloux, Moodley, et al., 2007). Warren et Marshall recevront ensemble le **Prix Nobel de physiologie ou médecine en 2005** pour cette découverte majeure, qui aura permis non seulement une meilleure compréhension du cancer gastrique, mais aussi une transformation radicale du traitement des ulcères digestifs (Parte, 2023).



Figure 02 : Image de warren et marshall (Melinda B., 2011).

1.2.2. Une Révolution dans la Compréhension du Cancer Gastrique : De l'Hérédité à l'Infection

La famille Bonaparte, marquée par plusieurs cas de cancer gastrique – dont Napoléon lui-même, ses sœurs, son frère, son père et peut-être sa tante – a longtemps été citée comme exemple d'une prédisposition héréditaire à cette maladie. À l'époque, le décès de l'empereur en exil, officiellement attribué à une tumeur gastrique perforée, a renforcé cette hypothèse génétique, surtout dans un contexte où les causes héréditaires du cancer étaient peu remises en question (Peek & Blaser, 2002).

Au XIXe siècle, le cancer gastrique représentait près de 40 % des cancers masculins. Bien que l'idée d'une origine génétique ait d'abord dominé les débats, un tournant s'est opéré en 1927 avec l'identification de la gastrite chronique comme état précurseur potentiel du cancer de l'estomac. À partir des années 1950, une baisse progressive de l'incidence du cancer gastrique a été observée dans les pays industrialisés (sauf au Japon), en lien avec une amélioration de l'hygiène et de la qualité de vie (Parsonnet, 2000). Le véritable bouleversement survient dans les années 1980, avec la découverte de la bactérie Helicobacter pylori par deux chercheurs australiens, J. Robin Warren et Barry J. Marshall. Ils démontrent que cette bactérie, acquise souvent dans l'enfance, est capable de survivre dans l'environnement acide de l'estomac, provoquant d'abord une gastrite aiguë, puis chronique. Cette inflammation, longtemps asymptomatique, peut évoluer vers un ulcère, un lymphome MALT, ou encore un cancer gastrique. Cette séquence physiopathologique remet en question la théorie exclusivement héréditaire, et introduit la notion de cancer d'origine infectieuse (Uemura et al., 2001). Face au scepticisme initial de la communauté médicale, Marshall décide d'ingérer volontairement la bactérie, développe une gastrite, puis se guérit avec des antibiotiques, satisfaisant ainsi plusieurs des postulats de Koch. Ce geste audacieux contribue à faire évoluer les mentalités. En 1994, les National Institutes of Health reconnaissent officiellement le rôle de *H. pylori* dans la majorité des ulcères gastriques et recommandent un traitement antibiotique (Labenz & Malfertheiner, 1997). Avant cela, les ulcères étaient traités par des médicaments réduisant l'acidité gastrique, avec des résultats temporaires et des rechutes fréquentes. Un exemple est le subsalicylate de bismuth, dont le mécanisme

d'action, mal compris à l'époque, pourrait s'expliquer par son effet antibactérien (Uemura et al., 2001). Initialement classée parmi les Campylobacter, *H.* pylori est ensuite reconnue comme appartenant à un genre distinct, Helicobacter. Son nom fait référence au « pylore », la valve reliant l'estomac au duodénum.

L'histoire de cette bactérie est ancienne : une étude publiée en 2007 dans *Nature* révèle qu'*H.* pylori accompagne l'homme depuis environ 150 000 ans. Présente chez près de la moitié des Homo sapiens dès leur sortie d'Afrique, sa diversité génétique diminue au fil des migrations humaines. Grâce à l'analyse de sept gènes de base sur plus de 760 souches venant de 51 populations différentes, les chercheurs ont pu retracer les grands mouvements de peuplement de l'humanité – une co-évolution homme-bactérie qui révèle autant notre histoire médicale que notre histoire génétique (Chiou et al., 2001).

1.3. Classification d'Helicobacter pylori : (Manuel de Bergey, 2001)

Selon la deuxième édition du manuel de Berger's de la systématique bactérienne de 2001, le genre Helicobacter appartient à la famille des Helicobacteraceae, comme le montre l'arbre phylogénique suivante selon (Prescott et al. 2003).

Domaine:	Bacteria
Classe:	Epsilonproteobacteria
Ordre :	Campylobacterales
Famille :	Helicobacteraceae
Genre et espèce :	Helicobacter pylori

Tableaux 01 : Classification et taxonomie de helicobacter pylori (Manuel de bergey, 2001).

1.4. Epidémiologie

L'épidémiologie de Helicobacter *pylori* a été largement explorée aux États-Unis et dans d'autres pays. La séroprévalence est particulièrement élevée dans certaines tranches d'âge, atteignant jusqu'à 100 % en Albanie, avec une acquisition précoce de l'infection, généralement pendant l'enfance. Cette situation est fréquente chez les populations défavorisées vivant dans des conditions de surpeuplement et d'hygiène insuffisante, et elle semble être indépendante du sexe et de l'origine ethnique.

Parmi les adultes des groupes socioéconomiques plus élevés, le taux de séroconversion est d'environ 0,5 % par an, bien que la séroprévalence augmente avec l'âge, atteignant jusqu'à 40 %. Une étude longitudinale suggère que cette prévalence accrue chez les personnes âgées pourrait résulter de l'exposition à un taux plus élevé d'infection dans les pays occidentaux pendant la période de l'entre-deux-guerres, comparativement aux années récentes (effet de cohorte) (Thomas et al. 1992). Une autre explication pourrait être l'accumulation d'un risque faible mais prolongé d'infection au fil des années. Bien que la voie de transmission de *H. pylori* demeure incertaine, la contamination de l'eau potable pourrait être un facteur dans certains pays en développement. Aux États-Unis et ailleurs, le contact direct avec des individus infectés et/ou la consommation d'aliments ou d'eau contaminés par de la salive, du contenu gastrique ou des matières fécales peuvent également jouer un rôle. Une observation récente mentionne également que *H. pylori* peut être isolé chez les chats, suggérant ainsi une possible transmission entre les animaux domestiques et les humains (ou vice versa) (Taylor & Blaser, 1991). Quant à Giardia hominis, son épidémiologie et sa voie de transmission demeurent en grande partie inconnues. La prévalence de cette infection varie considérablement, allant de moins de 1 % de la population dans les pays industrialisés à 3 à 8 % dans les pays en développement. Bien que la détection de spirilles dans l'estomac des chats et des chiens suggère une transmission possible par les animaux de compagnie, des différences morphologiques marquées existent entre ces spirilles et celles présentes dans l'estomac humain (Thomas et al. 1992).

1.4.1. Prévalence mondiale

L'infection à Helicobacter pylori représente la bactérie la plus répandue à l'échelle mondiale, touchant environ 50 % de la population. Toutefois, sa prévalence varie fortement selon les régions. Elle dépasse 90 % en Asie, en Amérique latine ainsi que dans les pays en développement, tandis qu'elle se situe entre 50 et 70 % en Europe de l'Est et avoisine les 30 % dans les pays occidentaux (Biomnis, 2012).

Cette variation s'explique principalement par des facteurs liés à l'âge et au contexte socio-économique (Broutet, 1999). Dans les pays en développement, la contamination survient généralement dès l'enfance, avec une prévalence qui atteint entre 60 et 90 %

chez les enfants et les jeunes adultes. À l'inverse, dans les pays développés, l'incidence de l'infection tend à diminuer, sans doute grâce à l'amélioration des conditions d'hygiène, elle-même liée à un meilleur niveau de vie (De Korwin, 2007). L'infection serait contractée dès la petite enfance, en lien avec des conditions sanitaires précaires. La transmission se ferait d'une personne à une autre, probablement par voie oro-orale ou oro-fécale. En effet, *H. pylori* a été identifié dans la salive, la plaque dentaire, le contenu gastrique ainsi que dans les selles (Ategbo et al., 2012).



Figure 03 : Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori dans le monde (Leclerc, 2006).

1.4.2. Population à risque

1.4.2.1. Facteurs environnementaux

Le principal facteur influençant la prévalence de l'infection est le niveau socio-économique familial, lié notamment au nombre d'individus par foyer, aux conditions d'hygiène et à d'autres paramètres. L'infection est beaucoup plus fréquente dans les pays en développement : par exemple, elle atteint 45 % en Algérie et 55 % en Côte d'Ivoire (Sobhani et al., 2000).

1.4.2.2. Facteurs liés à l'âge

L'infection par H. pylori est généralement acquise dès le jeune âge et persiste tout au long de la vie. Sa prévalence augmente avec l'âge : elle reste faible chez les jeunes enfants mais progresse progressivement pour atteindre environ 40 % chez les personnes âgées de 50 à 60 ans (Lamouliatte et al., 1992).

1.5. Mode de transmission d'H. pylori

À ce jour, trois principales voies de transmission d'Helicobacter pylori d'une personne à une autre sont reconnues

1.5.1. Transmission féco-orale

Cette voie est particulièrement fréquente dans les régions où les conditions d'hygiène sont précaires, notamment dans de nombreux pays en développement. Elle favorise la propagation de l'infection (Mégraud et al. 2000).

1.5.2. Transmission oro-orale

La cavité buccale peut servir de réservoir transitoire pour H. pylori, notamment après des régurgitations. La transmission directe est ainsi possible, en particulier chez les enfants nés de mères porteuses de l'infection, ainsi que chez les adolescents à travers le baiser « maladie du baiser ». En effet, H. pylori a été isolé dans la plaque dentaire ainsi que dans la salive (Mégraud et al. 2000).

1.5.3. Transmission gastro-orale

Un risque de transmission existe lors d'examens médicaux tels que l'endoscopie, notamment en cas de non-utilisation de gants par le personnel médical ou d'insuffisance de stérilisation du matériel (comme les fibroscopes). Cela peut entraîner la contamination du personnel de santé ou la transmission entre patients (Mégraud et al. 2000).

1.6. Caractéristiques génétiques et facteurs de virulence

1.6.1. Gène associés à la pathogénicité

Le génome des souches 26695 et J99 d'H. pylori est constitué d'un chromosome circulaire, dont environ 91 % est codant. Cela signifie qu'il contient des phases ouvertes de lecture (ORF) permettant de prédire la synthèse de chaînes polypeptidiques. Le reste du génome est composé de séquences intergéniques (6 %), de séquences répétées non codantes (2,3 %) et d'ARN stables (0,7 %), incluant deux copies des ARN ribosomiques 23S et 16S, ainsi que trois copies du 5S (Jenks et al., 1998). Par ailleurs, 77 % des ORF prédits codent pour des protéines présentant des homologues (orthologues) dans d'autres organismes. Toutefois, chaque génome possède environ une centaine de gènes uniques, absents de l'autre souche. Les deux souches partagent néanmoins l'îlot de pathogénicité "cag", composé de 31 ORF. Cet îlot, dont la présence varie selon les souches, est souvent associé à des formes plus sévères de maladies chez les patients occidentaux (Akopyants et al., 1998).

1.6.2. Facteurs de virulence

Helicobacter pylori possède un ensemble de mécanismes qui lui permettent de survivre dans l'environnement acide de l'estomac, de se déplacer à travers le mucus gastrique très visqueux, et d'échapper aux défenses immunitaires de l'hôte. Ces mécanismes jouent un rôle essentiel dans sa capacité à coloniser durablement l'estomac.

Les facteurs impliqués dans la colonisation sont généralement présents chez toutes les souches cliniques. En revanche, d'autres facteurs, dits de pathogénicité, sont plus spécifiquement liés au développement de lésions. Ils agissent en perturbant l'intégrité de la muqueuse gastrique ou en déclenchant une réponse inflammatoire qu'ils modulent ensuite. La présence ou l'expression des gènes responsables de ces facteurs varie selon les souches (Ferrand, 2009).

Facteurs de virulence	Fonction	Présence dans toutes les souches : oui (+) non(-)

Facteurs de colonisation de la muqueuse gastrique

Flagelles*	Mobilité	(+)
Uréase**	Résistante à l'acidité Métabolisme azoté Echappement à la réponse immunitaire Effet cytotoxique (NH3)	(+)
Bab A	Adhérence aux antigènes Lewis b	(-)
Sab A	Adhérence (se lie à un lipide particulier présent à la surface des cellules épithéliales)	(-)
Alp A, Alp B	Adhérence (récepteurs non identifiés)	(+)

Facteurs d'inflammation et lésions cellulaire

Cytotoxine vacuolisante Vac A***	Cytotoxicité	(-)
Cag A****	Perturbation des voies de voie de signalisation / modification de la morphplogie épithéliale	(-)
Motifs antigeniques lewiis(x,y) (Lipopolysaccharides)	Mimétisme moléculaire (échappement à la réponse	(-)

Autres facteurs

Catalase	Détoxication (échappement à la réponse immunitaire)	(+)
Superoxyde-dismutase	Détoxication (échappement à la réponse immunitaire)	(+)
Oip A	Activation des voies de signalisation pro inflammatoires (libération d'IL-8) réorganisation du cytosquelette	(-)
NapA	Recrutement de neutrophile et monocytes	(-)
Tip	Capacités de colonisation Rôle carcinogène	(-)

Tableau 02 : Facteurs de virulence de Helicobacter pylori (Amir-Tidani, 2003).

Les flagelles de *Helicobacter pylori* sont constitués de deux protéines distinctes, FlaA et FlaB. Ils sont entourés d'une gaine protectrice qui les aide à résister à l'acidité de l'environnement gastrique (Fauconnier, 2002).

L'uréase joue un rôle clé dans la survie de la bactérie : elle hydrolyse l'urée en dioxyde de carbone et ammoniac, neutralisant ainsi localement l'acidité gastrique. Cette réaction crée un microenvironnement propice à la prolifération bactérienne. L'enzyme uréase de *H. pylori* est composée de deux sous-unités, UreA et UreB, et représente entre 6 et 10 % de la masse totale de la bactérie, soulignant son importance cruciale (Gerhard et al., 2002).

La cytotoxine VacA, dite "vacuolisante", tire son nom de sa capacité à induire la formation de vacuoles dans certaines lignées de cellules épithéliales (Lamarque, 2001). Enfin, l'îlot de pathogénicité *Cag* code un système de sécrétion de type IV (TSS4), qui permet l'injection de la protéine CagA directement dans le cytoplasme des cellules hôtes (Ferrand, 2009).

1.6.3. Le rôle de la protéine CagA dans la perturbation des voies de signalisation cellulaire

Des recherches menées sur différentes lignées cellulaires et modèles animaux montrent que la protéine CagA est essentielle à la tumorigenèse gastrique induite par Helicobacter pylori. La protéine CagA joue un rôle clé en déclenchant l'activation de plusieurs voies de signalisation cellulaires, en interagissant directement ou indirectement avec des protéines de signalisation majeures, ce qui entraîne une surexpression d'oncogènes selon la voie activée. En parallèle, cagA inhibe certaines voies de suppression tumorale, renforçant ainsi les mécanismes favorisant la prolifération cellulaire, la transdifférenciation, et la réduction de l'apoptose, autant de processus associés à la formation de tumeurs. De plus, cagA provoque des altérations de la polarité cellulaire et des modifications morphologiques telles que la motilité cellulaire, la dispersion (phénotype du « colibri ») et la transition épithélio-mésenchymateuse, contribuant ainsi à la progression du cancer gastrique. C'est pourquoi les recommandations actuelles préconisent fortement l'éradication de H. Pylori comme mesure préventive contre le cancer gastrique. Néanmoins, seule une minorité de personnes infectées développe effectivement un cancer, ce qui soulève la pertinence d'une éradication ciblée des souches de H. pylori porteuses du gène cagA (Xiao et al., 2013).

Helicobacter pylori est l'un des agents pathogènes humains les plus courants, infectant environ 50 % de la population mondiale. L'infection par *H.* Pylori provoque une inflammation prolongée et une prolifération anormale des cellules épithéliales, ce qui

peut entraîner des maladies gastriques comme la gastrite, les ulcères, les lymphomes du tissu lymphoïde associé à la muqueuse (MALT) et surtout le cancer gastrique. Il est aussi lié à d'autres maladies en dehors de l'estomac, comme l'anémie ferriprive, le purpura thrombopénique idiopathique, ainsi que des maladies cardiovasculaires, neurologiques, hépatiques, coliques et pancréatiques. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a classé *H. pylori* comme cancérogène de type I pour le cancer gastrique en 1994. Des études ont montré que l'éradication de *H. pylori* peut réduire le risque de récidive du cancer gastrique. Toutefois, tous les individus infectés ne développent pas un cancer. Le risque dépend de plusieurs facteurs : génétiques (du patient), environnementaux, et surtout des souches bactériennes (Polivka & Janku, 2014).

Parmi les facteurs de virulence de *H. pylori*, le plus dangereux est la protéine CagA. Elle est codée par l'îlot de pathogénicité cag (cag PAI), un fragment d'ADN de 40 kb. Les souches porteuses de CagA sont plus associées au cancer. Injectée dans les cellules gastriques par un système de sécrétion spécial (T4SS), CagA agit comme une oncoprotéine, c'est-à-dire une protéine favorisant la transformation cancéreuse. Des expériences chez la souris et des analyses génétiques confirment le rôle cancérigène de CagA (Franco et al., 2005).

1.6.3.1. Perturbation des voies de signalisation cellulaire

CagA entre dans les cellules épithéliales gastriques et perturbe plusieurs voies de signalisation. Elle peut être phosphorylée ou non, mais dans les deux cas, elle interfère avec des protéines importantes (comme SHP2, Grb2, etc.) et active des voies comme ERK/MAPK, PI3K/Akt, NF-κB, Wnt/β-caténine, etc. Cela favorise la prolifération cellulaire, réduit l'apoptose (mort cellulaire), et provoque des changements morphologiques (ex. : phénotype « colibri ») (Hales, Taub, & Matherly, 2014).

Voie de signalisation Wnt/β-caténine

C'est une voie essentielle dans le développement et l'homéostasie des tissus. Quand elle est activée de manière anormale, elle peut provoquer des cancers. CagA perturbe cette voie en empêchant la dégradation normale de la β-caténine, qui s'accumule alors dans le noyau des cellules et active des gènes cancérogènes. CagA interfère aussi avec E-cadhérine (protéine d'adhérence cellulaire) et d'autres composants régulateurs, contribuant ainsi à l'instabilité cellulaire (Kurashima et al., 2008). La voie de signalisation Wnt/β-caténine est essentielle à l'homéostasie intestinale, au développement embryonnaire et à la tumorigenèse.

En l'absence *de* ligand Wnt, un complexe de destruction contenant la glycogène synthase kinase 3β (GSK3β), l'axine et l'adénomatous polyposis coli (APC) phosphoryle la β-caténine, menant à sa dégradation protéasomale. Cependant, en présence de Wnt, ce complexe est inhibé, permettant à la β-caténine de s'accumuler dans le cytoplasme et

de se transloquer dans le noyau. Là, elle active la transcription des gènes cibles comme MYC et CCND1, qui contrôlent la prolifération cellulaire. CagA interagit avec plusieurs composants de cette voie, y compris GSK3β, perturbant la régulation de la β-caténine et menant à une transcription aberrante des gènes promoteurs de cancer (Saijilafu et al., 2013).

Voie de signalisation NF-κB

La voie de signalisation NF-κB est centrale dans la réponse immunitaire, l'inflammation et la survie cellulaire. En conditions normales, NF-κB est maintenu inactif dans le cytoplasme en association avec l'inhibiteur IκB. Lors de l'activation, IκB est phosphorylé par IKK, puis dégradé, permettant à NF-κB de se transloquer dans le noyau. Là, il active des gènes pro-inflammatoires comme IL-8, TNF-α et IL-6. L'infection par H. pylori, via la protéine CagA, stimule cette voie en induisant une signalisation pro-inflammatoire persistante, ce qui contribue à un microenvironnement tumoral chronique et à la progression du cancer gastrique (White, Chien, & Dawson, 2012).

Voie de signalisation JAK/STAT3

La voie JAK/STAT3 est activée par des cytokines telles que l'IL-6. Lors de la liaison de la cytokine à son récepteur, les kinases JAK phosphorylent les récepteurs, ce qui permet le recrutement de STAT3. Celui-ci est alors phosphorylé, dimérise, et transloque dans le noyau où il régule l'expression de gènes liés à la prolifération, la survie et l'angiogenèse (exp: BCL-XL, cyclin D1, VEGF). L'activation persistante de STAT3 par CagA favorise l'évasion immunitaire et la progression tumorale (White, Chien, & Dawson, 2012).

Voie de signalisation dérégulée	Mécanisme moléculaire	Fonction proposée
Voie Wnt/β-caténine	Liaison compétitive à l'E-cadhérine	Libération de la β-caténine du complexe E-cadhérine/β-caténine
	Phosphorylation de LRP6	Activation de Dvl
	Phosphorylation d'Akt	Inactivation de GSK-3β et activation de la β-caténine en aval
	Liaison directe à GSK-3β	Dégradation de GSK-3β et activation de la β-caténine en aval
Voie de signalisation PI3K/Akt	Phosphorylation de l'EGFR	Activation de la sous-unité p85 de PI3K et d'Akt en aval
	Interaction avec c-Met	Activation de PI3K/Akt, de la β-caténine en aval et de NF-κB
	Interaction avec PI3K p85	Activation de la sous-unité p85 de PI3K et d'Akt en aval
Voie de signalisation NF-κB	Activation de MEK/ERK	Phosphorylation de p65, induit la libération d'IL-8
	Autophosphorylation de TAK1 + phosphorylation de MEKK3	Recrutement et activation du complexe IKK
Voie de signalisation Shh	Activation de NF-κB	Surexpression de Shh
Voie de signalisation JNK	Activation de l'homologue TNF Eiger ou surexpression de Rhol	Augmentation de la signalisation JNK, induit l'apoptose et la prolifération compensatoire
Voie de signalisation JAK/STAT3	Induction d'IL-6, IL-10	Phosphorylation de STAT3, translocation nucléaire de STAT3
Voie de signalisation ERK/MAPK	Interaction avec SHP2, Grb2 et Crk/Crk-L	Activation de la voie ERK/MAPK, induit la dispersion cellulaire

Tableau 03: H. pylori CagA-positif entraîne une dérégulation de multiples voies de signalisation (Sha et al., 2014).

1.6.4. Résumé de la pathogénicité de H. pylori

1.6.4.1. Mécanismes de pathogénicité de H. pylori

La forme spiralée de *H.* pylori, combinée à ses flagelles, lui confère une mobilité efficace à travers le mucus gastrique. Par ailleurs, la production d'uréase permet de neutraliser l'acidité locale, créant ainsi un microenvironnement tamponné favorable à sa survie.

La bactérie exprime des adhésines qui facilitent son attachement à la surface des cellules épithéliales gastriques. Cette interaction avec les cellules épithéliales déclenche la production de cytokines pro-inflammatoires.

Ces cytokines attirent et activent les cellules immunitaires circulantes, initiant une réponse inflammatoire. Les cellules immunitaires recrutées sont à l'origine d'une inflammation locale, responsable de lésions cellulaires dans la muqueuse gastrique (Ferrand, 2009). Par ailleurs, *H.* pylori sécrète la cytotoxine VacA, aux effets multiples sur les cellules hôtes.

1.6.4.2. Rôle et mécanismes d'action de la cytotoxine VacA

VacA peut se localiser à la surface des cellules, où elle agit comme une adhésine facilitant l'interaction avec la membrane cellulaire. Elle peut également être libérée dans le milieu extracellulaire et activer des voies de signalisation pro-inflammatoires par l'intermédiaire de récepteurs cellulaires spécifiques. Une fois internalisée, VacA peut se diriger vers les mitochondries, entraînant la libération du cytochrome C et l'induction de l'apoptose cellulaire.

Les formes endocytées de VacA participent à la formation de pores au sein des vésicules d'endocytose, à l'origine de vacuoles intracellulaires. Ces vacuoles résulteraient de l'organisation de plusieurs molécules de VacA en canaux permettant le passage d'ions chlorure, suivi d'une entrée compensatoire d'ions hydrogène. Ce déséquilibre ionique provoquerait une pression osmotique, à l'origine de la formation des vacuoles. Enfin, VacA peut interférer avec l'activité des lymphocytes T situés dans la lamina propria, contribuant à l'évasion de la réponse immunitaire (Lee et al., 2014).

1.6.4.3. Effets cellulaires de CagA ET VacA de H. pylori

In vivo, l'administration de la protéine purifiée VacA à des souris provoque une dégénérescence de la muqueuse gastrique. Les bactéries localisées à la face basale des cellules épithéliales interagissent spécifiquement avec les intégrines α5β1, permettant l'injection de la protéine CagA ainsi que du peptidoglycane (PGN) par l'intermédiaire du système de sécrétion de type IV (T4SS). La protéine CagA altère les voies de signalisation cellulaire et entraîne une modification de la morphologie des cellules épithéliales en perturbant les jonctions intracellulaires. Cette désorganisation des jonctions serrées pourrait favoriser le développement tumoral.

La sécrétion de la protéine NapA, combinée à l'induction de cytokines pro-inflammatoires par CagA et le PGN, conduit à un recutement important de cellules immunitaires. Par ailleurs, Helicobacter pylori inhibe la maturation des lymphocytes et déclenche leur apoptose, compromettant ainsi la réponse immunitaire (Ferrand, 2009).

1.7. Mécanisme moléculaire de la carcinogenèse gastrique de Helicobacter pylori

L'infection contribue à 20 % des cancers dans le monde, et l'infection par le H. pylori est l'une des infections les plus fréquente c'est un facteur de risque carcinogenèse gastrique, Plusieurs études ont montré que l'infection à H. pylori cause ce problème. L'infection par Helicobacter pylori est un facteur de risque majeur du cancer gastrique, notamment l'adénocarcinome et les mécanismes moléculaires impliqués dans cette carcinogenèse sont complexes et impliquent plusieurs voies de signalisation, facteurs de virulence bactériens et altérations cellulaires (Wang et al.,2014).

1.7.1. H. pylori Induit des Dommages d'ADN Inflammation-Dépendants

On estime que l'inflammation chronique est responsable d'environ 25 % des cancers chez l'homme. L'inflammation gastrique dans l'infection à H. pylori peut être induite par deux mécanismes différents.

- Le premier le mécanisme est déclenché par un contact physique entre l'agent pathogène et les cellules épithéliales de l'hôte, provoquer des dommages cellulaires directs ou améliorer la capacité des cellules épithéliales à libérer des substances pro-inflammatoires médiateurs.
- Le deuxième mécanisme est probablement favorisé par les facteurs de virulence du H. pylori (par exemple, CagA, VacA) qui peuvent cibler les voies de signalisation cellulaires potentielles pour stimuler les réponses immunitaires. Fait intéressant, la souche H. pylori CagA positive améliore l'activation de la chimiokine, comme l'IL-8, une puissante cytokine ou chimiokine activant les neutrophiles. De plus, les chimiokines qui sont libéré des cellules épithéliales

gastriques infectées peut stimuler l'infiltration des neutrophiles et les lymphocytes T pour améliorer la gastrite à médiation RONS. Dans l'ensemble, l'inflammation gastrique à médiation H. pylori est associé aux cellules humorales et cellulaires immunitaires (Fischbach & Malfertheiner, 2018).

1.7.1.1. Protéine cagA et transition épithélio-mésenchymateuse (EMT)

Certaines souches de H. pylori possèdent un îlot de pathogénicité (cag PAI) codant pour la protéine CagA. Cette protéine est injectée dans les cellules épithéliales gastriques via un système de sécrétion de type IV. Une fois à l'intérieur, CagA perturbe les jonctions cellulaires et actives des voies de signalisation, induisant une transition épithélio-mésenchymateuse (EMT). Ce processus confère aux cellules des propriétés similaires à celles des cellules souches cancéreuses, favorisant ainsi la progression tumorale (Lee et al., 2014).

1.7.1.2. Perturbation de la voie Wnt/PCP

Des études ont montré que CagA interagit avec les protéines VANGL1/2, perturbant la voie de signalisation Wnt/PCP. Cette perturbation entraîne une hyperplasie des glandes pyloriques et une altération de la différenciation cellulaire, contribuant au développement du cancer gastrique (Ohkawara & Niehrs, 2011).

1.7.1.3. Activation des voies Wnt/B-caténine et COX-2

L'infection par H. pylori active également les voies Wnt/ß-caténine et COX-2/prostaglandine E2. Cette activation favorise la prolifération des cellules épithéliales gastriques et la transcription de gènes impliqués dans la carcinogenèse, tels que NFAT. Des modèles murins ont montré que la co-activation de ces voies peut induire la formation de tumeurs gastriques. Cette bactérie peut induire des modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, réduisant l'expression de protéines clés de la réparation de l'ADN (par exemple, ERCC1, PMS2, MLH1, MGMT, MRE11). Cette altération favorise l'accumulation de mutations et l'instabilité génomique, contribuant à la carcinogenèse gastrique (Huang G, et al. Huang G et al.).

1.7.1.4. Altération de la réparation de l'ADN

H. pylori peut induire des modifications épigénétiques, telles que la méthylation de l'ADN, réduisant l'expression de protéines clés de la réparation de l'ADN (par exemple, ERCC1, PMS2, MLH1, MGMT, MRE11). Cette altération favorise l'accumulation de mutations et l'instabilité génomique, contribuant à la carcinogenèse gastrique (Korneev et al., 2017).

1.7.1.5. Autres facteurs de virulence : VacA et HP-MP1

La bacterie H. pylori produit d'autres facteurs de virulence :

- **VacA:** une cytotoxine vacuolisante qui induit la vacuolisation des cellules épithéliales et peut perturber labarrière épitheliale **(et ,201)**.
- **HP-MP1**: une protéine membranaire pro-inflammatoire stimulant la production de cytokines telles que TNFa, IL-1, IL-8 et MIP1a, contribuant à l'inflammation chronique et à la progression tumorale (Sharndama & Mba, 2022).

1.7.2. Mécanismes d'implication du stress oxydatif dans le cancer gastrique (Yu et al., 2023).

Dommages à l'ADN : les espèces réactive de l'oxygène peuvent engendrer des ruptures de l'ADN à double brin, provoque des mutations et modifier les bases (comme l'8-oxo-guanine), ce qui favorise l'apparition de cancers.

Oxydation des lipides (peroxydation lipidique): La peroxidation de lipide dans les membranes cellulaires, causeé par les radicaux libres, produit des composés nocifs, tels que malondialdéhyde (MDA), ces substances peuvent déranger les fonctions des cellules et déclencher des voies qui provoquent l'inflammation.

Activation des voies pro-cancéreuses: Le stress oxydatif peut déclencher des éléments de transcription tels que NF-κB et AP-1, ce qui provoque l'expression de gènes qui soutiennent la croissance, la formation de nouveaux vaisseaux sanguins, et la capacité des cellules cancéreuses à échapper au système immunitaire.

Inflammation chronique : Les ERO augmentent la production de cytokines pro-inflammatoires tels que l'IL-6 et le TNF-a. elles jouent aussi un rôle dans le maintien d'un microenvironnement favorable à la croissance des tumeurs.

Interaction avec Helicobacter pylori : Cette bactérie joue un rôle majeur dans le cancer de l'estomac, elle accroit le stress oxydatif en augmentant la génération d'ERO par les cellules de l'hôte et en provoquant une inflammation chronique.

1.7.3. Interactions entre acidité gastrique et stress oxydatif

En augmentant la production de radicaux libres, surtout quand des substances extérieures comme les nitrates contenus dans la nourriture sont présentes car ils peuvent être convertis en nitrosamines qui causent le cancer.

Un déséquilibre du pH de l'estomac, souvent provoqué par une inflammation ou une utilisation prolongée d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), peut aussi influencer les réponses oxydatives (Verma et Kumar, 2016).

1.7.4. Impact sur le microenvironnement tumoral

Les tumeurs se forment dans un microenvironnement cellulaire et tissulaire complexe. Ce dernier n'est pas statique ; ses éléments jouent un rôle dans la progression de la maladie, certains en favorisant l'accélération, d'autres au contraire en freinant la propagation. Le Micro-environnement tumoral englobe tout ce qui entoure les cellules tumorales,y compris les vaisseaux sanguins, les cellules du système immunitaire, cellules stromales les fibroblastes, les molécules de signalisation et la matrice extracellulaire. Dès les débuts de la transformation d'un tissu normal en tissu dysplasique, puis en tissu tumoral bénin, par la suite en tissu tumoral malien en fin jusqu'à l'apparition des métastases, les interactions possibles entre les cellules modifiées et leur microenvironnement guident le développement de ces processus. Un tissu en proie à une inflammation chronique contribue au développement de tumeurs (Wolf et Catherine, 2014).

Celles-ci, par le biais des éléments de néoangiogenèse, d'immunosuppression et d'inflammation qu'elles induisent, accentuent les caractéristiques nutritives et énergétiques de leur microenvironnement (Korneev et al, 2017).

Inversement, une réaction immunitaire robuste de type Th1/cytotoxique mémoire peut empêcher la progression des tumeurs bénignes vers des formes cancéreuses et réguler l'expansion ainsi que l'invasivité des cellules tumorales, même à un stade de métastase. L'information sur ces divers phénomènes, exposés dans les différents articles de ce numéro spécial de médecine/sciences, a une grande importance clinique. En effet, de nouveaux tests pronostiques et des stratégies thérapeutiques efficaces visant le microenvironnement tumoral sont actuellement en cours d'élaboration (Wolf et Catherine, 2014).

Les cellules tumorales et le microenvironnement tumoral sont étroitement liés et interagissent en permanence. Les cellules tumorales peuvent influencer le microenvironnement en libérant des signaux extracellulaires, en favorisant l'angiogenèse tumorale et en induisant une tolérance immunitaire périphérique, tandis que les cellules immunitaires du microenvironnement tumoral peuvent affecter la croissance et l'évolution des cellules cancéreuses (Korneev et al, 2017).

L'élément initial de la transformation d'une cellule normale, souvent épithéliale, en cellule potentiellement cancéreuse est l'acquisition d'une autonomie vis-à-vis des contrôles de la prolifération cellulaire, qui aboutit à la multiplication anarchique de cette cellule (Korneev et al ,2017).

Les cellules stromales : cellules endothéliales et fibroblastes associes au cancer gastrique

Les fibroblastes associés au cancer (CAF) sont un groupe hétérogène de fibroblastes activés et un composant majeur du stroma tumoral. Les CAF peuvent être dérivés de fibroblastes, de cellules épithéliales, de cellules endothéliales, de cellules souches cancéreuses, d'adipocytes, de péricytes ou de cellules stellaires. Ces origines complexes pourraient expliquer leur diversité fonctionnelle, qui inclut des rôles pro-tumorigènes dans le remodelage de la matrice extracellulaire, la suppression de l'immunité antitumorale et la résistance aux traitements anticancéreux (Raisa A et Peter ,2022).

Les fibroblastes sont présents dans pratiquement tous les organes et tissus normaux et contribuent à l'inflammation et à la fibrose lors de la cicatrisation des plaies. Les CAF sont des fibroblastes activés de lignée mésenchymateuse associée au cancer et contribuent à l'inflammation et à la fibrose favorisant la formation de tumeurs. Les CAF se caractérisent par une combinaison de leur morphologie, de leur association avec les cellules cancéreuses et de l'absence de marqueurs de lignée pour les cellules épithéliales, endothéliales et hématopoïétiques. Les CAF jouent un rôle clé dans la régulation de la fonction biologique du stroma tumoral et contribuent à la régulation immunitaire, à l'angiogenèse et au remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) de la tumeur, ainsi qu'à la génération et au maintien des cellules souches cancéreuses, favorisant ainsi la résistance thérapeutique (Raisa A et Peter ,2022).

Matrice extra cellulaire

La matrice extracellulaire (MEC) constitue un élément crucial dans le microenvironnement des tumeurs, notamment pour le cancer de l'estomac. Elle joue un rôle actif en tant que soutien à la structure, ainsi que dans la régulation des comportements des cellules tumorales. 1. 2. Fonctions de la MEC dans le cancer de l'estomac a) Soutien structurel Elle offre une base à la tumeur, affectant sa forme et son développement. b) Communication cellulaire La MEC entre en interaction avec des récepteurs tels que les intégrines présents sur les cellules tumorales. Cela déclenche des voies de communication qui encouragent la croissance, la survie et le déplacement. c) Changement tumoral Les cellules cancéreuses et les cellules du stroma libèrent des enzymes (comme les MMP) qui décomposent la MEC, facilitant : L'invasion des tissus environnants La dispersion des cellules tumorales (métastase) d) Réserve de facteurs de croissance La MEC retient et libère des facteurs tels que VEGF, TGF-β, EGF, qui aident à la formation des tumeurs. 3. Interactions particulières dans le cancer gastrique Fibroblastes liés au cancer (CAF) : ils sont activés dans le cancer de l'estomac et

génèrent une MEC épaisse et pro-tumorale. Rigidité de la MEC : une MEC plus dure favorise le déplacement des cellules et est associée à un pronostic moins favorable. Niveau élevé de MMP-2 et MMP-9 : lié à l'invasion tumorale, aux récidives et aux métastases (Yuanda et al, 2022).

Cellules immunitaire

Les cellules du système immunitaire ont une fonction complexe dans l'environnement tumoral du cancer de l'estomac. Elles peuvent lutter contre la tumeur, mais elles peuvent aussi, selon les cas, aider la tumeur à se développer si elles sont manipulées par celle-ci. --- 1. Les types principaux de cellules immunitaires dans l'environnement tumoral de l'estomac a) Lymphocytes T Les lymphocytes T CD8+ cytotoxiques : ces cellules sont capables d'éliminer les cellules cancéreuses. Leur présence est liée à de meilleures chances de survie. Les lymphocytes T CD4+ auxiliaires : ils sont responsables de la coordination de la réponse immunitaire. Les lymphocytes T régulateurs (Treg) : ces cellules agissent en tant qu'immunosuppresseurs, freinant la réponse contre la tumeur. Leur développement est souvent un indicateur de mauvais pronostic. b) Macrophages associés aux tumeurs (TAM) Il existe deux catégories : M1 : ces macrophages sont pro-inflammatoires et combattent les tumeurs. M2 : ces macrophages inhibent la réponse immunitaire et soutiennent la croissance de la tumeur, les nouveaux vaisseaux sanguins ainsi que les métastases. Dans le cas du cancer de l'estomac, ce sont surtout les macrophages M2 qui sont prédominants. c) Cellules dendritiques (CD) Elles jouent un rôle dans la présentation des antigènes et sont essentielles pour activer les lymphocytes T. Dans l'environnement tumoral, ces cellules sont souvent immatures ou ne fonctionnent pas correctement, ce qui limite l'activation du système immunitaire. d) Cellules NK (Natural Killers) Ces cellules sont capables de détruire les cellules cancéreuses sans avoir besoin d'antigènes. Cependant, leur fonctionnement est souvent freiné dans le cancer de l'estomac, en raison d'un environnement qui supprime l'immunité. e) Cellules myéloïdes suppressives (MDSC) Elles ont la capacité d'inhiber les réponses des lymphocytes T et des cellules NK. Ces cellules s'accumulent fréquemment dans les cas avancés de cancer de l'estomac (Lingfeng et al, 2019).

1.8. Diagnostic et traitement

1.8.1. Méthodes de diagnostics

Les méthodes de diagnostic pour trouver l'infection à H. pylori peuvent être classées en deux catégories : les techniques invasives qui demandent une endoscopie et une biopsie de l'estomac, ou les techniques non invasives qui n'ont pas besoin d'endoscopie.

1.8.1.1. Diagnostic par des méthodes invasives

1.8.1.1.1. Examen Histologique

Examen le plus classique. Il nécessite des prélèvements de bonne qualité et un observateur expérimenté. La détection de bactéries spiralées se fait en surface après coloration par Hématéine Eosine Safran (HES) ou Giemsa, voire par réaction immunoenzymatique (Mégraud, F. 2004).

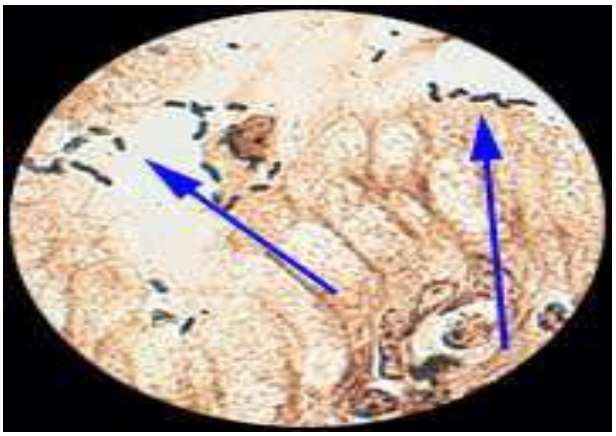


Figure 04 : H. pylori observé en histologie (Mégraud, F. 2004).

1.8.1.1.2. Amplification génique ou PCR

L'amplification génique permet de détecter des morceaux d'ADN de H. pylori directement dans des échantillons biologiques comme une biopsie de l'estomac, du liquide gastrique, de la plaque dentaire, de la salive ou des selles (Labigne et al, 1994). Cette technique est reconnue pour sa rapidité, sa sensibilité et sa capacité à identifier toutes les formes de H. pylori, incluant les formes sphériques non cultivables ou les bactéries inactives. En dépit de ces avantages, cette méthode présente une disponibilité limitée.

La PCR peut également être utilisée pour détecter H. pylori, en ciblant l'ADN ribosomique 16S ou des gènes spécifiques tels que vacA (comme ci-dessous fig 05) (Mégraud, F. 2004).



Figure 05: la recherche de vacA par la PCR (Hebbaj, 2006).

1.8.1.1.3. La mise en culture

La culture de Helicobacter pylori réalisée à partir de biopsies gastriques est unique en étant la seule méthode de diagnostic dotée d'une spécificité parfaite à 100 %. Cependant, sa mise en œuvre est particulièrement délicate (Mégraud, 2008 ; Karidia et al. , 2015). Sa réussite dépend largement des conditions dans lesquelles les échantillons sont transportés, des compétences techniques disponibles dans le laboratoire, et de la qualité de la biopsie, qui peut être influencée par un biais d'échantillonnage. Pour accroître la sensibilité de cette méthode, il est conseillé de prélever deux biopsies, l'une provenant du fundus et l'autre de l'antre. L'utilisation de pinces à biopsie stériles et en bon état est également essentielle.



Figure 06 : Culture de H. pylori après trois jours d'incubation sur boite sang (Marshall et al., 1990).

L'identification de H. pylori est basée sur des tests biochimiques (oxydase, catalase, et uréase, phosphatase alcaline +, Gamma glutamate transférase) **(fig 07).**



Figure 07: API Campylobacter (Hebbaj, 2006).

1.8.1.1.4. Teste rapide à l'uréase (CLO-test)

C'est un test spécifique à H. pylori, fondé sur sa capacité à produire une grande quantité d'uréase. Lorsqu'une biopsie contenant la bactérie est placée dans un milieu riche en urée, cette dernière est rapidement hydrolysée, libérant de l'ammoniac. Cette réaction alcalinise le milieu, entraînant un changement de couleur de l'indicateur de pH en moins d'une heure (Mégraud, F. 2004).



Jaune : résultat négatif : H.pylori -

Rouge violacée : résultat positif : H.pylori +

Figure 08: Test rapide pour l'uréase (Miendje Deyi, 2011).

1.8.1.2. Diagnostic par méthodes non invasives

Les techniques non invasives n'offrent pas la possibilité d'identifier le type de maladie qui peut être liée à l'infection. Leur atout principal est qu'elles permettent d'éviter une

gastroscopie, et ce sont des méthodes de diagnostic complètes, réduisant le risque de faux négatifs associés à l'analyse de quelques échantillons prélevés. Ces techniques incluent le test respiratoire à l'urée marquée, les tests sérologiques et la détection d'antigènes dans les selles.

1.8.1.2.1. La sérologie

Cette technique constitue une approche facile et très accessible, permettant de repérer les anticorps spécifiques de H. pylori dans le sang des patients. Helicobacter pylori active le système immunitaire de l'hôte en libérant des protéines qui provoquent une réponse immunitaire et des lipopolysaccharides. Dans 98 % des cas, la réponse immunitaire, principalement fondée sur la production des IgG et IgA, est observée (Lozniewski et al, 1997).

Le niveau élevé d'anticorps pendant l'infection diminue lentement au cours des 4 à 6 mois qui suivent l'élimination. Pour cette raison, cette méthode ne peut servir qu'à détecter rapidement l'élimination. Cela concerne un test ELISA, qui repose sur la détection des anticorps IgG anti-H. pylori présents dans le sang. Il existe d'autres méthodes, comme l'immuno-blot, qui permet d'identifier des anticorps spécifiques dans le sang ciblant certains antigènes de H. pylori, surtout l'antigène Cag, qui est reconnu comme un marqueur de virulence (Delchier, 2000 ; Lamarque, 1995 ; Sobhani et al., 2000).

1.8.1.2.2. Recherche d'antigène dans les selles

Fondée sur la détection de H. pylori dans les selle, cette méthode de diagnostic immunoenzymatique a été mise en avant en 1998 (Makristathis et al., 1998). La recherche d'antigène spécifique de H. pylori s'effectue à partir de selles nouvellement collectées, préservées à basse température ou même congelées à –70°C. Divers kits sont disponibles pour cette analyse, et ceux utilisant des anticorps monoclonaux donnent généralement de meilleurs résultats (Blanco et al. 2008).

Dans la pratique, ce test peut être utilisé pour diagnostiquer une infection primaire mais est surtout efficace pour surveiller le succès du traitement d'éradication. Il pourrait également servir d'option alternative au test respiratoire pour évaluer l'éradication (Malfertheiner et al., 2007). Il est essentiel de souligner que la détection de l'Ag de H. pylori dans les selles fait appel à des Ag monoclonaux, ce qui améliore la précision du diagnostic. Son taux de sensibilité est de 95% et sa spécificité de 94%. Ce test est recommandé pour identifier H. pylori et vérifier l'éradication en raison de son coût abordable**.**



Figure 09 : Prélèvement des selles (Mahamadou 2020).

1.8.1.2.3. Le test respiratoire à l'urée (UBT)

Le tout premier de ces tests non-invasifs était le test respiratoire (Graham et al, .1987). Analyse de l'air expiré, consiste à administrer au patient de l'urée marquée au carbone 13 ou 14. Si H. pylori est présent, l'uréase qu'il produit hydrolyse l'urée, libérant du CO_2 marqué. Ce CO_2 est ensuite détecté dans l'air expiré, ce qui permet de confirmer la présence de la bactérie (Mégraud, F. 2004).

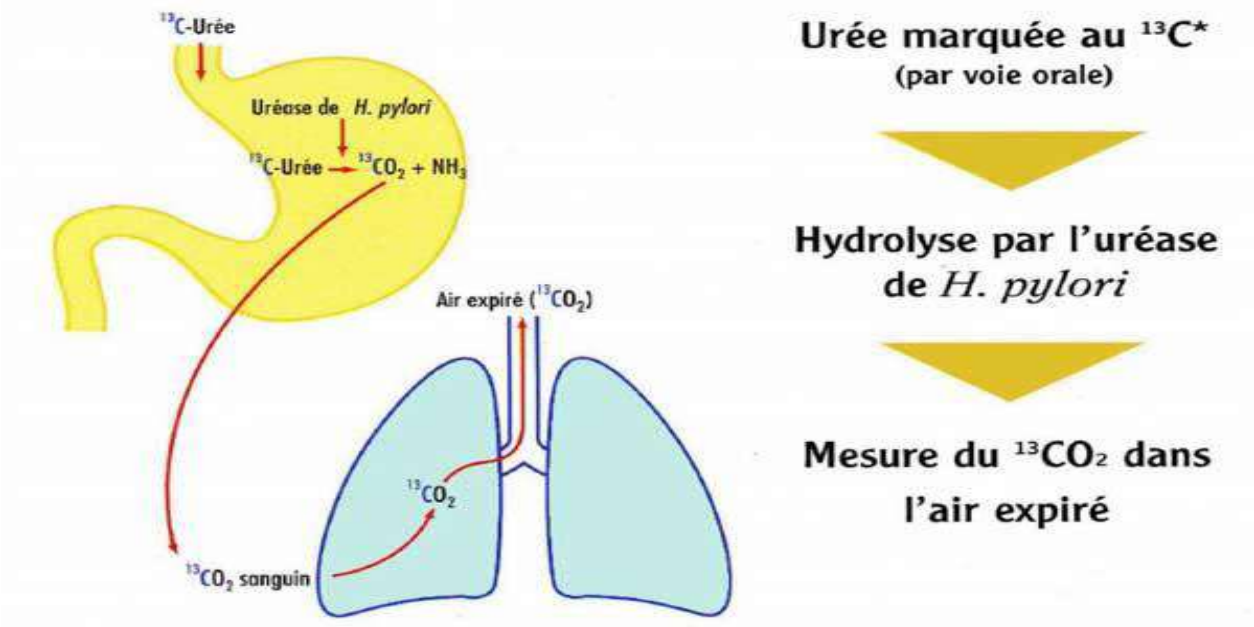


Figure 10 : Principe du test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13c (Delchier, 2008).

Si H. pylori est présent dans l'estomac, l'urée marquée administrée est hydrolysée par l'enzyme uréase, libérant du dioxyde de carbone contenant le carbone 13 (ou 14). Ce CO_2 passe dans la circulation sanguine, atteint les poumons, puis est exhalé et détecté dans l'air expiré. Ce test respiratoire, dont la fiabilité dépasse 98 %, présente l'avantage de détecter la bactérie sur l'ensemble de la muqueuse gastrique (Mégraud, F. 2004).

En France, le test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 est disponible sous le nom Helicobacter Test INFAI®. Le médecin prescrit un kit que le patient achète en pharmacie (coût approximatif : 35,57 €), puis apporte à un laboratoire d'analyses médicales (LABM) de son choix. Le prélèvement d'air expiré est réalisé sur place, puis envoyé par voie postale à un laboratoire spécialisé pour analyse (Mégraud, F. 2004).



Figure 11 : kit de test respiratoire à l'urée marquée au ^{13}C (Delchier, 2008).

S'il Bien qu'utilisé principalement pour le dépistage, ce test peut également servir à évaluer l'efficacité du traitement après éradication de la bactérie (Mégraud, F. 2004).

Avantage et inconvénient

Méthodes invasives	Avantage	Inconvénient
Histologie	Très bonne sensibilité et spécificité. Permet de détecter une gastrite active ainsi que les lésions de la muqueuse gastrique associées au risque de cancer.	Couteuse, nécessite des équipements spécialisés et du personnel qualifié. Résultats influencés par la densité de la bactérie et l'expertise du pathologiste. Nécessite l'arrêt des antibiotiques 4 semaines et des IPP 2 semaines avant l'examen.
Culture	Méthode de référence avec une haute précision. Permet la réalisation d'un antibiogramme et l'évaluation de la sensibilité aux antibiotiques. Possibilité de conserver les souches pour des études ultérieures.	Technique complexe, onéreuse et peu accessible. Dépend fortement des délais et des conditions de transport. Même exigences d'arrêt des traitements que pour l'histologie.
Test rapide de l'uréase	Peu onéreux et donne des résultats en peu de temps. Très bonne spécificité et sensibilité chez certains patients. Facile à utiliser pendant la gastroscopie.	Sensibilité fortement diminuée après un traitement.
PCR	Excellent précision. Permet de détecter la résistance aux antibiotiques, notamment les mutations associées à la résistance à la clarithromycine.	Technique encore peu standardisée en laboratoire et pas toujours disponible.

Figure 04 : Comparaison des tests endoscopiques pour le diagnostic de H. pylori (Faraj et al. 2021).

Méthodes non invasives	Avantage	Inconvénient
Sérologie	Faible cout, largement accessible. Seul test dont les résultats ne sont pas influencés par les IPP ou les antibiotiques.	Non recommandée après un traitement contre H. pylori.
Tests respiratoire à l'urée	Détecte les infections actives à H. pylori.	Nécessite l'arrêt des antibiotique 4 semaines et IPP 2 semaines avant le test.
Détection génique dans les selles	Efficace avant et après le traitement. Très bonne valeur prédictive, même dans les contextes de faible prévalence.	Exige un transit intestinal normal. Nécessite également l'arrêt des antibiotiques et IPP dans les délais standards.

Figure 05 : Comparaison des tests non endoscopique pour le diagnostic de H. pylori (Faraj et al. 2021).

1.8.2. Stratégies Thérapeutiques

1.8.2.1. Traitement

Il est crucial de prouver qu'une infection à H. pylori est présente avant de commencer un traitement pour l'éliminer. Le but de tout traitement devrait être d'atteindre un taux d'élimination supérieur à 80 %, basé sur une intention de traitement rigoureuse. L'infection à H. pylori se contracte habituellement pendant l'enfance et, si aucun traitement n'est administré, elle peut durer toute la vie (Miendje, 2011).

L'élimination de Helicobacter pylori se définit par son retrait total au moins un mois après la fin du traitement. Ce traitement se compose habituellement d'une association d'inhibiteurs de la pompe à protons et d'antibiotiques. Les inhibiteurs agissent non seulement directement contre les bactéries in vitro, mais ils augmentent aussi le pH de l'estomac, facilitant la phase de reproduction de H. pylori, ce qui accroît sa sensibilité à l'effet des antibiotiques (Kamiri, 2007).

1.8.2.1.1. Médicaments utilisés

L'importance des antibiotiques augmente quand le pH dans l'estomac se rapproche de la neutralité. Le traitement pour éliminer l'H. pylori repose donc sur une combinaison d'un médicament antisécrétoire et d'antibiotiques (Faik, 2000).

Les antibiotiques

Amoxicilline : 1g matin et soir.

Métronidazole : 500 g matin et soir.

Clarithromycine : 500 g matin et soir.

Lévofloxacine : 500 g mg/jour en 1 prise.

Les anti sécrétoires

Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)

Les inhibiteurs de la pompe à protons sont considérés comme des médicaments antisécrétoires de premier choix. Ces IPP diminuent la quantité d'acide produite par l'estomac, ce qui augmente les niveaux d'antibiotiques dans les sucs gastriques. De plus, les IPP diminuent aussi la viscosité de la membrane muqueuse de l'estomac, ce qui rend la perméabilité meilleure (Vakil et Vaira, 2013).

1.8.2.2. Résistance aux antibiotiques

Helicobacter pylori développe principalement des résistances aux antibiotiques par le biais de mutations chromosomiques ponctuelles. Bien que tous les antibiotiques utilisés dans les traitements puissent être concernés, les résistances à l'amoxicilline et à la tétracycline demeurent rares (Kamiri, 2007). La probabilité de résistance augmente significativement après un échec thérapeutique, et elle est directement liée au nombre de traitements antérieurs non réussis (Fontaine et Douat, 2011).

La clarithromycine est l'un des antibiotiques pour lesquels des résistances ont été fréquemment observées. Certaines souches présentent une double résistance aux imidazoles et à la clarithromycine, compliquant ainsi la mise en place de combinaisons antibiotiques efficaces, même en présence d'un antibiogramme (Belalami, 1998).

La résistance aux fluoroquinolones, quant à elle, est associée à une baisse marquée du taux d'éradication, estimée à 66,7 %. Plus récemment, l'introduction de la PCR directement sur des biopsies gastriques, sans recourir à la culture bactérienne, a permis de détecter à la fois l'infection et les profils de résistance en un délai de 2 à 3 heures, tout en offrant de bonnes performances en termes de sensibilité et de spécificité (Hebbaj, 2006).

1.8.3. Perspectives Futures

Au cours des douze dernières années, la recherche sur Helicobacter pylori a connu des avancées majeures, notamment dans la compréhension de son rôle dans la gastrite chronique active, l'ulcère duodénal et certains cancers gastriques. Ces progrès ont été rendus possibles grâce à une collaboration interdisciplinaire peu commune réunissant gastroentérologues, pathologistes, généticiens moléculaires, bactériologistes et immunologistes (Michetti et al. 2015).

Cependant, notre connaissance des mécanismes de colonisation et de pathogénicité de H. pylori reste incomplète. Des études expérimentales menées sur des modèles animaux infectables pourraient fournir des éclairages cruciaux à ce sujet.

À ce jour, aucun traitement universel, simple d'administration, ne permet une éradication systématique de la bactérie chez tous les patients. Toutefois, une meilleure compréhension de sa physiologie pourrait conduire au développement de traitements innovants, voire d'une solution curative efficace.

Par ailleurs, des travaux réalisés sur des animaux non infectés naturellement par *H.* pylori laissent entrevoir la possibilité de mettre au point un vaccin. Des essais sont actuellement menés sur des primates non humains, afin d'explorer la faisabilité d'une immunisation chez des hôtes sensibles à l'infection. Si l'élimination de l'ulcère gastroduodénal et de certains types de cancer gastrique exige des efforts concertés de la part des autorités sanitaires, cet objectif semble aujourd'hui atteignable grâce aux avancées scientifiques et médicales (Marchetti et al., 2015).

Le Dr Dubois est professeur de médecine et de chirurgie (recherche), directeur adjoint de la division des maladies digestives et responsable du laboratoire de recherche gastro-intestinale et hépatique à la F. Edward Hébert School of Medicine (Uniformed Services University of the Health Sciences), à Bethesda (Maryland). Ses travaux portent sur la physiologie de la sécrétion et de la vidange gastriques, ainsi que sur le rôle de *H.* pylori dans les pathologies gastroduodénales (Krakowka et al., 2014).

1.9. Prévention et santé public.

1.9.1. Stratégies de prévention

La prévention contre le cancer de l'estomac peut être accomplie à deux niveaux, notamment en réduisant les causes et les facteurs de risque avant l'apparition de la maladie (Fock, 2014).

1.9.1.1 La prévention primaire

1.9.1.1.1. Amélioration des habitudes alimentaires et mode de vie

Adopter un régime alimentaire sain constitue l'une des stratégies les plus efficaces pour prévenir le cancer gastrique. Une consommation accrue de fruits et légumes frais, en particulier les agrumes, renforce les défenses immunitaires contre le développement des cellules cancéreuses dans l'estomac. Plusieurs études ont démontré que ce type d'alimentation offre une protection significative contre le cancer gastrique ainsi que contre le cancer de la jonction cardiale (Zali et al., 2011 ; Gonzalez et al., 2006).

Par ailleurs, réduire la consommation de sel et d'aliments conservés diminue les facteurs favorisant la formation tumorale (Machlowska et al., 2020). L'arrêt du tabac représente une étape clé dans la prévention du cancer gastrique. Les recherches ont montré que l'abandon du tabac réduit l'effet cumulatif des substances carcinogènes et atténue l'interaction délétère avec l'infection à Helicobacter pylori, contribuant ainsi à diminuer le risque de transformation cancéreuse. La pratique régulière d'une activité physique est un moyen efficace pour soutenir la prévention du cancer en général, et du cancer gastrique en particulier. L'exercice aide à maintenir un poids sain, améliore l'équilibre énergétique et renforce le système immunitaire, ce qui peut réduire le risque d'incidence jusqu'à 40 % (Karagianni et al., 2010).

Les antioxydants jouent un rôle protecteur en neutralisant les radicaux libres et en protégeant les cellules contre les dommages. La vitamine C, par exemple, augmente la capacité de l'organisme à résister aux modifications cancéreuses, tandis que la vitamine E inhibe la croissance des cellules malignes, surtout lorsqu'elle est consommée dans le cadre d'une alimentation équilibrée (Milane et al., 2004 ; Prinz-Langenohl et al., 2001). Le zinc et le sélénium présentent également des propriétés protectrices en soutenant les enzymes antioxydantes et en renforçant les cellules face au stress oxydatif (Defraigne et al., 2008).

Vitamine E	**Quantité (mg/100g)**
Jaune d'œuf cuit	5
Huile d'olive	25
Noisette	5
Menthe fraîche	5

Tableau 06: Les sources de vitamine E (Prinz-langenohl et al., 2001).

1.9.1.1.2. Éradication de Helicobacter pylori et éducation sanitaire

Le contrôle de la propagation de l'infection à Helicobacter pylori constitue un axe majeur dans la prévention du cancer gastrique. Le respect des bonnes pratiques d'hygiène, telles que le lavage régulier des mains et l'évitement du partage d'ustensiles et d'aliments, contribue à réduire les risques de transmission entre individus (Kayali, 2018 ; Ly, 2010).

L'amélioration des conditions sanitaires dans les environnements domestiques et communautaires est également un facteur préventif important, particulièrement dans les zones à forte densité de population ou à infrastructures limitées (Mégraud et al. 2000).

Dans les établissements de santé, l'application rigoureuse des protocoles de stérilisation des instruments lors des examens médicaux tels que les endoscopies est essentielle pour prévenir les infections iatrogènes. Le renforcement des mesures d'hygiène hospitalière permet ainsi d'interrompre la chaîne de transmission des germes, y compris H. pylori (Ly, 2010). Enfin, les programmes d'éducation sanitaire de masse jouent un rôle clé dans la prévention. Ils permettent de diffuser les connaissances sur les modes de transmission et les mesures de prévention, tant auprès du grand public que des professionnels de santé, ce qui contribue à une réduction significative de la prévalence de l'infection.

1.9.1.2. La prévention secondaire

Le dépistage précoce joue un rôle crucial dans la prévention du cancer gastrique. Cela est particulièrement vrai pour les cas liés à l'infection par H. pylori, qui constitue un des principaux facteurs de risque pour le développement de ce cancer. L'Organisation Mondiale de la Santé a classé Helicobacter pylori comme un agent cancérigène de catégorie (Uemura et al. 2019).

Dans cette optique, le dépistage précoce offre la possibilité de découvrir la maladie à ses débuts, avant que des lésions ne se transforment en tumeurs malignes difficiles à traiter. Des études scientifiques ont révélé qu'une intervention médicale à un stade précoce peut considérablement augmenter les taux de survie des patients, tout en diminuant la nécessité de traitements chirurgicaux et de chimiothérapie (Karimi et al.2014).

Une recherche récente menée par Walker et al, en 2017 a démontré que des biomarqueurs tels que (Lgr5, CD44 et CD133) permettent d'évaluer le stade de la maladie chez les patients infectés par H. pylori. Ces biomarqueurs ont été intégrés dans un modèle mathématique qui prend en compte l'âge, le sexe et l'expression génétique pour anticiper la progression de la maladie. Cette méthode a permis de classer les

patients en différentes catégories de risque, à savoir faible, moyen ou élevé, avec un taux de classification dépassant 86 %, ce qui améliore l'efficacité de leur utilisation dans les programmes de dépistage et de prévention ciblée. Par ailleurs, les spécialistes conseillent d'instaurer des programmes nationaux de dépistage pour détecter l'infection par H. pylori, surtout dans les zones où la prévalence de l'infection est élevée. Cela permettrait de diagnostiquer et de traiter l'infection avant que des modifications cellulaires irréversibles ne surviennent.

Dans ce cadre, Ferlay et al. (2019) mettent en avant l'importance de stratégies intégrées, qui combinent sensibilisation aux risques, amélioration des habitudes alimentaires, et mise en place de programmes de dépistage systématiques à grande échelle, comme moyens efficaces pour atténuer l'impact du cancer gastrique à l'échelle mondiale et améliorer la qualité de vie des patients. Compte tenu de ces données, il est évident que le dépistage précoce des transformations gastriques dues à H. pylori est l'un des moyens les plus performants pour prévenir le cancer gastrique. Cela nécessite d'en faire un point central des politiques de santé publique, surtout dans les pays où l'infection est répandue ou où le diagnostic tardif pose des problèmes.

1.9.2. Impact socio-économique

Les facteurs sociaux et économiques sont essentiels pour éviter le cancer de l'estomac, surtout en lien avec l'infection par Helicobacter pylori (H. pylori), qui est l'une des principales raisons de cette affection. Des recherches ont montré que les individus vivant dans des milieux sociaux et économiques défavorisés sont plus susceptibles de contracter cette infection, ce qui augmente leur probabilité de développer un cancer gastrique.

Une recherche danoise (Madsen et al.2006) a montré que ceux qui proviennent de milieux socio-économiques pauvres ont un risque accru de souffrir d'ulcères gastriques et duodénaux, et cela, même sans infection par H. pylori. Cette recherche souligne l'importance d'intégrer des éléments sociaux et psychologiques dans les méthodes de prévention, car des facteurs comme la pauvreté, un faible niveau d'éducation et des conditions de travail difficiles, comme les emplois exigeants physiquement, augmentent le risque de maladies de l'estomac. Cela indique qu'une prévention efficace devrait tenir compte de ces facteurs, en plus des interventions médicales.

De plus, l'expérience du Japon (Inoue, 2016) montre que l'amélioration des conditions de vie et sanitaires a entraîné une notable baisse des taux d'infection à H. pylori et, ainsi, du cancer gastrique dans les générations plus jeunes. Un meilleur accès à l'eau potable, à une nutrition adéquate et à une bonne hygiène a joué un rôle décisif dans cette baisse. Cependant, le cancer gastrique demeure un problème important chez les personnes

âgées, en raison des conditions de vie moins favorables qu'elles ont connues par le passé. Face à cela, les autorités japonaises en matière de santé ont mis en place une stratégie préventive ciblée, prenant en considération l'âge et le niveau de risque des divers groupes, pour lutter contre le cancer gastrique de manière efficace.

Ainsi, pour que la lutte contre le cancer de l'estomac soit véritablement efficace, il est impératif d'intégrer des mesures visant à améliorer les conditions sociales et économiques des populations les plus à risque. Cela comprend des initiatives pour réduire la pauvreté, améliorer l'accès aux soins de santé, ainsi que sensibiliser au rôle de H. pylori en tant que facteur de risque majeur. En effet, une politique préventive doit dépasser la simple détection et le traitement médical pour inclure des politiques de santé publique qui encouragent des conditions de vie plus saines et une meilleure éducation en matière de santé (Rosenstock et al.2004). Pour conclure, la prévention du cancer gastrique ne repose pas uniquement sur des soins médicaux ou des actions préventives à court terme, mais nécessite une approche globale prenant en compte les inégalités socio-économiques. Il est crucial d'améliorer les conditions de vie des populations vulnérables et d'assurer un accès équitable aux soins de santé, afin de diminuer les inégalités en matière de santé et de prévenir cette maladie de manière efficace.

CHAPITRE 2

Matériel Et Méthode

2. Chapitre II : Matériel Et Méthode

2.1. Population et type d'étude

Il s'agit d'une étude descriptive transversale des cas incidents de cancer de l'estomac parmi la population de la wilaya de Médéa diagnostiqués en 2023.

Critères d'inclusion : Dans notre étude, nous avons inclus uniquement les patients âgés de plus de 18 ans, résidant dans la wilaya de Médéa, chez qui le diagnostic de cancer gastrique a été confirmé par un examen anatomopathologique. Ces critères ont permis de sélectionner une population homogène et bien ciblée pour l'analyse.

Critères de non inclusion : Dans le cadre de notre étude, certains cas n'ont pas été retenus car ils ne remplissaient pas les critères nécessaires à l'inclusion. Ont ainsi été exclus :

- Les patients atteints de tumeurs bénignes.
- Les cas pour lesquels le diagnostic n'a pas été confirmé par un examen anatomopathologique.
- Les individus ne résidant pas dans la wilaya de Médéa.
- Ainsi que les dossiers médicaux incomplets ou ne contenant pas de données exploitables.

Tumeurs bénigne: Dans notre série, les cas présentant des tumeurs bénignes n'ont pas été retenus, car ces lésions, bien qu'ayant une origine gastrique, ne présentent pas les mêmes caractéristiques biologiques et cliniques que les tumeurs malignes.

Résidence : Dans notre étude, les patients devaient résider obligatoirement dans la wilaya de Médéa, afin de garantir la représentativité régionale de l'échantillon et de mieux évaluer l'ampleur du cancer de l'estomac dans cette zone géographique précise.

Tumeurs non confirmée par anatomopathologie : Dans le souci d'assurer la rigueur méthodologique, les dossiers médicaux sans confirmation anatomopathologique du diagnostic ont également été exclus, afin de garantir la fiabilité des cas retenus et d'éviter tout biais pouvant affecter l'analyse des résultats.

2.2. Recueil des donnés

Après des autorisations du conseil médical et administratif, et avoir un consentement téléphonique du malade, une étude a été menée au service d'épidémiologique de l'hôpital Mohamed Boudiaf de Médéa porte sur 30 patients présentant une tumeur maligne confirmée par anapath et incluse à la base des données de registre des cancers de la wilaya de Médéa

Deux questionnaires ont été utilisés : le premier, rempli par les médecins de registre des cancers, contenait les données démographique cliniques anatomopathologique et d'évolution ; le second, élaboré pour l'étude, a permis de recueillir des informations biologique, radiologiques et thérapeutiques à partir des dossiers médicaux .

Le recensement des nouveaux cas de diabète chez l'enfant sera assuré de façon prospective et exhaustive.

Le matériel de travail est constitué des dossiers médicaux, des registres de consultation et des fiches de suivi des patients et qui sont conservés dans les archives du service d'hospitalisation (chirurgie, médecine interne ; oncologie et anapath).

Les variables étudies : Dans le cadre de notre étude, plusieurs variables ont été collectées afin d'analyser les caractéristiques cliniques, biologiques et sociales des patients atteints de cancer gastrique. Ces variables ont concerné à la fois les antécédents médicaux, les données démographiques, les habitudes de vie, les symptômes cliniques, les résultats des examens complémentaires ainsi que les traitements reçus. L'objectif était d'avoir une vue globale et précise sur les profils des patients pris en charge.

Caractéristiques générales du patient : Pour chaque patient inclus dans notre étude, nous avons relevé des informations générales telles que l'âge, le sexe, la situation familiale, la profession, ainsi que le lieu de résidence. Ces données sociodémographiques nous ont permis de dresser un profil global de la population étudiée et de mieux comprendre la répartition des cas selon certains facteurs de base.

Antécédents familiaux : Dans notre étude, nous avons vérifié l'existence d'antécédents familiaux de cancer gastrique ou d'autres maladies chroniques chez les patients, notamment chez les parents de premier degré (père, mère, frères et sœurs). Cette évaluation visait à repérer une éventuelle prédisposition génétique pouvant influencer l'apparition de la maladie.

Caractéristiques du diabète : Nous avons également recueilli des informations précises sur la présence éventuelle de diabète chez les patients, en notant le type (type 01 ou type 02), l'ancienneté de la maladie, les traitements suivis (insuline, antidiabétiques oraux), ainsi que la survenue de complications associées telles que la neuropathie ou la néphropathie.

Circonstances de découverte : Dans notre série, nous avons décrit les circonstances ayant mené au diagnostic du cancer gastrique. Ces dernières incluaient des symptômes tels que des douleurs abdominales persistantes, une perte de poids importante, des

vomissements sanglants, une anémie inexpliquée ou encore une découverte fortuite lors d'un bilan de santé systématique.

Bilan biologique : Un bilan biologique a été réalisé pour chaque patient inclus dans l'étude. Il comprenait notamment les taux d'hémoglobine, la glycémie, les marqueurs tumoraux, ainsi que les paramètres de la fonction hépatique et rénale. Ces données ont permis d'évaluer l'état général de chaque patient et de compléter l'approche diagnostique.

Fibroscopie : La fibroscopie gastrique a été pratiquée chez l'ensemble des patients inclus dans l'étude. Cet examen endoscopique a permis de visualiser directement les lésions au niveau de la muqueuse gastrique et de procéder à des biopsies, indispensables pour confirmer le diagnostic de cancer gastrique.

2.3. Saisie des données et analyses statistique

Le codage numérique des variables qualitatives a été effectué en utilisant la classification internationale des maladies pour l'oncologie (CIMO) version 03.

Trois programmes informatiques ont été utilisés :

- Le canreg05 v5.00 44h : C'est programme informatique libre accès sur la plateforme de centre international de la recherche sur les cancers (organisme appartient à l'organisation mondiale de la santé).
- Epi info version 07 : logiciel gratuit et libre accédé téléchargeable de la plateforme CDC Atlanta USA.
- Microsoft Office Excel 2016.

Le contrôle de qualité : Control des fiche et contrôle de la saisie pour corrige les erreurs de saisie et à la recherche des doublant.

Recherche de données aberrantes :

- De doublons (informations concernant un même sujet recueillies deux fois).
- De données manquantes.
- De données inexactes.
- Vérifier l'exhaustivité du recueil pour tous les sujets éligibles.

Les données sont issues des dossiers d'hospitalisation contenant l'observation médicale bilan biologique et d'autres paramètres (âge, sexe groupe sanguin, lieu de résidence, antécédents personnels, autres pathologies, etc...).

Les données obtenues ont été présentées par la différente technique de statistiques descriptives (présentation sous forme diagramme circulaire et graphe selon le cas), ainsi

qu'analysées statistiquement à l'aide du test du Chi² et du test de student. Cette analyse a permis de mieux comprendre les profils cliniques, et facteurs de risque.

CHAPITRE 3

RESULTATS ET DUSCUSSION

3. Chapitre III : Résultats Et Discussion

3.1. Résultats

Comme nous l'avons déjà mentionné dans la partie matériels et méthodes, notre travail a été réalisé sur des cancers de l'estomac obtenus à partir des patients qui ont été hospitalisés au niveau de l'Hôpital Mohamed Boudiaf de la wilaya de Médéa.

3.1.1. Étude descriptive

3.1.1.1. Répartition CG selon le sexe

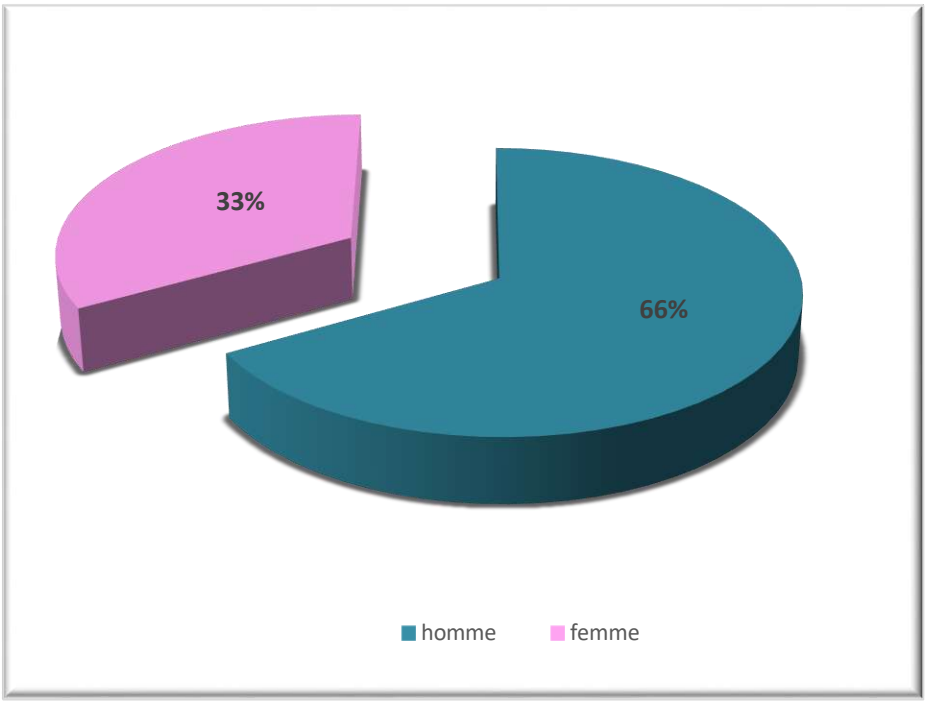


Figure 12 : Répartition des patients selon le sexe.

Nos résultats montrent que l'incidence du cancer gastrique est plus élevée chez l'homme (20 cas, soit 66%) que les femmes (10 cas, soit 33%).

3.1.1.2. Répartition selon l'âge

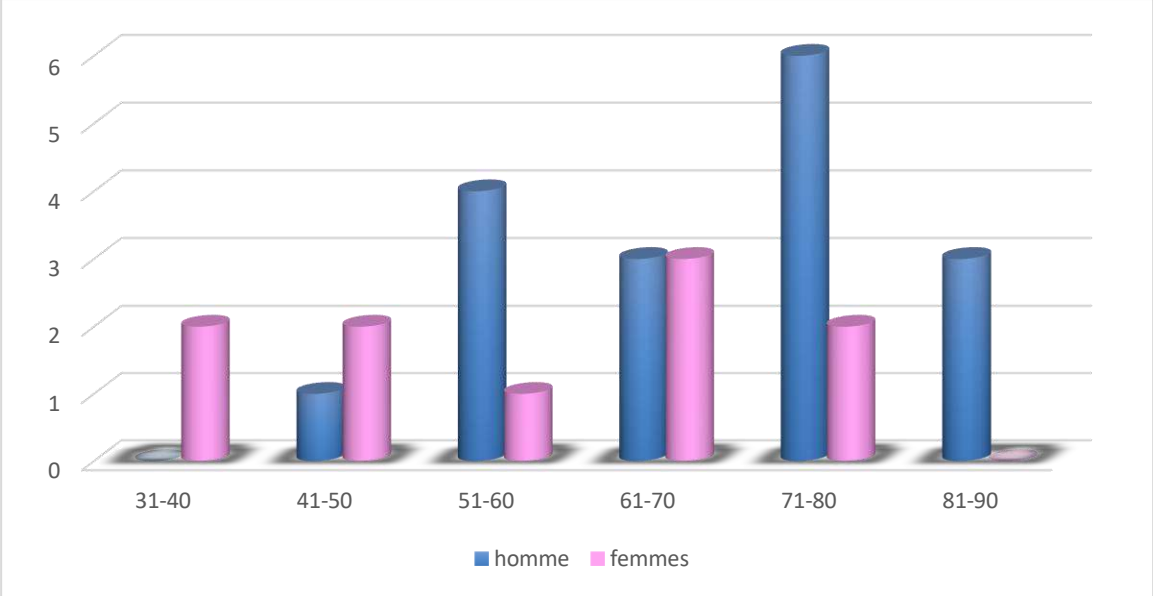


Figure 13: Répartition des patients par tranche d'âge et selon le sexe.

On observe une prédominance masculine, en particulier dans les tranches d'âge avancé. La tranche d'âge de 71 à 80 ans enregistre le plus grand nombre de cas, avec une nette dominance des hommes. La répartition est relativement équilibre dans la tranche 61-70 ans. En revanche chez les sujets plus jeunes, les cas sont rares et concernent essentiellement les femmes.

3.1.1.3. Répartition des patients selon la survie et la mortalité :

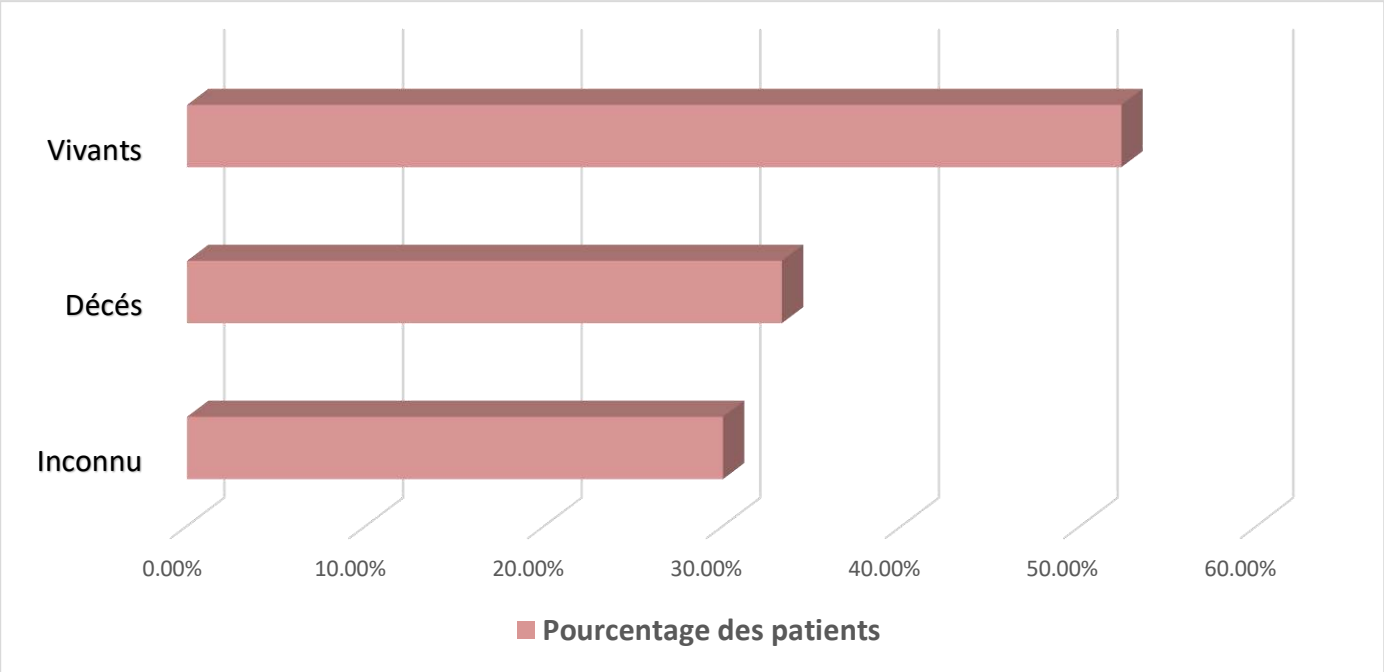


Figure 14 : Répartition des patients selon la survie et la mortalité.

Nous avons étudié la fréquence de mortalité et de survie des patients inclus dans notre étude. Parmi les 30 patients analysés, nous avons identifié 10 décès, ce qui correspond à un taux de mortalité de 33.3%. En revanche, 11 patients ont survécu, représentant un taux de survie de 36.7%. Nous avons également constaté que 9 cas étaient de nature indéterminée, ce qui représente un pourcentage de 30%.

3.1.1.4 Répartition le CG selon le facteur infectieux (la présence d'Helicobacter pylori)

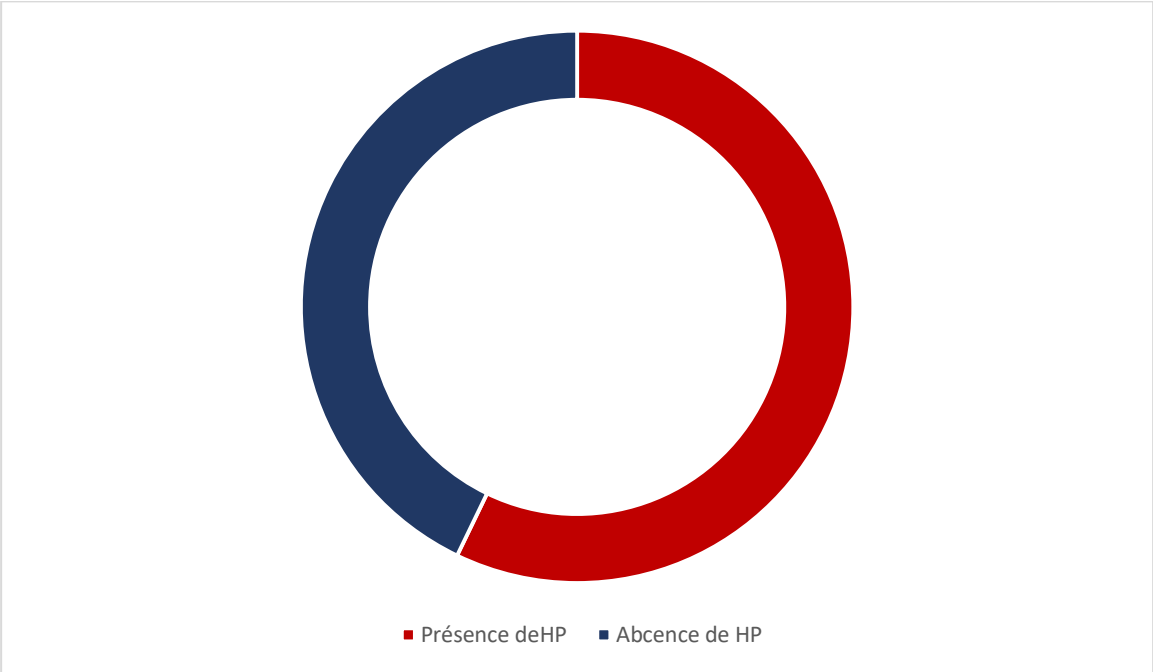


Figure 15: Répartition selon la prévalence de l'infection.

Dans nos résultats, nous avons observé une prédominance notable de la prévalece d'H. pylori avec 12 cas, soit 57%, par rapport à son absence, qui concerne 9 cas, soit 42.8%. Ce qui suggère une implication potentielle de ce facteur infectieux dans la population étudiée.

3.1.2 Étude Analytique

3.1.2.1 Répartition du CG selon les facteurs de risques

3.1.2.1.1. Antécédents familiaux

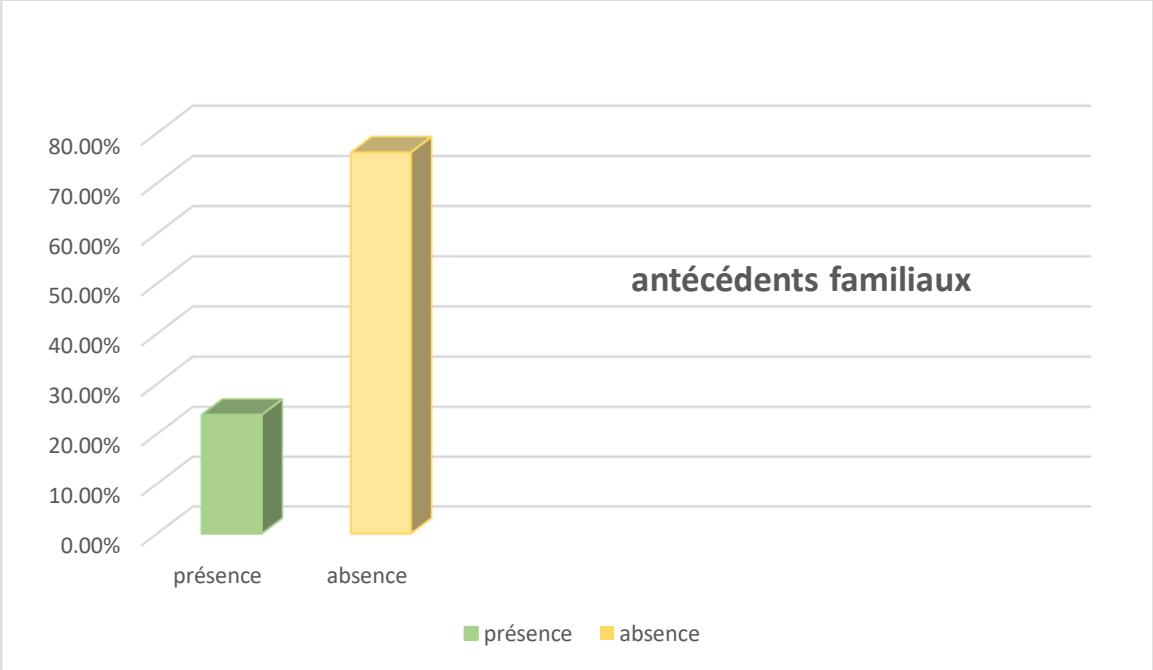


Figure 16 : Répartition selon les antécédents familiaux.

Nos résultats montrent que la présence d'un facteur de risque familial de cancer gastrique concerne 5 cas (23%).

3.1.2.1.2. Antécédents cliniques

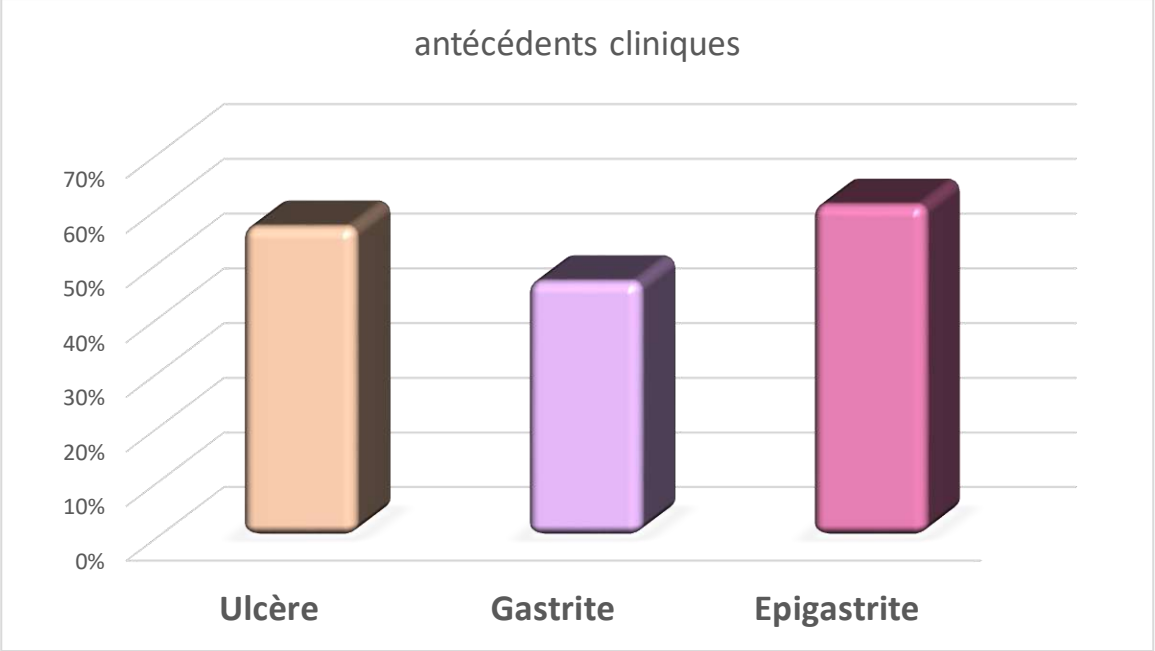


Figure 17: Répartition selon les antécédents cliniques.

Nous concluons que le premier facteur de risque de cancer de l'estomac est l'épigastrite et l'ulcère avec un taux avoisinant les 60 %, suivis de la gastrite avec 10 cas (47 %).

3.1.2.1.3. Facteurs environnementaux

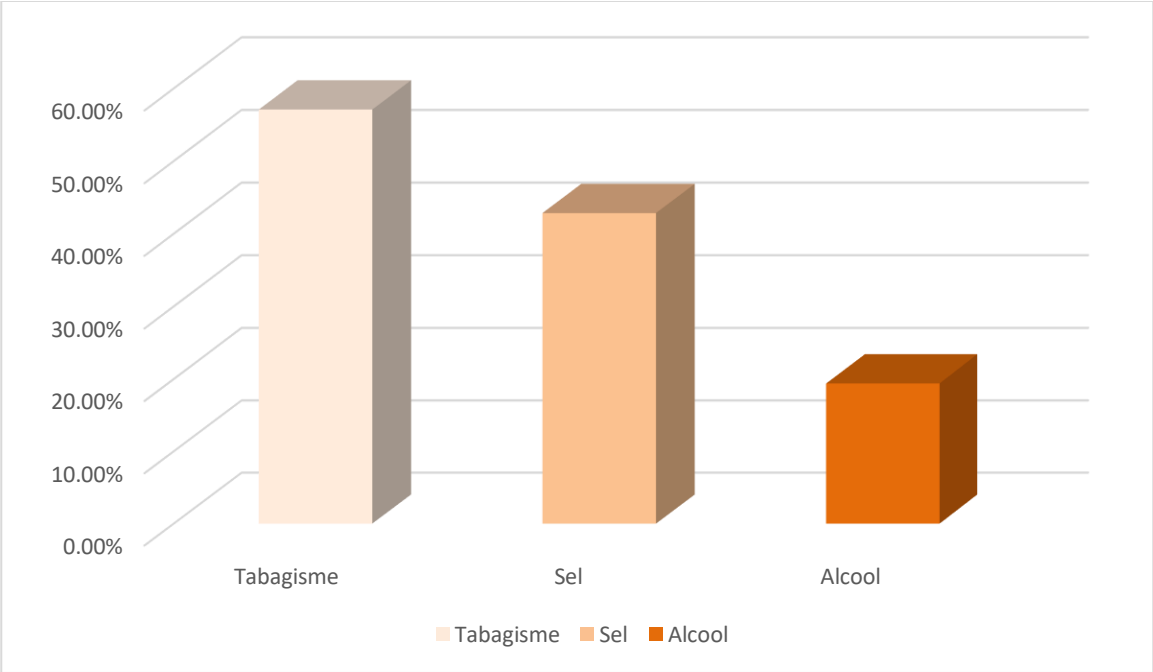


Figure 18: Répartition selon les facteurs de risque environnementaux.

Nos résultats montrent que le premier facteur de risque de cancer gastrique est le tabagisme, avec 12 cas (57.1%), suivi par les aliments salés, avec (9 cas, soit 42.9%), et de l'alcool (4 cas, soit 19.04%).

3.1.2.1.4. Types de traitement

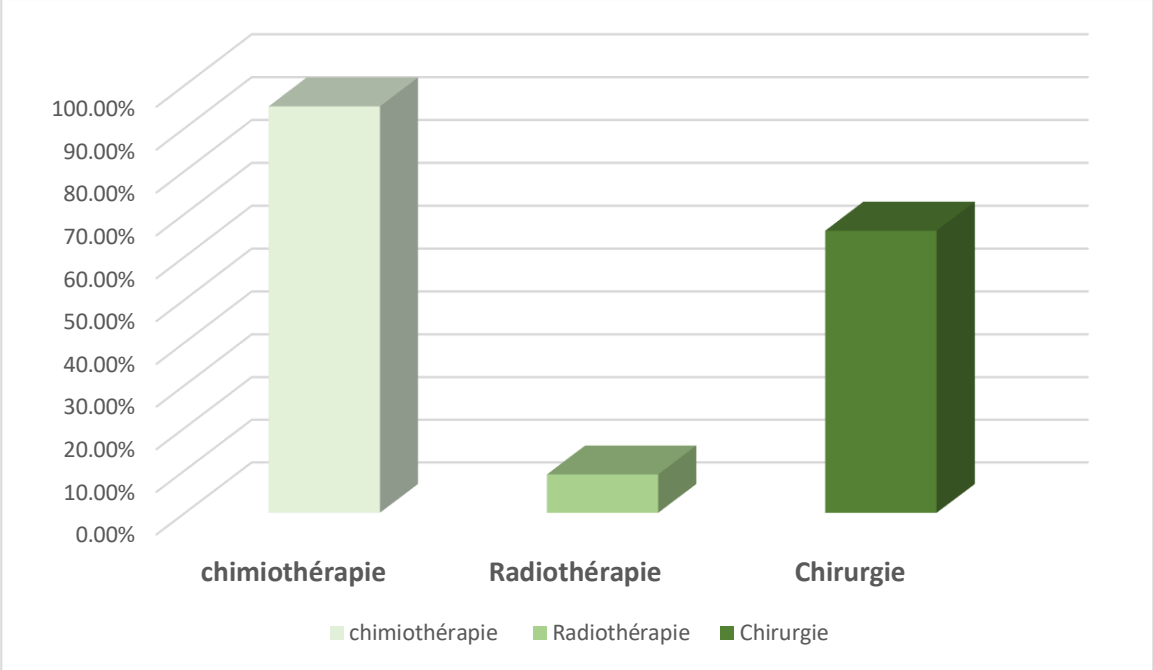


Figure 19: Répartition selon le type de traitement.

Nos résultats montrent que le type de traitement plus utilisé C'est la chimiothérapie à 20 cas (95%), puis la chirurgie à 14 cas (66%), et dernièrement la radiothérapie à 2 cas (9.52%).

3.1.2.1.5. Habitudes alimentaires

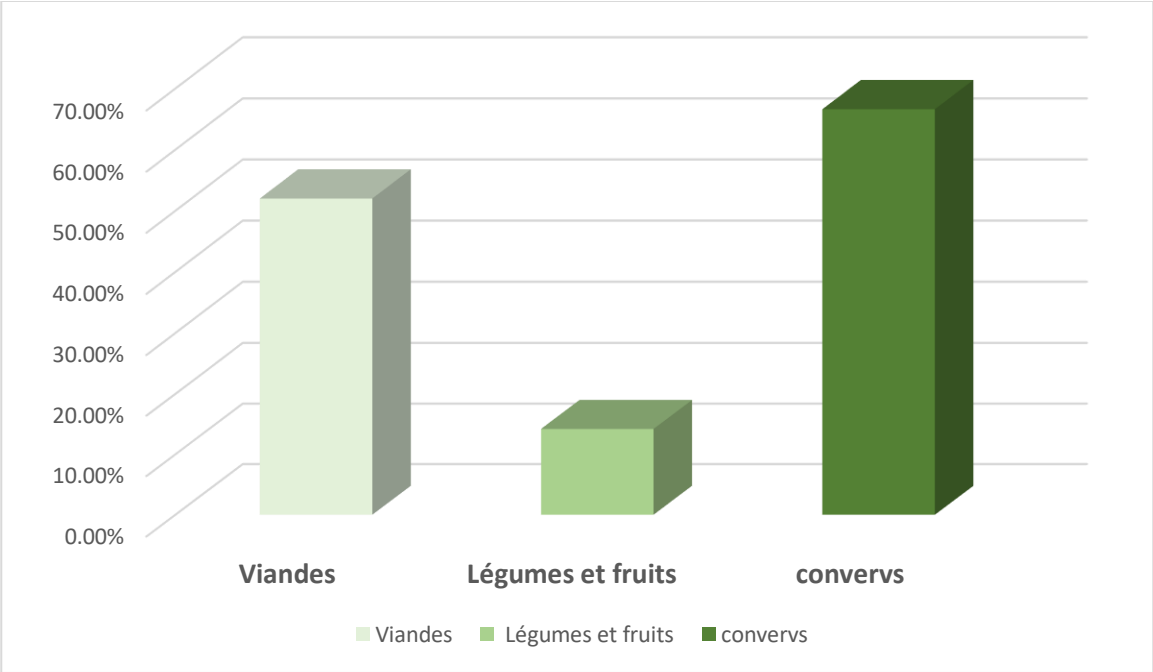


Figure 20: Répartition selon les facteurs alimentaire.

Nos résultats montrent que le principal facteur de risque de cancer gastrique la consommation de conserves à 14 cas (67%), suivie de celle de viande à 11 cas (52%), puis de la faible consommation de légumes (3 cas, soit 14.2%).

3.2. Discussion

Notre étude portant sur 30 cas de cancer gastrique répertoriés en 2023 à l'hôpital de Médéa montre une série de tendances épidémiologiques et cliniques qui, pour certaines, concordent avec les données de la littérature internationale. Cette section vise à discuter en profondeur de ces résultats, en les comparants avec ceux d'autres études nationales et internationales, tout en soulignant les similarités, les divergences et les implications cliniques.

Nous avons observé une nette prédominance masculine avec 66 % d'hommes contre 33,3 % de femmes. Cette tendance est confirmée par Ferlay et al. (2019), qui ont rapporté une incidence du cancer gastrique plus élevée chez les hommes dans le monde entier, avec une sex-ratio d'environ 2:1. De même, les données du GLOBOCAN 2020 indiquent une incidence de 15,8/100 000 chez les hommes contre 7,0/100 000 chez les femmes. Cette différence de sexe pourrait s'expliquer par des facteurs hormonaux protecteurs chez les femmes, des comportements à risque plus fréquents chez les

hommes (comme le tabagisme), ainsi que des différences dans l'accès aux soins ou la sensibilisation.

Cette observation rejoint celles de Mellouki et al. (2014) et de Lambert (2010), qui rapportent que le cancer gastrique affecte davantage les hommes que les femmes, aussi bien en Afrique que les autres continents.

Hiba et al. (2014-2018) ont aussi évoqué l'impact des oestrogènes dans la réduction du risque de développement du cancer gastrique chez la femme. L'analyse des différences de genre est donc essentielle dans la stratégie de prévention.

Il est essentiel de comprendre que les variations et tendances des taux d'incidence brut du cancer de l'estomac chez les hommes et les femmes doivent être analysées attentivement. Cela est due aux éléments contextuels et aux limites possibles de la collecte des données. Pour mieux saisir ces variations, des recherches supplémentaires seront indispensables. Elles aideront également à évaluer l'influence potentielle des facteurs sociodémographiques et des changements dans l'environnement.

La tranche d'âge la plus touchée dans notre étude est celle de 71 à 80 ans, avec une moyenne d'âge estimée à 63 ans. Ces résultats sont proches des données du National Cancer Institute (USA), qui relèvent que plus de 60 % des cas apparaissent après 65 ans, avec un âge moyen au diagnostic de 68 ans. À l'échelle mondiale, l'apparition avant 40 ans est rare (moins de 5 % des cas), ce qui concorde avec la rareté des cas jeunes dans notre cohorte.

Taparicio et al. (2004) ont signalé que, chez les femmes, la tranche d'âge la plus touchée se situait entre 61 et 70 ans, ce qui rejoint nos observations. Chez les sujets jeunes, notamment les moins de 50 ans, les cas de cancer gastrique sont exceptionnels, mais en augmentation selon certaines publications récentes (Smith et al., 2021). Ces données alertent sur la nécessité de sensibiliser même les jeunes adultes aux facteurs de risque.

Dans le monde et en Asie, le cancer de l'estomac se classe en deuxième position chez les hommes et en troisième position chez les femmes [7, 8]. En s'appuyant sur les données de GLOBOCAN 2008**.**

Nos résultats concordent avec l'étude réalisée par parkine en 2021. En effet, il mentionne que le cancer de l'estomac apparaissent plus souvent chez les hommes que chez les femmes, cette fréquence grandissant avec l'âge, atteignant un maximum entre 50 et 70 ans.

Notre étude a révélé que l'âge moyen de nos patients était de 63 ans chez les deux sexes, avec des extrêmes allant de ans, D'après la recherche de Benzzoubeir, N et ses collègues en 2015, l'âge moyen observé était de 56.9 ans, incluant tous les sexes, avec

des âges variant de 20 à 79 ans, ce qui ressemble à ce que nous avons trouvé dans notre étude.

Ces résultats soulignent que l'âge représente un facteur de risque significatif pour le développement de cette maladie. Il est essentiel de comprendre les mécanismes qui causent l'augmentation des cas de cancer gastrique chez les personnes âgées et d'ajuster les méthodes de prévention et de traitement.

Nous avons observé un taux de mortalité de 33,3 %, un taux de survie de 36,7 %(Figure 14), et 30 % de cas au statut indéterminé. Ces chiffres illustrent la gravité de la maladie et la fréquence des diagnostics tardifs. Selon Rawla et Barsouk (2019), le cancer gastrique est la troisième cause de décès par cancer dans le monde, avec près de 783 000 morts par an. De plus, la survie à cinq ans reste faible, notamment dans les pays à revenu faible et intermédiaire.

La difficulté d'accès au diagnostic précoce est un facteur clé. Ferlay et al. (2019) soulignent que la majorité des cancers gastriques sont découverts à un stade avancé, ce qui compromet l'efficacité des traitements curatifs. Une meilleure stratégie de dépistage pourrait améliorer les taux de survie.

D'après Hsairi, M. en 2021, les méthodes pour lutter contre le cancer dans les nations du Maghreb ont principalement été influencées par la stratégie mondiale de l'OMS concernant le cancer. Ces initiatives ont pour but de baisser le taux de mortalité lié au cancer et d'améliore la qualité de vie des patients dans une communauté spécifique. Les approches clés de cette stratégie incluent la prévention, le dépistage et le diagnostic.

Dans notre échantillon, 57 % des patients étaient infectés par H. pylori. Cette prévalence est proche de celle trouvée en Chine (66,5 % selon un méta-analyse de 55 études) et supérieure à celle observée aux États-Unis (38,5 %). Elle reste toutefois inférieure aux taux très élevés en Corée du Sud (79,5 %) et au Japon (91,8 %). Ces données renforcent le lien établi entre H. pylori et le cancer gastrique, comme le confirme Elzouki et al. (2012).

Il est estimé que 1 à 3 % des personnes infectées par H. pylori développeront un cancer gastrique au cours de leur vie, ce qui montre l'importance de la détection et du traitement de cette infection.

Nous avons noté la présence d'antécédents familiaux dans 23 % des cas, et des antécédents cliniques (ulcères et gastrites) dans 60 %. La gastrite chronique est décrite comme une lésion précancéreuse majeure selon Binan et al. (2011) et Mitry et al. (2011), multipliant par 4 à 5 le risque d'adénocarcinome gastrique. Duggan (2003) souligne que H. pylori constitue un facteur de risque commun à l'ulcère gastrique, duodénal et au cancer de l'estomac.

.

La transformation d'un ulcère gastrique en cancer et les douleurs épigastriques ont suscité de nombreux débats. Selon une recherche menée par Toutou et al en 2006, les types ulcère sont ceux que l'on observe le plus souvent : 24 cas, représentant 40%. De plus, Hanson et al. En 1996 ont révélé dans leur étude que parmi 29 287 patients ayant un ulcère gastrique, 782 ont développé un cancer de l'estomac.

Le tabac était présent chez 57,1 % des patients. Riboli et Lamarque (2006, 2008) estiment que le tabagisme contribue à 26 % des cas de cancer gastrique. Moy et al. (2010) indiquent que le risque augmente de 80 % chez les fumeurs. L'alimentation salée (42,9 %) et la consommation de conserves (67 %) sont aussi associées au risque, comme rapporté par Watanabe (1992).

D'après Tsuji (2004), une recherche menée au Japon a révélé que le danger était lié au nombre de cigarettes fumées par jour.

Les aliments salés et les viandes animales cuites au grill peuvent probablement accélérer l'avancement du cancer de l'estomac (Kim et al. 2014).

Concernant l'alcool, notre étude a trouvé un taux relativement faible (19,04 %), ce qui pourrait s'expliquer par les particularités culturelles et religieuses de notre région. Moy et al. (2010), en Chine, ont observé un lien significatif entre consommation excessive d'alcool et cancer gastrique.

La chimiothérapie a été le traitement le plus fréquent (95 %), suivie de la chirurgie (66 %) et de la radiothérapie (9,5 %). Ces chiffres diffèrent de certaines zones d'Afrique subsaharienne où la chirurgie reste le seul recours (Ouedraogo et al., 2018). Les bénéfices de la chimiothérapie adjuvante ont été démontrés par Ychou et al. (2011), et la radiothérapie reste un complément selon Zucca (2007) et Girinsky (2005).

Une analyse globale publiée en 2001, qui a inclus 21 études randomisées, a comparé les résultats de la chirurgie seule à ceux de la chirurgie associée à une chimiothérapie. Cette analyse montrée qu'il y avait un avantage à utiliser une chimiothérapie en complément.

Dans le cadre de notre étude, nous avons observé un taux de consommation de viande et de conserves atteignant 70 %, par rapport à 25 % pour les légumes.

Nos résultats sont accord avec étude d'Asombang et Kelly en 2012.Car il dit qu'une grande consommation de plats en conserve et une consommation réduite de fruits et légumes encouragent le développement du cancer de l'estomac.

En guise de synthèse Notre étude confirme que le cancer gastrique touche principalement les hommes âgés, souvent porteurs d'H. pylori, avec des facteurs de risque environnementaux notables. Les résultats sont globalement en accord avec les données internationales, bien que certaines variations culturelles (comme la

consommation d'alcool) expliquent des divergences. Cela souligne l'importance de renforcer le dépistage, l'éducation sanitaire, la recherche clinique ciblée, et la prise en charge précoce dans notre contexte local. Des efforts doivent être faits pour améliorer les capacités de diagnostic, notamment l'accès à la gastroscopie, la biopsie et la culture de H. pylori. Un suivi longitudinal de plus grande envergure serait recommandé pour évaluer l'efficacité des politiques de santé publique liées à cette pathologie.

CHAPITRE 4

Conclusion et perspectives

4. Chapitre IV. Conclusion et perspectives

L'infection de l'estomac par Helicobacter pylori est un problème de santé important, car elle est liée à plusieurs troubles digestifs, dont le cancer de l'estomac. Ce cancer est l'une des principales conséquences de cette infection persistante. H. pylori est en réalité reconnue comme la cause la plus courante de cancer de l'estomac. Le passage à la forme maligne dépend d'une interaction complexe entre les facteurs de l'individu, les traits de la bactérie et les influences de l'environnement, ce qui en fait un exemple typique de maladie causée par plusieurs facteurs.

L'étude épidémiologique a été réalisée au niveau de l'EPH de Médéa sur une période de trois semaines. Helicobacter pylori a été mise en évidence chez environ 57 % des patients examinés. L'infection par Helicobacter pylori est courante, affectant près de 50 % de la population mondiale. Son lien avec plusieurs maladies, comme les ulcères gastriques, est désormais clairement reconnu. Elle joue également un rôle dans la formation de la gastrite chronique. Des conditions de vie associées à un faible niveau socio-économique semblent être un risque significatif pour cette infection, facilitant l'apparition de ces problèmes gastriques.

La majorité des cancers gastriques sont attribuables à une multitude de facteurs de risque. L'infection à Helicobacter pylori constitue le facteur principal. L'alimentation joue également un rôle déterminant dans le processus de cancérogenèse, notamment par la consommation excessive de sel, identifiée chez 42,9 % des patients. Par ailleurs, la consommation de tabac représente un facteur de risque additionnel non négligeable, observée chez 57,10 % des patients, contribuant à l'aggravation des lésions gastriques et augmentant le risque de transformation maligne.

En perspective, l'organisation de campagnes d'information axées sur l'amélioration du mode de vie et la prévention des infections pourrait contribuer à réduire le nombre de cas d'Helicobacter pylori. Par ailleurs, le développement d'un vaccin efficace contre cette bactérie constitue un défi majeur, mais aussi une perspective prometteuse, notamment dans les régions à forte prévalence.

CHAPITRE 5

BIBLIOGRAPHIE

Chapitre VI. Bibliographie

Alizadeh-Naini, M., Yousefnejad, H., & Hejazi, N. (2020). The beneficial health effects of Nigella sativa on Helicobacter pylori eradication, dyspepsia symptoms, and quality of life in infected patients: A pilot study. Phytotherapy Research, 34(6), 1367–1376. https://doi.org/10.1002/ptr.6610

Abdi, S., Ataei, S., Abroon, M., & Sanaye, P. M. (2022). A Comprehensive Review of the Role of Complementary and Dietary Medicines in Eradicating Helicobacter pylori. Iranian Journal of Pharmaceutical Research: IJPR, 21(1), e127030. https://doi.org/10.5812/ijpr-127030

Burger O, Ofek I, Tabak M, Weiss EI, Sharon N, Neeman I. « A high molecular mass constituent of cranberry juice inhibits Helicobacter pylori adhesion to human gastric mucus », FEMS Immunol Med Microbiol, vol. 29, 2000, p. 295–301.

Bouglouga, O., Lawson-Ananissoh, L. M., Bagny, A., Kaaga, L., &Amegbor, K. (2015). Cancer de l'estomac: aspects épidémiologiques, cliniques et histologiques au CHU Campus de Lomé (Togo). Médecine et SantéTropicales, 25(1), 65-68. Trédaniel J, Boffetta P, Buiatti E, Saracci R, Hirsch A. Tobacco sm

Bebb JR, Bailey-Flitter N, Ala'Aldeen D, Atherton JC. « Mastic gum has no effect on Helicobacter pylori load in vivo », Journal of Antimicrobial Chemotherapy, vol. 52, no 3, 9 janvier 2003, p. 522–523.

BMJ. "Effect of polyphenol compounds on Helicobacter pylori eradication: a systematic review with meta-analysis", BMJ Open, vol. 13, no 1, 5 janvier 2023.

Binan, Y., Adom, H., Tanon, A., Yao, H., &Toutou, T. (2006). Cancer gastrique et Helicobacter pylori: résultats d'un centre d'endoscopie à Abidjan. Revue internationale des sciences médicales, 8(1), 23-27.

Biofilm Formation by Helicobacter pylori and Its Involvement for Antibiotic Resistance, 2015.

British Society of Gastroenterology: Helicobacter pylori [archive].

Bouyssou C. The key elements for understanding Helicobacter pylori. Actualités Pharmaceutiques. 2014; 536: 20-24.

Bahadoran, Z., Mirmiran, P., Zarif Yeganeh, M., & Hosseinpanah, F. (2014).

Complementary and alternative medicinal effects of broccoli sprouts powder on Helicobacter pylori eradication rate in type 2 diabetic patients: A randomized clinical trial. Journal of functional Foods, 7, 390–397. https://doi.org/10.1016/j.jff.2014.01.020

Belalami, W., (1998) - Helicobacter pylori et ulcere gastro-duodénal. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état). Université cheikh anta diop – Dakar.

Boyanova, L., Ilieva, J., Gergova, G., & Vladimirov, B. (2015). Honey and green/black tea consumption may reduce the risk of Helicobacter pylori infection. Diagnostic Microbiology and Infectious Disease, 82(1), 85–86. https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2015.03.001

Boudjella, M. A., Tebaibia, A., Lahcene, M., et al. (2013). Diagnostic de l'infection à Helicobacter pylori : quel test choisir ? Saidal Santé, 14, 6–12.

Bouhadef, A., Kalem, K., Souilah, S., et al. (2006). Profil histopathologique des gastrites à H. pylori. Revue Médicale Pharmaceutique (R.M.P), 41, 26–30.

Chey WD, Wong BCY. "Guideline on the management of Helicobacter pylori infection", Am J Gastroenterol, 2007;102:1808-25.

Chey WD, Wong BCY, American College of Gastroenterology. Guideline on the management of Helicobacter pylori infection. Am J Gastroenterol, 2007;102:1808–1825.

Chia-Fen Tsai, Mu-Hong Chen, Yen-Po Wang, Pei-Yi Liu. Increased risk of short-term depressive disorder after Helicobacter pylori eradication: A population-based nested cohort study. Helicobacter, 2021;26(4).

Celinski, K., Konturek, P. C., Konturek, S. J., & Slomka, M. (2011). Effects of melatonin and tryptophan on healing of gastric and duodenal ulcers with Helicobacter pylori infection in humans. Journal of Physiology and Pharmacology, 62(5), 521–526.

Chang YW, Park YM, Oh CH, Oh SJ. « Effects of probiotics or broccoli supplementation on Helicobacter pylori eradication with standard clarithromycin-based triple therapy », The Korean Journal of Internal Medicine, vol. 35, no 3, mai 2020, p. 574–581.

Centre National de Référence des Campylobacters et Helicobacter. (2004, février 8). Université Victor Ségalen Bordeaux 2. http://www.cnrch.u-bordeaux2.fr/

Chia-Fen Tsai, Mu-Hong Chen, Yen-Po Wang, Pei-Yi Liu. "Increased risk of short-term depressive disorder after Helicobacter pylori eradication", Helicobacter, vol. 26, no 4, août 2021.

Durant-Archibold AA, Santana AI, Gupta MP. « Ethnomedical uses and pharmacological activities of most prevalent species of genus Piper in Panama: A review », Journal of Ethnopharmacology, vol. 217, 10 mai 2018, p. 63–82.

Diarra, M., Konate, A., Traoré, C. B., Souckho-Kaya, A., Diarra, C. A., Doumbia-Samaké, K., ... &Maiga, M. (2012). Epidémiologie des cancers digestifs en milieu hospitalier à Bamako. Hegel, 2(1), 12-22.

Dang, Y., Reinhardt, J. D., Zhou, X., & Zhang, G. (2014). The effect of probiotics supplementation on Helicobacter pylori eradication rates and side effects during eradication therapy: A meta-analysis. PLoS One, 9(11), e111030. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111030

D'Elios MM, Andersen LP. "Helicobacter pylori Inflammation, Immunity, and Vaccines", Helicobacter, vol. 12, 2007, p. 15–19.

Delchier, J. C. (2008). Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique. La Presse Médicale, 37, 519–524.

Drahoslava Lesbros-Pantoflickova, Irène Corthésy-Theulaz, André L. Blum. "Helicobacter pylori and Probiotics", The Journal of Nutrition, vol. 137, no 3, 3 janvier 2007.

Defraigne, J.O., Pincemail, J., Cheramy-Bien, J.P., and Limet, R. (2008). Les antioxydants endogènes et exogènes en chirurgie cardiaque. Acta Chir Belg., 108(2): 174–180.

Dabos KJ, Sfika E, Vlatta LJ, Giannikopoulos G. « The effect of mastic gum on Helicobacter pylori: a randomized pilot study », Phytomedicine, vol. 17, nos 3-4, mars 2010, p. 296–299.

Département de médecine et de pharmacie .,"oumaima lmsayakh 2020"., thése doctorat lymphome gastrique de MALT et Helicobacter pylori .
« owen1986 ». s. d.
Ortal-Celhay C, Perez-Perez GI .Immune responses to Helicobacter pylori colonization: mechanisms and clinical outcomes. Clinical science 2006; 110:305-

Effect of curcumin on Helicobacter pylori biofilm formation [archive].

Fu, L., Bu, L., Yasuda, T., Koiwa, M., Akiyama, T., Uchihara, T., Baba, H., & Ishimoto, T. (2020). Gastric cancer stem cells: Current insights into the immune microenvironment and therapeutic targets. Biomedicines, 8(1), 7. https://doi.org/10.3390/biomedicines8010007

Ford AC, Delaney BC, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy in Helicobacter pylori positive peptic ulcer disease: systematic review and economic analysis. Am J Gastroenterol, 2004;99:1833–1855.

Fridman, W. H., & Sautès-Fridman, C. (2014). Le microenvironnement tumoral : Matrice nourricière, champ de bataille et cible thérapeutique des cancers. Médecine/Sciences (Paris), 30, 359–365. https://doi.org/10.1051/medsci/20143004p359

Fadlouallah, M., Krami, H., Errabih, I., Benzzoubeir, N., Ouazzani, L., &Ouazzani, H. (2015). Le cancer gastrique: aspects épidémiologiques au Maroc. Journal Africain Du Cancer/African Journal of Cancer, 1(7), 8-15.

Futura. "Une bactérie virulente nous protègerait contre l'obésité et le diabète" [archive].

Faik, M., (2000) - Mise au point sur l'infestation gastrique par l'Helicobacter pylori. Médecine du Maghreb. n°79.

Fontaine, V ; Douat, N., (2011) -Contribution au management de l'infection à Helicobacter pylori en Belgique. Thèse présentée en vue de l'obtention du grade de docteur en Sciences Biomédicales et Pharmaceutiques. Université libre de Bruxelles.

Ferlay, J. et al. (2019). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. www.gco.iarc.fr

Fock K. M. (2014). Review article: the epidemiology and prevention of gastric cancer. Alimentary pharmacology & therapeutics, 40(3), 250–260. https://doi.org/10.1111/apt.12814.

Groupe d'étude français des Helicobacter [archive].

Galan MV, Kishan AA, Silverman AL. « Oral Broccoli Sprouts for the Treatment of Helicobacter pylori Infection: A Preliminary Report », Digestive Diseases and Sciences, vol. 49, nos 7-8, p. 1088–1090.

Guechi, Z., Nait Kai, S., Matougui, N., et al. (2006). Épidémiologie de l'infection à H. pylori. Revue Médicale Pharmaceutique (R.M.P), 41, 20–21.

Jones, N. L., Sherman, P., Fallone, C. A., et al. (2005). Canadian Helicobacter Study Group Consensus Conference update on approach to Helicobacter pylori infection in children and adolescents: An evidence-based evaluation. Canadian Journal of Gastroenterology, 19, 399–408.

Glabman, R. A., Choyke, P. L., & Sato, N. (2022). Cancer-associated fibroblasts: Tumorigenicity and targeting for cancer therapy. Cancers, 14(16), 3906. https://doi.org/10.3390/cancers14163906

Guo K, Wang L, Mahe J, Li L. « Effect of aqueous extract of seed of broccoli on inflammatory cytokines and Helicobacter pylori infection: a randomized, double-blind, controlled trial in patients without atrophic gastritis », Inflammopharmacology, vol. 30, no 5, octobre 2022, p. 1659–1668.

Glabman RA, Choyke PL, Sato N. Cancer-Associated Fibroblasts: Tumorigenicity and Targeting for Cancer Therapy. Cancers (Basel). 2022 Aug 12;14(16):3906. Doi:10.3390/cancers14163906. PMID: 36010899; PMCID: PMC9405783.

González, C. A., et al. (2006). Fruit and vegetable intake and the risk of stomach and oesophagus adenocarcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST). International Journal of Cancer, 118(10), 2559–2566. [https://doi.org/10.1002/ijc.21678

HAS. Fiche pertinence des soins - Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte. Mai 2017.

Hiba, M., Nafaa, F., Lamia, K., Meriem, A., Souad, B., & Mokhtar, H. C. Cancer gastrique dans la région Est et Sud–Est de l'Algérie 2014–2018: incidence, répartition géographique et évolution.

HAS. "Fiche pertinence des soins - Traitement de l'infection par Helicobacter pylori chez l'adulte", mai 2017.

Hansson E, Nyrén O, Ann W, Staffan J, Wong-Ho Chow, Hans-Olov Adami MD.The Risk of Stomach Cancer in Patients with Gastric or Duodenal Ulcer Disease. The New England Journal of medicine 1996; 335:242-249.

Heidrun Mehling, Andreas Busjahn. "Non-Viable Lactobacillus reuteri DSMZ 17648 (Pylopass™) as a New Approach to Helicobacter pylori Control in Humans", Nutrients, vol. 5, no 8, 2 août 2013.

Helicobacter Pylori, efficacité traitement antibiotique [archive].

Hebbaj, F., (2006) - Helicobacter pylori et ulcere duodenal. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état). Université cheikh anta diop de Dakar.

Huwez FU, Thirlwell D. "Mastic Gum kills Helicobacter pylori", New England Journal of Medicine, 339:1946, 24 décembre 1998.

Inoue, M. (2016). Changing epidemiology of Helicobacter pylori in Japan. Gastric Cancer, 20, 3–7. https://doi.org/10.1007/s10120-016-0658-5

Janlou Chaput Futura. Une bactérie virulente nous protègerait contre l'obésité et le diabète. Futura (consulté le 30 mai 2023).

Jones NL, Shabib S, Sherman PM. « Capsaicin as an inhibitor of the growth of the gastric pathogen Helicobacter pylori », FEMS Microbiology Letters, vol. 146, no 2, 17 janvier 2006, p. 223–227.

Krakowka, S., Morgan, D. R., Kraft, W. G., & Leunk, R. D. (2014). Établissement d'une infection gastrique à Campylobacter pylori chez le porcelet gnotobiotique néonatal. Infection and Immunity, 55(11), 2789–2796.

Korneev KV, Atretkhany KN, Drutskaya MS, Grivennikov SI, Kuprash DV, Nedospasov SA. TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis. Cytokine. 2017 Jan;89:127–135. doi: 10.1016/j.cyto.2016.01.021.

Korneev, K. V., Atretkhany, K.-S. N., Drutskaya, M. S., Grivennikov, S. I., Kuprash, D. V., & Nedospasov, S. A. (2017). TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis. Cytokine, 89, 127–135. https://doi.org/10.1016/j.cyto.2016.01.021

Kamiri, A., (2007) -stratégies thérapeutiques dans la récidive de la maladie ulcéreuse à Helicobacter pylori. Thèse pour obtenir le grade de docteur en pharmacie (diplôme d'état). Université Cheikh anta diop de Dakar.

Krakowka, S., Bu, D., & McManus, D. (2014). Helicobacter pylori eradication for preventing gastric cancer. World Journal of Gastroenterology, 20(19), 5660–5665. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i19.5660

Karagianni V et TriantafillidisJ.K **,** Prevention of gastric cancer :diet modifications , Annals of gastroenterology. 2010; 23.(4): 237-242.

Kayali,S (2018). US national library of medicine: Helicobacterpylori, transmission routes and recurrence of infection: stateof the art.

Karimi, P., Islami, F., Anandasabapathy, S., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2014). Gastric cancer: descriptive epidemiology, risk factors, screening, and prevention. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology, 23(5), 700– 713. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-13-1057

Lancet. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC et al. "Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth...", The Lancet, vol. 377, no 9769, nov. 2011, p. 905-913.

Lamarque, D. (2008). Épidémiologie de l'adénocarcinome de l'estomac. Hépato-Gastro &Oncologie Digestive, 15(2), 101-110.

Liu Y, Li C, Liu Y, Liu C, Yang W. Tumor microenvironment-mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer. Front Immunol. 2022 Oct 13;13:1016817. doi:10.3389/fimmu.2022.1016817. PMID: 36341377; PMCID: PMC9630479.

Liu, Y., Li, C., Liu, Y., Liu, C., & Yang, W. (2022). Tumor microenvironment–mediated immune tolerance in development and treatment of gastric cancer. Frontiers in Immunology, 13, 1016817. https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.1016817

Ly, A. 2010. « Infections à Helicobacter pylori et oncogenèse ». Journal Africain du Cancer / African Journal of Cancer 2 (4): 213-18. https://doi.org/10.1007/s12558-010-0123-

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut, 2007;56:772–781.

Mitry, E.,Lepage, C., & Lambert, R. (2011). Épidémiologie du cancer gastrique et rôle d'helicobacter pylori. Cancéro digest, 3(2), 95-100

Mellouki, I., Laazar, N., Benyachou, B., Aqodad, N., & Ibrahimi, A. (2014). Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. Pan AfricanMedical Journal, 17(1).

Malfertheiner, P., Mégraud, F., O'Morain, C., et al. (1997). Current European concept in the management of Helicobacter pylori: The Maastricht consensus report. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 9, 1–2.

Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA, on behalf of the European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel, et al. Management of Helicobacter pylori infection—the Maastricht V/Florence Consensus Report. Gut, 2017;66:6–30.

Matougui, N., Mouffok, F., Touchene, B., et al. (2006). Helicobacter pylori chez l'adulte. Revue Médicale Pharmaceutique (R.M.P), 41, 31–34.

Mandalari G, et al. "Effectiveness of Citrus Fruits on Helicobacter pylori", Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2017.

Moubri, M., Larras, R., Berrah, H., et al. (2006). Infection à Helicobacter pylori chez l'enfant. Revue Médicale Pharmaceutique (R.M.P), 41, 34–35.

Mars 2013. Hélicobacter pylori, la bactérie qui combat obésité et diabète [archive].

Microbiology – Helicobacter pylori (Ulcer) [archive].

Mégraud, F., Brassens-Rabbé, M. P., Denis, F., Belbouri, A., & Hoa, D. Q. (2000). Antimicrobial resistance of Helicobacter pylori in Europe and its relationship to antibiotic consumption. Gut, 47(6), 812–816.

Michetti, P., Corthésy-Theulaz, I., & Davin, C. (2015). Immunization of BALB/c mice against Helicobacter felis infection with Helicobacter pylori urease. Gastroenterology, 107(4), 1002–1011.

Milco D'Elios M, Andersen LP. "Helicobacter pylori Inflammation, Immunity, and Vaccines", Helicobacter, vol. 12, 2007.

Miendje Deyi VY, (2011)- Burette A, Bentatou Z, Maaroufi Y, Bontems P, Reynders M.Practical use of HelicoDRTM in the management of H. pylori diagnosis and antimicrobial susceptibility testing. Diagn Microbiol Infect Dis.2011. In Press

Madsen, K. R., Andersen, L. P., & Møller, J. K. (2006). Helicobacter pylori infection in a cohort of Danish adults: Prevalence and social determinants. European Journal of Gastroenterology & Hepatology, 18(6), 583–589. https://doi.org/10.1097/01.meg.0000217976.62150.1e

Marchetti, M., Arico, B., Burroni, D., Figura, N., Rappuoli, R., & Ghiara, P. (2015). Development of a mouse model of Helicobacter pylori infection that mimics human disease. Science, 267(5204), 1655–1658.

Marchetti, M., Rossi, M., Giannelli, V., Giuliani, M. M., Pizza, M., Censini, S., Covacci, A., Massari, P., Pagliaccia, C., & Manetti, R. (2015). Role of Helicobacter pylori infection in gastric carcinogenesis: Current knowledge and future directions. World Journal of Gastroenterology, 21(41), 11654–11672. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i41.11654

Machlowska, J., Baj, J., Sitarz, M., Maciejewski, R., & Sitarz, R. (2020). Gastric cancer: epidemiology, risk factors, classification, genomic characteristics and treatment strategies. International journal of molecular sciences, 21(11), 4012. https://doi.org/10.3390/ijms21114012

Milane H. (2004). La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère prooxydant ou capteurs modèles expérimentaux du cancer de l'estomac. Adv. Exp. Med. Biol, (2016), 908:441–478.

Mohtashami, R., Fallah Huseini, H., Heydari, M., & Amini, M. (2015). Efficacy and safety of honey-based formulation of Nigella sativa seed oil in functional dyspepsia: A

double-blind randomized controlled clinical trial. Journal of Ethnopharmacology, 175, 147–152. https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.09.022

NCBI. "2015: Biofilm Formation by Helicobacter pylori and Its Involvement for Antibiotic Resistance" [archive].

NCBI. "2010: Biofilm demolition and antibiotic treatment to eradicate resistant Helicobacter pylori" [archive].

NCBI. "2012: Review article: biofilm formation by Helicobacter pylori as a target for eradication" [archive].

Ohno T, Kita M, Yamaoka Y, Imamura S. "Antimicrobial activity of essential oils against Helicobacter pylori", Helicobacter, vol. 8, no 3, juin 2003, p. 207–215.

Ouedraogo, S., Ouedraogo, S., Kambire, J. L., Zoungrana, S. L., Ouattara, D. Z., Bambara, B., & Traore, M. T. (2018). Profil épidémiologique, clinique, histologique et thérapeutique des cancers digestifs primitifs dans les régions nord et est du Burkina Faso. Bulletin du cancer, 105(12), 1119-1125.

Peter Malfertheiner, Franco Bazzoli, Jean-Charles Delchier, Krysztof Celiński, Monique Giguère, Marc Rivière, Francis Mégraud for the Pylera Study Group. Helicobacter pylori eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. The Lancet, 2011;377(9769):905–913.

Pylera [archive]. eurekasante.vidal.fr (consulté le 20 septembre 2020).

Pabalan N, Jarjanazi H, Ozcelik H. « The impact of capsaicin intake on risk of developing gastric cancers: a meta-analysis », Journal of Gastrointestinal Cancer, vol. 45, no 3, septembre 2014, p. 334–341.

PYLERA – Bismuth – Posologie, Effets secondaires, Grossesse [archive]. Doctissimo (consulté le 22 mai 2019).

Pylera. & quot;Bismuth - Posologie, Effets secondaires, Grossesse", Doctissimo (consulté le 22 mai 2019).

Pylera. "eurekasante.vidal.fr" (consulté le 20 septembre 2020).

Pasteur contre Béchamp : le combat stérile des partisans [archive].

Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007;5:1413–1417.

Prinz-Langenohl, R., Brönstrup, A., Thorand, B., Hages, M., Pietrzik, K. (2001). Availability of vitamin B6 from fortified food. Annals of Nutrition and Metabolism, 45(6), 265–272.

Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences. Zahid R, Asif HM, Rasheed F, Rashid F. "In vitro and in vivo anti-Helicobacter pylori activity of selected medicinal plants", vol. 33, no 6(Suppl), nov. 2020.

Qiuxiang Wang, Yao C, Li Y, Luo L. "Effect of polyphenol compounds on Helicobacter pylori eradication" BMJ Open, 2023.

Raman Murali M, Naveen SV, Son CG, Raghavendran HRB. "Natural products for Helicobacter pylori", Integrative Medicine Research, vol. 3, no 3, sept. 2014.

Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis, Clin Gastroenterol Hepatol, 2007;5: 1413-1417.

Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G. "Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia", Clin Gastroenterol Hepatol, 2007;5:1413–1417.

Rüegg T, Calderón AI, Queiroz EF, Solís PN, Marston A, Rivas F, Ortega-Barría E, Hostettmann K, Gupta MP. « 3-Farnesyl-2-hydroxybenzoic acid is a new anti-Helicobacter pylori compound from Piper multiplinervium », Journal of Ethnopharmacology, 2006;103:461–467.

Raman Murali M, Naveen SV, Son CG, Raghavendran HRB. "Natural products for Helicobacter pylori", Integrative Medicine Research, vol. 3, no 3, sept. 2014.

Raymond, J., Bergeret, M., & Kalach, N. (2008). Infection à Helicobacter pylori chez l’enfant. In Journées Parisiennes de Pédiatrie (pp. 53–58). Médecine Science Flammarion.

Rosenstock, S. J., Andersen, L. P., Rosenstock, C. V., Bonnevie, O., & Jørgensen, T. (1996). Socioeconomic factors in Helicobacter pylori infection among Danish adults. American Journal of Public Health, 86(11), 1539–1544. https://doi.org/10.2105/AJPH.86.11.1539

Relationship between Helicobacter pylori infection and esophageal neoplasia: a meta-analysis, Clin Gastroenterol Hepatol, 2007;5: 1413-1417.

Sciences Daily, juillet 2016. "Genes found in H. pylori that influence biofilm formation" [archive].

The Nobel Prize. (2005). The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005.https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/summary/

Uemura, N., Okamoto, S., Yamamoto, S., Matsumura, N., Yamaguchi, S., Yamakido, M., Taniyama, K., Sasaki, N., & Schlemper, R. J. (2001). "Helicobacter pylori infection and the development of gastric cancer." New England Journal of Medicine, 345(11), 784–789. https://doi.org/10.1056/NEJMoa001999

Ullah, H., Di Minno, A., Santarcangelo, C., & Khan, H. (2021). Vegetable extracts and nutrients useful in the recovery from Helicobacter pylori infection: A systematic review on clinical trials. Molecules, 26(8), 2272. https://doi.org/10.3390/molecules26082272

Vakil N, Vaira D., (2013) -Treatment for H. pylori infection: new challenges with antimicrobial resistance. J Clin Gastroenterol. N 47(4)1-6.

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;291:244–245.

Wang Q, Yao C, Li Y, Luo L. "Effect of polyphenol compounds on Helicobacter pylori eradication: a systematic review", BMJ Open, 2023.

Walker, R. et al. (2017). Toward early detection of gastric cancer associated with Helicobacter pylori infection. PLOS ONE, 12(8), e0185310.

Wong BC, Lam SK, Wong WM, et al. "Helicobacter pylori eradication to prevent gastric cancer", JAMA, 2004;291:244-5.

Yang Li, Xu C, Zhang Q, Liu JY. "In vitro anti-Helicobacter pylori action of 30 Chinese herbal medicines", J Ethnopharmacol, vol. 98, no 3, 26 avril 2005.

Yanaka A, Fahey JW, Fukumoto A, Nakayama M. « Dietary sulforaphane-rich broccoli sprouts reduce colonization and attenuate gastritis in Helicobacter pylori-infected mice and humans », Cancer Prevention Research, vol. 2, no 4, avril 2009, p. 353–360.

Zagari RM, Fuccio L, Bazzoli F. Investigating dyspepsia. BMJ, 2008;337:a1400.

Zali, H., Rezaei-Tavirani, M., & Azodi, M**.** (2011). Gastric cancer: prevention, risk factors and treatment.Gastroenterology and Hepatology from Bed to Bench, 4(4), 175–185. [https://doi.org/10.1007/s12558-011-0167-8]

.