REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MISITERE DE L'ENSEIGNIEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE DR.YAHIA FARES DE MEDEA
FACULTE DES SCIENCES

Mémoire de fin d'étude

En vue d'obtention de diplôme de Master en Biologie

Spécialité : Immunologie et maladies infectieuses

Thèmes :

Etude épidémiologique et histopathologique des pathologies gastriques dues à *Helicobacter pylori*

Présentée par :

- **SADOUDI BOCHRA**
- **KELLIL AMNA**

Devant le jury composé de :

Mme. ZERGOUG .A	M.C.B	UNIV.médéa	**Promotrice**
Mr. KHAMES.M	M.C.A	UNIV.médéa	**Examinateur**
Mme. ZEGHLOUL .N	M.A.A	UNIV.médéa	**Examinatrice**

2021-2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

وَلَئِنِ اتَّبَعْتَ أَهْوَاءَهُمْ مِنْ بَعْدِ مَا جَاءَكَ مِنَ الْعِلْمِ إِنَّكَ إِذًا لَمِنَ الظَّالِمِينَ" (١٤٥ البقرة)

قَالَ إِنَّ اللَّهَ اصْطَفَاهُ عَلَيْكُمْ وَزَادَهُ بَسْطَةً فِي الْعِلْمِ وَالْجِسْمِ" (٢٤٧ البقرة)

وَلَقَدْ آتَيْنَا دَاوُودَ وَسُلَيْمَانَ عِلْمًا ۖ وَقَالَا الْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي فَضَّلَنَا عَلَىٰ كَثِيرٍ مِّنْ عِبَادِهِ الْمُؤْمِنِينَ (النمل 15)

صدق الله العظيم

Remerciements

Un mémoire de fin d'étude est rarement le fruit d'un parcours en solo, mais bel et bien le résultat d'une multitude de rencontres, de volontés encouragées et encourageantes, d'efforts communs, de réflexions, de soutiens, d'interrogations, de réponses partagées. Ce travail n'a pas échappé à cette règle. Avant tous, nous remercions Dieu le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme, Tout Ce que j'ai, c'est par votre grâce que je l'ai reçu.

A ce titre nous voudrions remercier l'ensemble des personnes qui de près ou de loin ont permis l'avancée et l'aboutissement de ce travail mais également nos épanouissements personnels. Nos plus sincères remerciements s'adressent tout d'abord à notre promotrice Mme ***Zergoug.A*** *d'avoir accepté de nous encadrer, pour la confiance qu'elle nous accordé, pour son soutien, ses critiques constructives qui ont permis d'évoluer dans notre vision de la recherche scientifique. Merci également pour votre encadrement, votre disponibilité et votre gentillesse.*

Je remercie les membres de jury pour avoir consacrer du temps à la lecture de ce manuscrit. Merci à ***Mme Zeghloul N, Monsieur Khames M****, De nous avoir fait l'honneur de rapporter ce travail et d'y avoir porté un regard critique.*

A l'ensemble du laboratoire d'Anapath de l'EPH de Médéa, merci de nous avoir accompagnée pour notre premier pas dans la recherche. Merci pour votre disponibilité et votre bonne humeur. J'adresse toute ma reconnaissance et mes remerciements à l'ensemble des personnes qui ont

contribué à la réalisation de ce travail et surtout Dr Brahimi, Sans vous tous, ce travail n'aurait pas été le même et n'aurait pas été aussi agréable! Merci également pour les moments de détente partagés ensemble.

Je dédie ce modeste travail…

Toute ma gratitude, mon amour et ma reconnaissance ***à mes parents****, le rayon de soleil auquel je m'accroche tous les jours que Dieu les protège et leur accorde une langue vie.*

A l'homme de ma vie*, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifie pour ma réussite, que dieu te garde, Aujourd'hui plus que jamais, j'apprécie la valeur de tes efforts, le caractère précieux de tes conseils. Papa tu resteras pour moi un exemple ; mieux je dirai que tout enfant souhaitera t'avoir comme père. Recevez ici Papa toute ma reconnaissance et tout mon respect, je t'aime.*

A la lumière de mes jours*, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur, A la plus douce et la plus merveilleuse de toutes les mamans, à toi maman que j'adore… Ma Mère ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions. Maman je te dois tout dans cette vie, trouve ici tout l'amour et l'admiration que j'ai pour toi. Tu as été et tu seras toujours un exemple à suivre pour tes qualités humaines, ta persévérance et ton perfectionnisme. J'espère réaliser en ce jour un de vos rêves, et être digne, toute ma vie personnelle et professionnelle, de votre*

éducation et de votre confiance. Puisse Dieu te donner bonne santé et longue vie afin que je puisse à mon tour te combler sans jamais te décevoir

***A ma sœur et mes frères**, Il se dit qu'on ne choisit pas sa famille, mais je vous assure que si je ne vous ai pas eu comme frères, je vous aurai cherchés car ma vie n'aurait aucun sens sans vous et serait vide. Je ne vous échangerai contre rien au monde, vous faites partie de mon cœur. Merci pour tout ce que vous avez fait pour moi, vous étiez toujours à mes côtés dans le meilleur et dans le pire. Je vous aime !*

***A Ma grande sœur**, L'amour que je te porte est sans égal Puisse l'affection et la fraternité nous unissent à jamais. Puissions-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie et fidèles à l'éducation que nos chers parents ont sue nous inculquer. Tous mes vœux de réussite et de bonheur !*

***A mes frères Abd EL Mounaim, Abd EL Basset et Ahmed Anes** Rien n'est plus beau dans la vie que d'avoir des frères comme vous. Je ne saurais exprimer l'attachement et l'affection que j'ai pour vous. Puisse dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus chers Je vous aime !*

A mes chers grands-parents *: Vos prières ont été pour moi d'un grand soutien dans mon long parcours. Que ALLAH vous bénisse et vous protège.*

A toute ma famille Kellil

A mon âme-sœur Sihem, *Nous sommes restées amies dans les hauts et les bas de nos vies, je veux que vous sachiez combien je chéris notre amitié, Tu es surtout la personne avec qui je peux parler de tout et de rien, la personne qui m'écoute et ne me juge pas. Tu es une si belle âme, une très bonne personne et notre amitié fait partie des choses que je ne veux jamais voir changer. Je suis vraiment chanceuse de vous avoir à mes côtés. Ce qu'il y a de plus beau en notre amitié, c'est qu'il n'y a pas de dette à rembourser.si c'était le cas, je serais en déficit ! merci pour votre présence et votre aide au quotidien. Vous savez toujours me faire rire même aux moments les plus difficiles. Merci d'avoir toujours cru en moi. Merci pour cette chaleur humaine qui me redonne toujours confiance en moi. Je t'aime !*

A le marie de ma sœur Amir Bensaada*, Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour. Merci pour vos encouragements. Tu es la personne sur qui je peux toujours compter.*

***A ma deuxième famille**, Fodil et Bensaada je vous aime !*

A tous mes amies et camarades de promotion et surtout à mon binôme Sadoudi Bochra et sa famille, A Roumili maroua, en souvenir des merveilleux moments passés ensemble dans une atmosphère de joie et d'entente sympathique. A tous ceux qui ont contribué de prés ou de loin à la réalisation de ce travail

***A toutes mes chères amies intimes** et mes bijoux rares Wided, Imen, Fatima, Sirine, Youssra, Malak, Khouloud et Douaa.*

Amna

Je dédie ce modeste travail à :

A mes très chers parents

Aucune dédicace, aucun mot ne pourrait exprimer à leur juste valeur la gratitude et l'amour que je vous port. je met en vos main le fruit de lange années d'études de long mois de distance de votre amour de votre tendresse de long mois de apprentissage. Loin de vous votre soutien et votre encouragement m'ont toujours donné la force pour préserve et pour prospérer dans la vie.

Chaque ligne de cette mémoire vous exprime la reconnaissance, le respect, l'estime merci d'être la a mes coté merci d'être mes parents .

***A mes frères et sœurs** (HOCINE ,BACHIR MAHDJOUB, SID ALI , F.ZOHRA, AHLEM)sans oublie leur femme et leur maries , qui n'ont jamais cessés de m'encourager dans la poursuite de mes études en m'apportant soutien moral et financier.*

***A tous mes neveux et mes nièces** (la liste est longue que dieu vous guide aux bons chemins).*

***A mon marie** , mon soutien moral et source de joie et de bonheur.*

***A toutes mes amies** HANANE, AMIRA, FETHAZHER, SAIDA, FATIMA. Maroua et mes amis de la promotion immunologie .A la copine de mon chemins et mon binôme AMNA et sa familles.*

A ceux qui ma plume à oubliés .....

BOCHRA

Abréviation

AG : Atrophie gastrique

ADK: Adénocarinome

BabA : Blood group antigen-binding Adhesin

Cag : Cytotoxin-associated antigen

CLR : C-Type lectin receptor

CXCL : Chemokine (C-X-C motif) ligand

DupA : Duodenal Ulcer promoting gene

DAMP : Damage associated molecular patterns

GC : Gastrite chronique

HE : Hématoxyline – éosine

HopQ : Helicobacter outer membrane proteins

HP : Helicobacter pylori

IPP : Proton pump inhibitor

IHC : Immunohistochimie

IL : Interleukine

MALT : Mucosa associated lymphoid tissue

MI : Métaplasie intestinale

NLR : NOD like receptor

NOD : Nucleotide binding and oligomerization domain

OipA : Outer inflammatory protein A

PAMPS : Pathogen associated molecular patterns

PRR : Pattern recognition receptor

SabA : Sialic acid binding Adhesin

TLR : Toll like receptor

UGD : Ulcère gastro-dudonale

VacA : Cytotoxine vacuolisante

Liste des figures

Figure 01 : système digestif

Figure02 : structure de l'estomac

Figure 03 Représentation schématique de la génération des différents types cellulaires à partir des cellules souches dans les glandes gastriques antrale et fundique. (hoffmann, 2008)

Figure 04 : Composition cellulaire de l'épithélium gastrique**(Marieb ; 2008)**

Figure 05 : Pathologies gastro-intestinales induites par l'infection à *H. pylori*. **(Chatelain, Attencourt, et Flejou2014)**

Figure 06 : représente la gastrite chronique différente stade (Richard **2019**)

Figure 07 : représentation Histologique d'une métaplasie intestinal complète (A) d'une dysplasie gastrique (B) d'une adénocarcinome gastrique intestinal glandulaire (c) d'un adénocarcinomes gastrique diffus **(Barros *et al.*, 2012).**

Figure 08 : Représentation schématique d'une glande gastrique normale et d'une glande présentant une métaplasie intestinale. **(Konturek *et al.*, 2006)**

Figure09 : Représentation schématique de la génération des différents typescellulaires à partir des cellules souches (***hoffmann, 2008)***

Figure 10 : Modèle de la génération du cancer épithélial gastrique par les cellules souches (Houghton et al., 2005)

Figure 11: schéma représente évolution du processus métaplasique induit par l'infection a *hp* vers le développement de L'ADK gastrique (hoffmann, 2008)

Figure 12: *Helicobacter pylori (Vidhya, 2019).*

Figure13 : Epidémiologie de l'infection à *HP* dans le monde (Sarhin ,2018).

Figure 14 : Schéma représente les propriétés de la cytotoxine-vacuolisante vacA (Chaput C,2006)

Figure 15 : automate de circulation

Figure 16 : Appareil a inclusion

Figure 17 : Obtention des moules paraffinés

Figure 18 : Refroidissement des pièces et obtention des blocs solides de paraffine

Figure 19 : Microtome

Figure 20 : Étalement des coupes sur la lame

Figure 21 : Automate de la coloration

Figure 22 : Montage des lames

Figure 23 : Classification histologique selon le système de Sydney (zine charef amir 2007)

Figure 24 : Culture de *l'H.pylori* sur gélose au sang (Daoud et al. 2017)

Figure 25 : Prélèvement des selles

Figure 26 : Répartition selon la prévalence de l'infection

Figure 27 : Représentation graphique de répartition des patients infectées par *Helicobacter pylori* par des années

Figure 28 : Fréquence annuelle des patients présentant différentes pathologie gastrique associes à *H.pylori*

Figure 29 : Répartition en fonction du sexe des différentes pathologies gastriques

Figure 30 : Répartition selon l'âge des différentes pathologie gastriques

Figure 31 : Répartition graphique selon le type de pathologies

Figure 32 : Répartition de pathologie gastrique associé à *HP* selon leur localisation

Figure 33 : Évaluation de la gastrite à *H. pylori* selon la classification de Sidney (Delchier 2008)

Figure 34 : Représentation graphique de l'évaluation des paramètres histologique des gastrite dans le system Sydney

Figure 35 : Représentation graphique de la présence *d'H.pylori* et leur pourcentage

Figure 36 : coupe histologique du région fundique avec une métaplasie intestinale par microscope (*20)

Figure 37 : Représentation graphique de l'évolution de la pathologie de biermer

Figure 38 : Reconnaissance des pathogènes par les TLRs (Peek et al., 2010).

Figure 39 : Réponse immune suite à l'infection par *H. pylori*

Figure 40 : Algorithme de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori*

Liste des tableaux :

Tableau 01 : Avantage et inconvénient de diagnostique.

Tableau 02 : répartition des patients infectés par *Helicobacter pylori* dès la période de (2017- 2022)

Tableau 03 : nombres annuelle des différentes pathologies gastriques associées à *H.pylori* .

Tableau 04 : des différents critères de classification des gastrites dans le système de Sydney (Slama et al. 2016)

Résumé

Helicobacter pylori, membre des Epsilon-protéobactéries, est une bactérie micro-aérophile Gram-négative qui colonisent des sites alternatifs du système digestif chez les animaux et les humains, a été isolée pour la première fois par Warren et Marshall en 1982 et a été associée peu après à de multiples pathologies gastroduodénales, telles que la dyspepsie, la gastrite, l'ulcère, le lymphome gastrique du MALT et l'adénocarcinome gastrique, la plupart des infections causées par *H. pylori* soient asymptomatiques, son pouvoir pathogène réside dans son aptitude et coloniser la muqueuse gastrique, et persister dans I 'estomac en échappant aux défenses immunes de l'hôte, et enfin, dans sa capacite et induire des lésions muqueuses. Parmi les facteurs de colonisation, les plus importants semblent être la production d'uréase, L'adhérence, la mobilité, la production de facteurs modifiant la sécrétion gastrique et la présence de systèmes de captation du fer .Les mécanismes de persistance comprennent la capacité d'échapper à la défense humorale et de s'opposer et à la phagocytose. Le diagnostic de *H. pylori* peut être réalisé par des méthodes invasives où des biopsies sont obtenues : culture, examen histologique, PCR ou test rapide à l'uréase. Des méthodes non invasives ont été développées, notamment le test respiratoire à l'urée marquée, aussi le test antigénique fécal, ainsi que la détection d'anticorps dans le sérum. Comme un résumé complet de notre étude sur *H. pylori* , on aborde brièvement les caractéristiques microbiologiques de *H. pylori* et les réponses immunitaires de l'hote contre cette dernière , les tests diagnostiques utilisés dans les études épidémiologiques et l'association de *H. pylori* avec le cancer gastrique et d'autres maladies.

Mots clé : *Helicobacter pylori*, Gastrite chronique, Maladie infectieuse, Système immunitaire, Diagnostic

Abstract

Helicobacter pylori, a member of the Epsilon-proteobacteria, is a Gram-negative micro-aerophilic bacterium that colonises alternative sites in the digestive system of animals and humans, was first isolated by Warren and Marshall in 1982 and was soon after associated with multiple gastroduodenal diseases, such as dyspepsia, gastritis, ulceration, gastric MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma, most infections caused by *H. pylori* are asymptomatic, its pathogenicity lies in its ability to colonise the gastric mucosa and persist in the stomach, evading the host's immune defences, and finally, in its ability to induce mucosal damage. Among the factors of colonisation, the most important appear to be urease production, adherence, motility, production of gastric secretion modifying factors and the presence of iron uptake systems. Mechanisms of persistence include the ability to evade humoral defence and to oppose phagocytosis. The diagnosis of *H. pylori* can be made by invasive methods where biopsies are obtained: culture, histological examination, PCR or rapid urease test. Non-invasive methods have been developed, including the labelled urea breath test, also the faecal antigen test, as well as antibody detection in serum. As a comprehensive summary of our study on *H. pylori*, we briefly discuss the microbiological characteristics of *H. pylori* and the host immune responses against it, the diagnostic tests used in epidemiological studies and the association of *H. pylori* with gastric cancer and other diseases.

Key word : Helicobacter pylori , Chronic gastritis, Infectious diseases, Immune system , diagnosis .

ملخص

البكتيريا الحلزونية هي بكتيريا سالبة الجرام تستوطن مواقع مختلفة من الجهاز الهضمي عند الحيوانات والبشر تم عزلها لاول مرة من قبل وارن و مارشال في 1982 والتي ارتبطت بعد فترة وجيزة بعدة امراض في الجهاز الهضمي مثل عسر الهضم والتهاب المعدة والقرحة والورم الليمفاوي المعدي وسرطان المعدة الغدي ، ومعظم الالتهابات التي تسببها البكتيريا الحلزونية عديمة الاعراض ، تكمن مسبباتها في قدرتها على استعمار الغشاء المخاطي المعدي ، ويستمر في المعدة عن طريق الهروب من الدفاعات المناعية للمضيف ، وأخيرا ، في قدرتها على إحداث تلف في الغشاء المخاطي من بين العوامل الاستعمار واكثرها اهمية هي انتاج اليوريا الالتصاق الحركة و انتاج عوامل تغير الافرازات المعدية و ايضا وجود انظمة امتصاص الحديد . تشمل آليات الثبات القدرة على الهروب من الدفاع الخلطي ومقاومة البلعمة.

يمكن تشخيص الإصابة بالبكتيريا الحلزونية عن طريق الطرق الغازية ، حيث يتم أخذ الخزعات: الزرع ، الفحص النسيجي ، تفاعل البوليميراز المتسلسل أو اختبار اليورياز السريع.تم تطوير طرق غير جراحية ، بما في ذلك اختبار التنفس اليوريا المسمى ، وكذلك اختبار مستضد البراز ، وكذلك الكشف عن الأجسام المضادة في مصل الدم. كملخص شامل لدراستنا حول الحلزونية ، نناقش بإيجاز الخصائص الميكروبيولوجية للبكتيريا والاستجابات المناعية ضدها ، والاختبارات التشخيصية المستخدمة في الدراسات الوبائية ، وربطها بسرطان المعدة وأمراض أخرى.

:

كلمات مفتاحية

بكتيريا حلزونية ، التهاب المعدة المزمن ، امراض معدية، جهاز مناعي ، تشخيص

Sommaire

Liste des abréviations

liste des figures

Liste des tableaux

Résume

Introduction 1

Partie I : Revue bibliographique

Chapitre I : les pathologies gastriques dues à *Helicobactere pylori.*

Rappel sur le système digestif 4

L'Estomac 4

Anatomie 5

Histologie 7

Physiologie 10

Microbiote gastrique 10

Pathologies gastriques dues à *l'HP* 10

Gastrites 11

Ulcère gastro-duodénal 14

Cancer gastrique 17

Les adénocarcinomes 20

Cancer de MAL 22

Chapitre II : Helicobacter pylori 23

Géneralité 24

Historique 25

épidémiologie 26

Mode de transmission 26

Classification et taxonomie 27

La Virulence 27

Facteurs de colonisation 27

La mobilité 27

Uréase 27

Adhésion 27

Facteurs de persistance 28

Facteurs de pathogénicité 29

Le lipopolysaccharide (LPS) 29
Peptidoglycane 29
L'ilot de pathogénicité (Cag : Cytotoxin-associatedantigen) 29
Cytotoxinevacuolisante (VacA) 29
Chapitre III : Méthodologie et matériel 31
Étude épidémiologique et histopathologique des pathologies gastriques due à Helicobacter pylori…… ;; 31
Test anatomopathologique 32
La recherche du germe Helicobacter pylori 38
Les testes endoscopiques 38
Examen anatomo-pathologique 38
La culture bactérienne 40
L'amplification génique 41
Test rapide a l'uréase 42
Le test non invasif 43
Le test respiratoire à l'urée (UBT) 43
Test sérologique 44
La détection antigénique dans les selles 45
Avantage et inconvénient 47
Chapitre VI : résultats et discussion 50
1-Profil épidémiologique Prévalence de l'infection 50
Répartition des patientes selon le sexe 53
Répartition des patientes selon l'âge 54
Répartition des infections à Helicobacter pylori selon le type de gastrite et les éventuelles pathologies liées 55
Répartition selon le siège de prélèvement 57
Répartition selon la classification de Sydney 58
Répartition selon le pathologie auto –immune associées a HP 64
Anémie ferriprive 64
Carence en vitamine B12 65
La réponse immunitaire de l'hôte 65
DAMPs de l'épithélium gastrique induisant l'inflammation 68
Recrutement des neutrophiles et inflammation 68
L'immunité adaptative et l'inflammation 69

Mécanisme d’échappement de la bactérie 70
Traitement 73
Vaccination 75
Conclusion 76
Annexe
References

Introduction

Introduction

Les pathologies gastriques constituent un problème de santé publique par sa fréquence et sa gravité, qui représente encore de nos jours un sérieux problème de santé publique mondiale.

Certaines pathologies se déclenche par un agent pathogène ce qui provoque des lésions au sein de l'hôte. L'acquisition de l'infection se fait principalement dans l'enfance entraînant une gastrite chronique qui, si elle reste asymptomatique dans 90% des cas, évolue parfois vers une maladie ulcéreuse (10% des cas), voire un cancer gastrique (1%) à l'âge adulte (Mourad-Baars.,2010)

Les termes de gastrites aigüe et chronique sont souvent utilisés de façon inappropriée sur des arguments cliniques, en particulier la symptomatologie qui est habituellement peu spécifique.

Elle a une distribution cosmopolite et virtuellement toutes les populations semblent en être affectées.

En 1982, deux médecins - Barry Marshall et Robin Warren - ont découvert une bactérie qui pouvait vivre et se développer dans l'estomac. Le nom médical de ces bactéries est *Helicobacterpylori* (ou *H.pylori* en abrégé). Depuis sa découverte, *Helicobacter pylori* a été associé à des gastrites aiguës et chroniques et à des ulcères peptiques. *H. Pylori* joue un rôle étiologique majeur dans la gastrite. Il semble également être associé au cancer de l'estomac.(Jean-Dominique de Korwin 2016)

Il est maintenant clairement établi que la résistance de *H. pylori* à l'acidité gastrique et à toute colonisation de la muqueuse gastrique est due à des facteurs de virulence, principalement l'activité uréasique. *H. pylori* a récemment été reconnu pour son effet sur une variété de maladies gastro-duodénales (UGD) plus ou moins .(Kusters, van Vliet, et Kuipers 2006; J.-D. de Korwin 2006)

Ainsi, les études menées à ce jour ont fourni des informations sur la prévalence et les facteurs de risque de l'infection à *H. Pylori*. Quelques caractéristiques épidémiologiques de l'infection *à H. Pylori*. Cette infection est l'une des infections chroniques les plus courantes dans le monde, et sa prévalence varie selon les pays et le niveau de développement. Dans les pays en développement, le pourcentage se situe entre 80% et 95%. Dans les pays industrialisés, le pourcentage se situe entre 15% et 30%.

Le tabac la consommation des AINS ,le sel ainsi la vie collective constitues des facteurs de risque de transmission et de colonisation très important de *H. pylori*. (Hafidi et al. 2013)

Le diagnostic *d' Helicobacter pylori* repose sur de nombreuses techniques aux performances variées dont il faut bien connaître l'intérêt et les limites. Il se base sur des méthodes différentes : l'examen histologique, Les techniques non invasives: le test respiratoire à l'urée,

la recherche de l'antigène dans les selles et la sérologie,Les techniques de biologie moléculaire.(Hafidi et al. 2013)

Le traitement de l'infection *à H. pylori* a subi diverses modifications ces dernières années.

Au fil des ans, à mesure que les bactéries deviennent plus résistantes aux médicaments

Utilisés, principalement des antibiotiques et des inhibiteurs de la pompe à protons.(Robinson et Atherton 2021)

Par conséquent, face à des taux de réinfection assez élevés, les faibles taux d'éradication suggèrent que La complexité de l'infection à *Helicobacter pylori* est un problème de santé mondial majeur .(Heluwaert 2022)

Afin d'atteindre nos objectifs, nous avons procédé à :

- Connaitre l'épidémiologie de l'infection a *H. pylori* dans la wilaya de Médéa (mettre les années d'étude)
- Identifier les facteurs de risque de développement des pathologies en lien avec la gastrite a *H. pylori*
- Mettre en évidence le diagnostic et le traitement d'*Helicobacterpylori*.
- Connaitre les différentes réponses immunitaires de l'organisme au cours de l'infection par *H.pylori*

Chapitre I :

Les pathologies gastrique dues à *Helicobacter pylori*

I. Rappel sur le système digestif

Le système digestif ou gastro-intestinal est l'ensemble des organes qui participent à la digestion (transformation des aliments en nutriments et en énergie, leur assimilation et leur absorption dans la circulation sanguin et élimination des résidus qui n'ont pas digestives ou qui ne peuvent pas être absorbé). Les aliments, d'abord mâchés dans la bouche, passent ensuite dans différents organes du tube digestif. Ils sont réduits à chaque étape en des molécules de plus en plus petites, envoyées dans la circulation sanguine. Les organes de l'appareil digestif humain sont la cavité buccale, œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, anus .Le foie et le pancréas ne font pas partie du système digestif, mais ils jouent un rôle essentiel en apportant des sucs digestifs

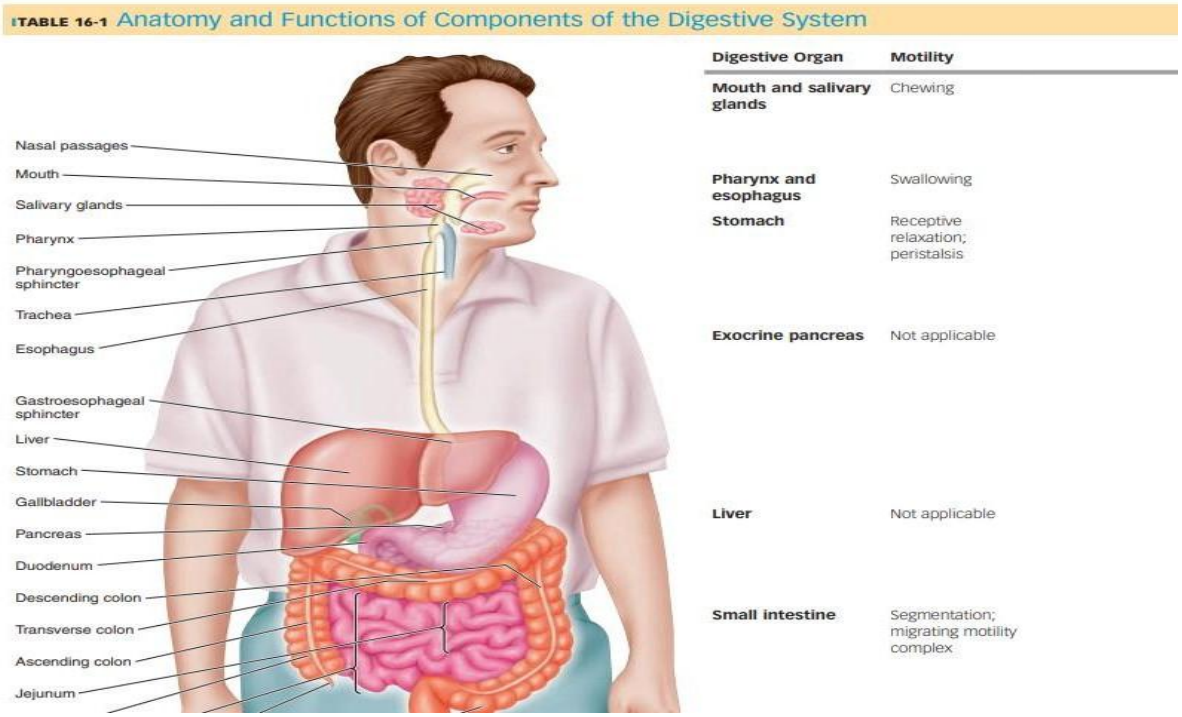


TABLE 16-1 Anatomy and Functions of Components of the Digestive System

Digestive Organ	Motility
Mouth and salivary glands	Chewing
Pharynx and esophagus	Swallowing
Stomach	Receptive relaxation; peristalsis
Exocrine pancreas	Not applicable
Liver	Not applicable
Small intestine	Segmentation; migrating motility complex

Figure 01 : Système digestif

II. L'Estomac

L'estomac fait partie de l'appareil digestif , est un organe musculaire en forme de J qui est situé dans la partie supérieure de l'abdomen.**,** sa taille varie d'une personne à l'autre (Age, sexe) et en plus en fonction des variétés des repas **,** c'est à son niveau que s'initie le processus de digestion .

Il est aussi le Ministre chargé de stocker la nourriture(Yi 2022), Donc c'est un véritable réservoir des aliments qui vont être modifiés mécaniquement et biologiquement .

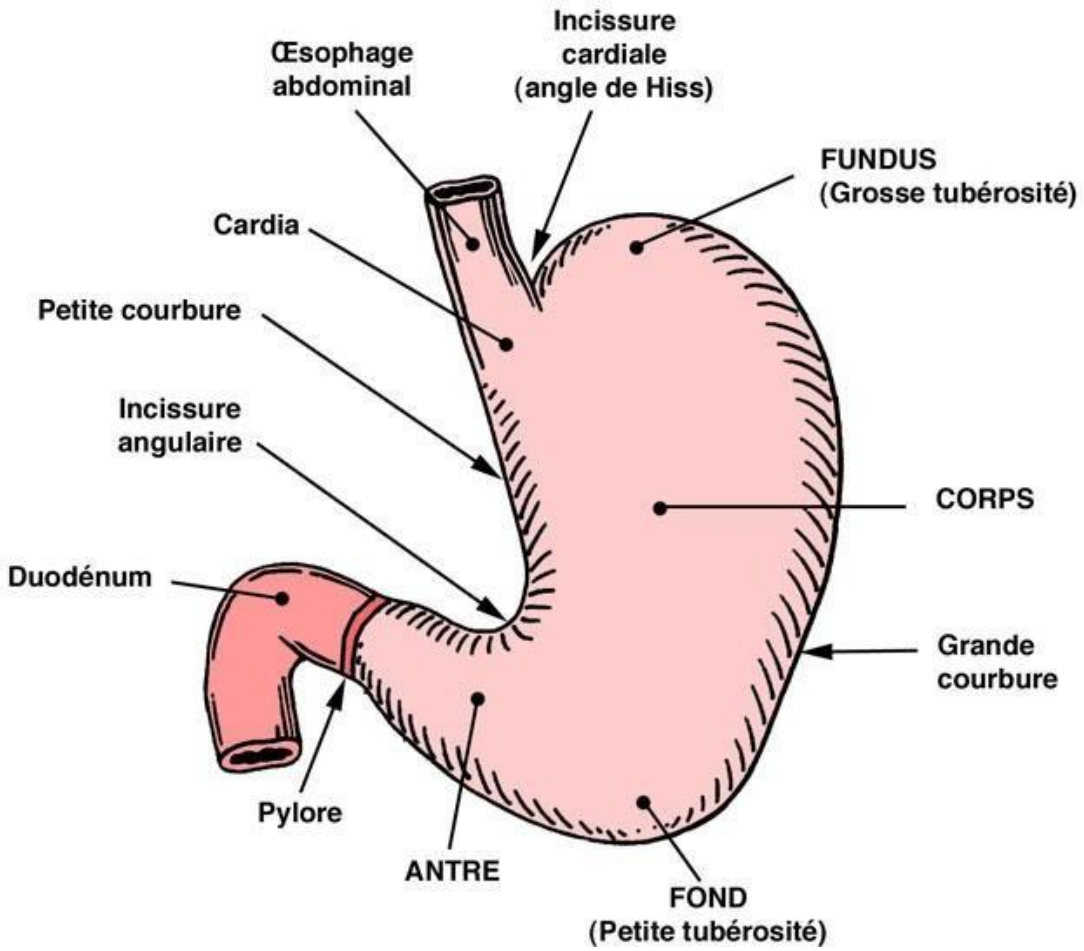


Figure 02 : Structure de l'estomac

1) Anatomie

L'estomac (ou gaster) est un segment dilatée du tube digestif **(Vandamme et *al.*,2010)**, situé dans la partie supérieure de la cavité abdominal faisant suite à l'œsophage par la jonction œsophage-gastrique, à gauche de la ligne médiane, en regard de l'épigastre, caché en partie par le foie et le diaphragme, à gauche de la rate, devant le pancréas et se termine par le pylore qui marque la jonction estomac et duodénum**(c'est donc un organe thoraco-abdominal).**

L'estomac est aussi entouré d'un grand nombre de ganglions lymphatiques**.**

L'estomac est très extensible, sa dimension varie avec la réplétion, à la naissance sa dimension est de 8cm de longueur 30 ml de capacité et chez l'adulte mesure en moyenne 25 cm de long,

1,5 à 2 litres de capacité. Il est lié à l'œsophage par le cardia et au duodénum par le pylore.

Morphologie

Configuration externe

Elle présente deux faces antérieures et postérieures, limitées par deux bords ou courbures :

- **La grande courbure à gauche** : elle s'étend de l'incisure cardiale jusqu'au pylore .Elle est divisée en trois segments **(Hammoudi ,2014)** :

I. **Le fundus** : appelé aussi la grosse tubérosité, orifice supérieur en forme de dôme au-dessus du cardia. Il assure la production de la majorité des sécrétions gastriques et le stockage temporaire des aliments à ce niveau; Il contient de l'air.

II. **Le corps de l'estomac** : est une région entre le fundus et l'antre, la zone principale de l'organe qui s'étend de l'orifice du cardia au niveau de l'encoche angulaire, c'est la plus grande partie de l'estomac **(Mahadevan, 2014)**, c'est à ce niveau qu'a lieu de la décomposition des aliments.

III. **L'antre pylorique** : c'est l'extrémité inférieure de l'estomac, forme un entonnoir dont la paroi fortement musclée présente de nombreux plissements. Il correspond à la partie horizontale du J gastrique. elle se termine par le pylore. Zone rétrécie, qui produit l'hormone gastrine qui est responsable de la phase hormonale de la sécrétion d'acide gastrique **(Mahadevan, 2014),** aussi c'est un lieu de brassage du bol alimentaire (le chyme), en attendant qu'ils soient déversés dans l'intestin.

L'antre communique avec le duodénum (haut de l'intestin grêle) par un orifice fermé par un muscle circulaire, le sphincter pylorique. L'orifice ne s'ouvre que pour laisser passer une giclée d'aliments liquéfiés sous forme de chyme.

- **La petite courbure à droite** : elle s'étend du cardia à la jonction duodéno-pylorique, elle présente deux segments :

1. Segment Verticale Le cardia est la zone dans la partie supérieure de l'estomac, près de l'œsophage. C'est par l'orifice du cardia que la nourriture arrive dans l'estomac. A son niveau se trouve le muscle sphincter cardial qui empêche le reflux gastrique vers l'œsophage.

2. Segment Horizontale

Le pylore est un épais anneau de muscle gastrique circulaire.

C'est un orifice inferieur par lequel les substances alimentaires passent dans l'intestin, après avoir subi des altérations .Il constitue l'extrémité de l'estomac, se divise en deux : un antre et un canal

pylorique. La partie pylorique est située plus bas et à droite du plan médian .Elle est placée entre le foie d'une part et le pancréas et le colon, d'autre part (Sherwood, 2015).

Configuration interne

La surface muqueuse de la cavité gastrique est rouge, présente de nombreux plis longitudinaux. Certains sont très prononcés sur la petite courbure, d'autre forment des replis valvaires.

La muqueuse gastrique présente deux zones de sécrétion :

-Une zone de sécrétion acide, correspondant à la partie verticale (Fundus, Corps)

-Une zone de sécrétion alcaline, correspondant à la partie horizontale (Antre). (**Hammoudi, 2014)**

Vascularisation L'estomac est vascularisé directement ou indirectement par le tronc cœliaque. Cette vascularisation de l'estomac est très dense ainsi que le système lymphatique qui double le système artérioveineux. Cela explique la grande fréquence de l'envahissement ganglionnaire constaté lors de l'examen histologique des fragments ganglionnaires.

2) Histologie

La paroi de l'estomac est constituée de quatre grandes couches de tissu : La muqueuse, La sous muqueuse, La musculeuse, La séreuse.

- **La muqueuse** d'épaisseur environ (400 à 1500 micron) ,constitue d'un épithélium prismatique simple , uni stratifié formé par des cellules cylindriques et polarisés qui s'invaginent pour former des cryptes gastrique ou on trouvera les glandes gastriques (profonds et tubulaires ; la sécrétions de mucus , enzyme) et cellules lymphoïdes , une couche sous-jacente de tissu conjonctif aréolaire et vaisseau sanguin et lymphatique appelée chorion ; et une couche mince de tissu musculaire lisse, la muscularis mucosae .

Sur le plan histologique, l'estomac se subdivise en 3 régions fundique, pylorique, cardia par l'endos vers le bas.

- **Régions fundique** On distingue 04 types de cellules :

- **Les cellules à mucus (ou mucocytes)** cellule petite et cubique qui on retrouve souvent engagée dans le cycle cellulaires ces cellules secrète le mucus.
- **Les cellules parétiales** volumineuse sans cytoplasme et acide riche en mitochondrie Produisent du HCl qui est nécessaire à l'activation du pepsinogène, ainsi qu'à la dégradation de quelques aliments et au développement limité de plusieurs micro-organismes. Autre sécrétion très importante : le facteur intrinsèque, qui joue un rôle important dans l'absorption de la vitamine B_{12} **(MariebetHoehn, 2010).**

- **Les cellules Principales** sont nombreuses cylindrique Se trouvent souvent dans les zones basales des glandes gastriques avec cytoplasme basophile, productrices d'enzymes, principalement le pepsinogène et des lipases. **(Marieb et Hoehn,2010)**.

- **Les cellules endocrines** peu nombreuses, pyramidales d'une polarité inversé, le pole apical n'atteint pas la lumière des glandes avec sécrétion des substances chimiques dans la lamina propria : des hormones (sérotonine), gastrines, histamine ; qui régulent les processus de la digestion.

Les cellules régénératrices (les cellules souches) : les cellules régénératrices sont impliquées dans les processus de réparations tissulaires, de régénérations et auto-renouvellements de l'épithélium gastrique.

Régions pylorique représente 15 % du total des glandes de l'estomac, sont contournées, d'une lumière large en distingue 02 types de cellules :

- Cellules mucoïde.
- Cellules endocrines.

Régions cardial représente 5 % du total du glandes de l'estomac ; où on retrouve les glandes les plus petites et moins nombreuse.

➢ **La sous muqueuse, est** une couche du tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins, des fibres nerveuses et des vaisseaux lymphatiques

➢ **La musculeuse** se compose de cellules musculaires lisses; elles ont des fibres circulaires interne et une couche externe de fibres longitudinales**.**

➢ **La séreuse** il se compose de plusieurs couches de tissu conjonctif lâche en continuité avec le péritoine qui recouvre toute la paroi externe de l'estomac.

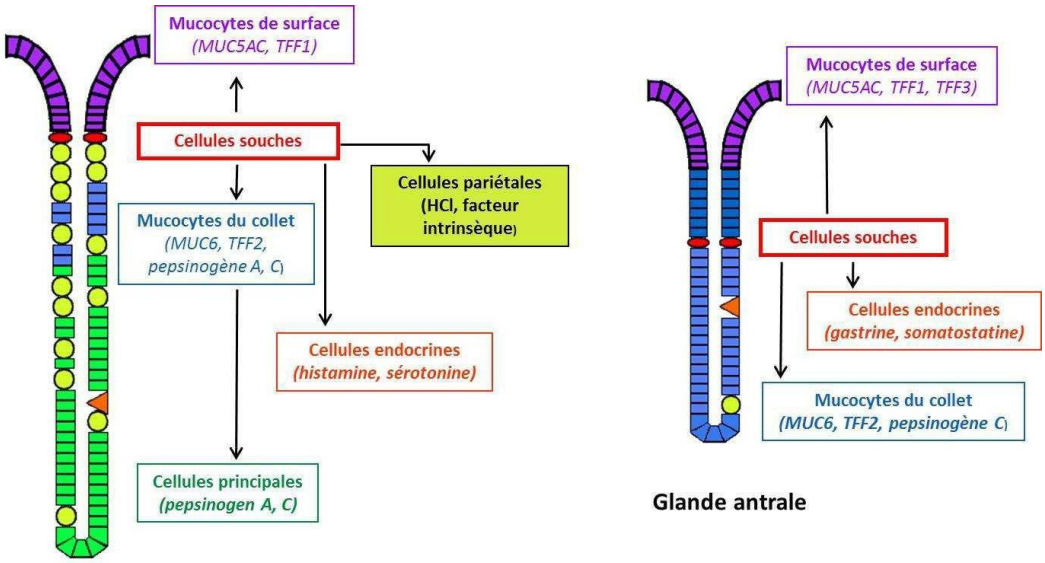


Figure 03 : Représentation schématique de la génération des différents types Cellulaires à partir des cellules souches dans les glandes gastriques antrale et Fundique *(modifiée d'après* ***(hoffmann, 2008)***

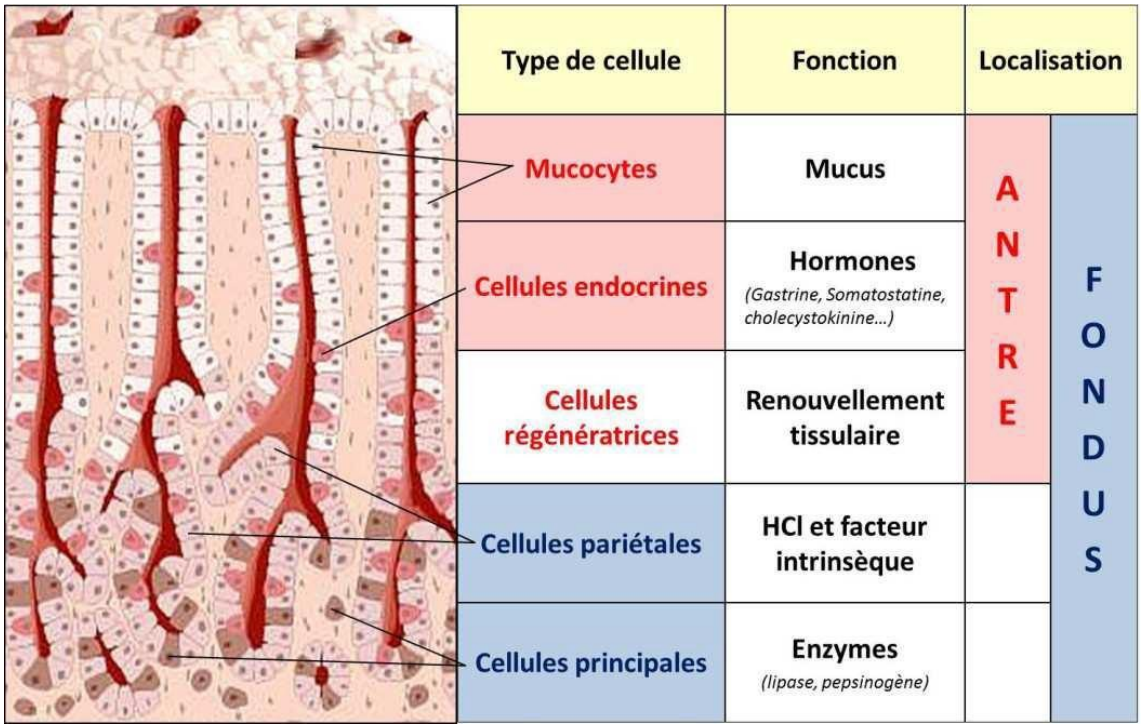


Figure 04 : Composition cellulaire de l'épithélium gastrique **(Marieb ; 2008)**

3) Physiologie de l'estomac

Le rôle le plus important de l'estomac est de stocker les aliments ingérés jusqu'à ce qu'ils soient expulsés vers l'intestin grêle à un rythme approprié pour assurer la digestion et l'absorption dans des conditions optimales. **(Sherwood, 2015).**

L'estomac participe à la digestion qui consiste à la transformation des aliments en nutriments (chyme). Ces nutriments pourront être ensuite absorbés dans le sang et la lymphe et être utilisés comme source d'énergie pour les cellules du corps. L'estomac assure à la fois sur les aliments :

Une action mécanique (en se contractant), le brassage du bol alimentaire, sa progression et son passage dans le duodénum ; une action chimique, en sécrétant des sucs gastriques qui décomposent les aliments afin de les rendre accessibles à l'absorption. **(Lilly. 2021)**

4) Microbiote gastrique

Le corps humain est l'hôte d'une population microbienne**(le tube digestif abrite pas moins de 10^{13} micro-organismes)** très complexe qui contribue au maintien de la santé**.(Bernard Grunberg 2021(** L'estomac est effectivement la première étape de digestion , mais aussi une première ligne de défense contre des souches pathogènes externes ,c'est un organe à un milieu stérile ,inhospitalier pour les bactéries .D'ailleurs ,le reflux d'acide biliaire dans l'estomac ainsi l'épaisseur de mucus, pourrait empêcher la colonisation bactérienne . *l'Helicobacter pylori* (endommage la mucus gastrique), ***Streptococcus ,Neisseria ,Lactobacillus ,Veillonella*** ; La présence de ces bactéries n'est pas surprenante, car l'estomac est exposé à un apport de bactéries d'une part du duodénum et d'autre part de la cavité buccale par reflux (**Nardone et *al.*, 2015).**Parmi les facteurs influençant la composition du macrobiotes gastrique :les habitudes alimentaire, utilisation des médicaments ,l'inflammation du la muqueuse et la contamination par *l'Helicobacter pylori.*

III. Pathologies gastriques dues à l'HP

Les études épidémiologiques des affections de l'estomac mettent en avant plusieurs pathologies d'impacts variés. En revanche, les maladies inflammatoires gastriques sont des pathologies à caractère plus virulent et peuvent évoluer vers un cancer de l'estomac qui sont dues à une bactérie c'est *l'Helicobacter pylori* ; Le seul habitat de *Helicobacter pylori* est la muqueuse gastriquede l'homme, qui pourrait être la responsable de la plupart des pathologie gastrique **(Bouyssou 2014).** l'association de l'expression de la bactérie résulte de l'interaction entre les facteurs de l'hôte, de la bactérie et de l'environnement qui entraine une cascade de phénomènes inflammatoires (gastrite

aigue et chronique ,ulcère gastro-duodénum ,métaplasie , dysplasie, cancer , lymphome de MALT).

A) Gastrites

Le terme gastrite fait référence à l'examen histologique d'échantillons de biopsie gastrique, correspondent en anatomie pathologie à des lésions inflammatoires. Les gastrites sont habituellement classées en gastrites aiguës ou chroniques, **(Chatelain et al., 2014)** en fonction de leurs étiologies et leur potentiel évolutif. L'infection par H. pylori provoque une infiltration massive de polynucléaires neutrophiles dans la muqueuse gastrique ainsi La phagocytose des bactéries provoque une libération de substances toxiques induisant des lésions et la diminution de la hauteur des glandes gastrique **(Graham et al., 2004)**. La persistance de la bactérie et de l'inflammation conduisent au passage de la gastrite aigue à la gastrite chronique **(Kusters et al., 2006).**

Gastrite aigue Agression aigue et brutale chimiques ou réactionnelles dues différents agents: stress, alcool, anti inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le reflux biliaire et principalement dues à l'infection par *Helicobacter pylori* qui fait suite à la contamination orale par le **germe**. La phase aiguë de la colonisation par H. pylori associée à des symptômes dyspeptiques transitoires, tels que la plénitude, les nausées et les vomissements, et à une inflammation considérable de la muqueuse gastrique proximale et distale de l'estomac, ou pan-gastrite. Cette phase est souvent associée à une hypochlorhydrie, qui peut durer des mois. **(Kusters et al., 2006).**

Gastrite chronique atrophiques

Il s'agit de gastrites chroniques accompagnées d'une atrophie glandulaire (légère, modérée, sévère),Plusieurs classifications ont été proposées, la classification de Strickland et MacKay distingue les gastrites chroniques de types A et B en fonction de leur topographie **.(Slama et al. 2016).** Ce produite dans environ la moitié de la population infecté par *H.pylori* qui dépend de la sécrétion d'acide. La gastrite atrophique une inflammation de la paroi interne de l'estomac associe à une perte des glandes présentes sur la couche superficielle, et est le plus souvent irréversible. Les zones de perte de glande et de métaplasie intestinale s'étendent avec le temps de manière multifocale, et bien qu'elles ne donnent pas symptômes spécifiques, elles augmentent le risque de cancer gastrique de 5 à 90 fois**. (Kusters et al.,2006)**

Gastrite auto-immune « type A »

Il s'agit d'une maladie auto-immune caractérisée par la destruction de la muqueuse gastrique, surtout fundique (s'accompagne d'une achlorhydrie) , par un processus d'auto-immunité à médiation principalement cellulaire, et la présence de divers anticorps (AC), notamment au niveau plasmatique et des sécrétions gastriques : AC anti-facteur intrinsèque (FI) et AC anti-cellules pariétales gastriques qui supprime la production de facteur intrinsèque indispensable à l'absorption de vitamine B12**(Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie et al. 2019).**Se développent selon un processus séquentiel allant de l'hyperplasie simple à l'hyperplasie linéaire, micronodulaire, adénomatoïde à la dysplasie et aboutissant à la tumeur infiltrante.**(Hergli et al. 2012)**

- Une filiation entre gastrite atrophique induite par H. pylori et la maladie de Biermer ne peut manquer d'être évoquée, H. pylori, que l'on croyait incapable de survivre en dehors d'un environnement acide, n'avait pas été décrit en association à la maladie de Biermer, Aujourd'hui, cette distinction n'est plus aussi correcte grâce aux plusieurs études qui ont décrit que la présence de *H. pylori* dans le mucus de 40 à 60% des malades ayant une maladie de Biermer authentique. Ils ont montré un lien entre la carence en vitamine B12 et la positivité de la sérologie *H. pylori*. Les malades infectés ayant une gastrite à prédominance antrale ont montré sur plusieurs années une progression vers une atrophie sévère du fundus, qui s'accompagnait d'une disparition de la bactérie, de la détection d'auto-anticorps anti cellules pariétales et d'une disparition de la gastrite dans l'antre. L'ensemble de ces signes faisait porter le diagnostic de maladie de Biermer. Cette découverte a été possible grâce à l'amélioration des techniques de culture.

Sans affirmer que l'infection par *H. pylori* serait toujours responsable du développement de la gastrite auto immune , il est fort probable que la bactérie pourrait causer une carence en vitamine B12 et, à l'extrême, une véritable maladie de Biermer.**(Lamarque,2002)**

Gastrite chronique à Helicobacter pylori 'gastrite type B'

L'inflammation chronique induite par *H. pylori* peut finalement conduire à la perte de l'architecture normale de la muqueuse gastrique, avec la destruction glandes gastriques et leur remplacement par une fibrose et un épithélium de type intestinal (la métaplasie intestinales). (Bouyssou 2014) d'ailleurs la **GC** repose sur La présence d'une infection à *Helicobacter pylori* qui se manifeste à la surface de la muqueuse par l'afflux de neutrophiles au niveau épithélial **(**infiltrat inflammatoire**)** et la réponse chorionique sous la forme d'un nombre accru de lympho-plasmocytes. Dans ce stade-là,

il existe une corrélation étroite entre le niveau de sécrétion acide et la distribution de la gastrite Cette corrélation résulte des effets contraires de l'acide sur la croissance bactérienne et la développement du complication de maladie vers l'ulcère ou le cancer**(Kusters et al.,2006).**

L'atrophie qui précède l'apparition des lésions dysplasiques est diffuse, car elle s'étend sur l'antre et le fundus et s'accompagne d'une hypochlorhydrie.

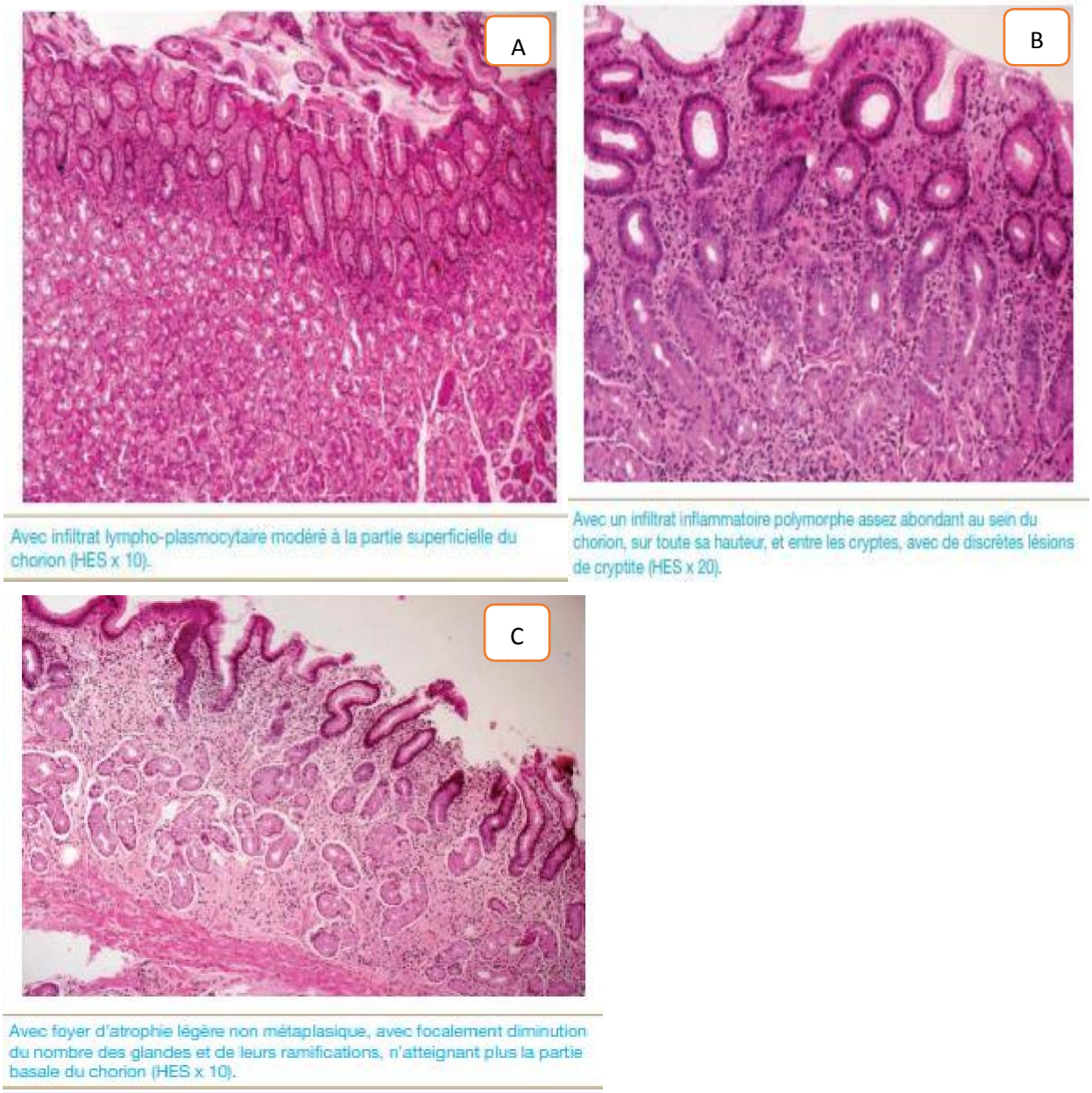


Figure 05 (A , B, C) : Gastrite chronique au différente stades **(Chatelain, Attencourt, et Flejou 2014)**

B) Ulcère gastro-duodénal

La principale atteinte non tumorale de l'estomac et du duodénum**,** est une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire.

- Sur le plan anatomopathologique, l'UGD se traduit par l'interruption de la muqueuse, la sous-muqueuse et de la musculeuse associé à des lésions vasculaires et à une hypertrophie nerveuse. **(Labayle et al., 2001; Calop et al.,2008).**
- Sur le plan physiologique, les ulcères gastroduodénaux survient quand il y a un déséquilibre entre les facteurs de protection de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux, cytoprotection) et les facteurs d'agression chlorhydropeptique de l'estomac. Or un déséquilibre de cette balance envers l'un des plateaux, augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique, pourrait être responsable de l'apparition des ulcères (**Gimenez et al., 2000; Sherwood, 2006; Calop et al., 2008).** Il peut survenir des complications incluant des hémorragies, nécroses vasculaires, perforations, avec une douleur chronique abdominales récurrentes **(Oberdiac et Mineur, 2010).** Le degré d'atrophie qui en résulte explique le lien entre l'ulcère gastrique et le cancer gastrique développé à partir de la gastrite atrophique **(Lai and Sung, 2007).**

- L'ulcère duodénal localisé au niveau du bulbe duodénal résulte d'une hyperchlorhydrie résulterait d'une hypersécrétion acide induite par la gastrite antrale prédominante et du développement d'une métaplasie gastrique duodénale. ayant comme conséquence le développement d'une duodénite chronique et la diminution de la résistance de la muqueuse duodénal à l'acidité (**McColl et al., 2000**.**dekorwin2006**.,).

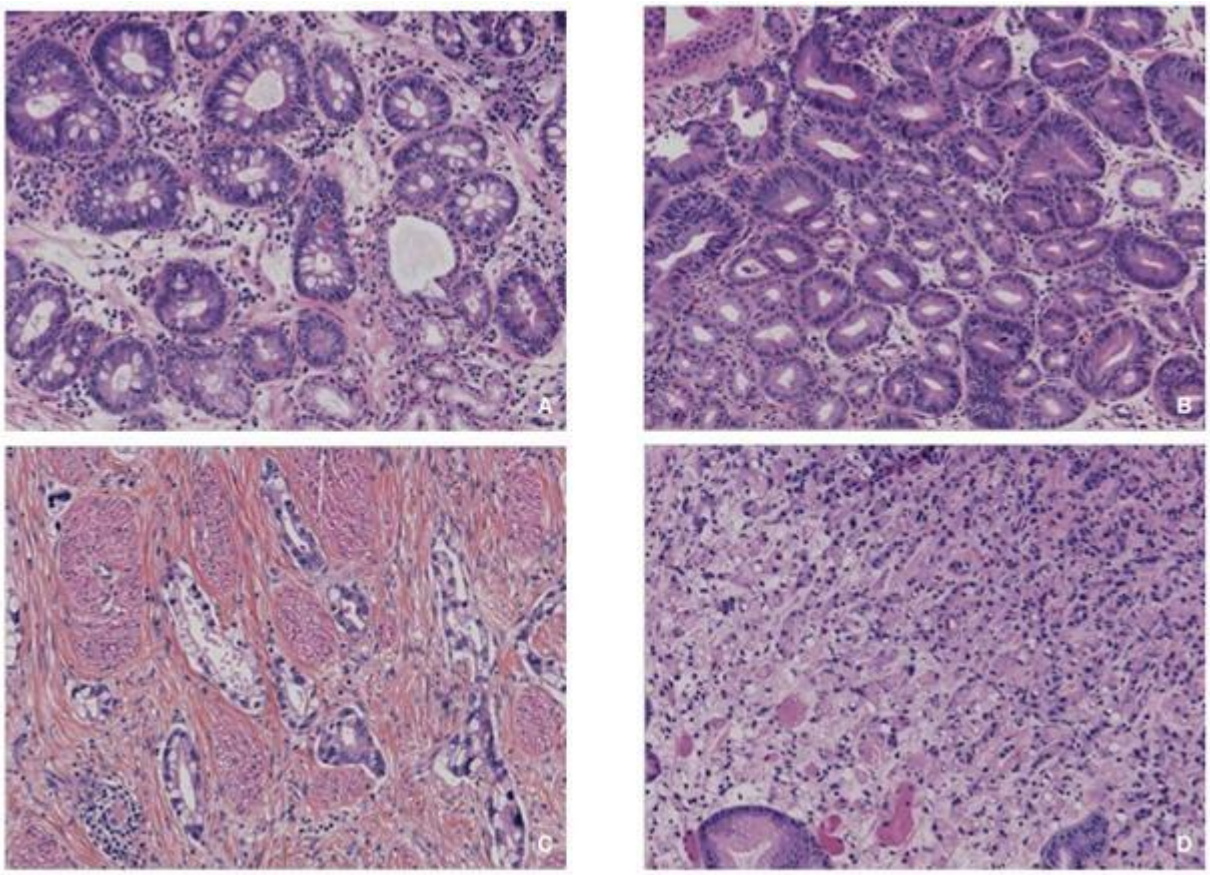


Figure 06 : Représentation Histologique d'une métaplasie intestinal complète (A) d'une dysplasie gastrique (B) d'une adénocarcinome gastrique intestinal glandulaire (c) d'un adénocarcinomes gastrique diffus (grossissement optique *20 CHU de Rouane. (Richard **2019**)

C) La métaplasie

Deux types de métaplasie qui sont observées au niveau de l'estomac (métaplasie intestinal et métaplasie pylorique) ,ces dernières sont les résultats de la gastrite chronique .(**owen1986**)

La métaplasie pylorique est le remplacement des cellules spécialisées à la sécrétion d'acide et enzymes de glandes fundique par les cellules sécrétion de mucus qui sont présent de façon normal dans le mucus pylorique. (**owen1986**)

La métaplasie intestinale, il s'agit d'un état stable marqué par la transition (transformation) morphologique et fonctionnelle de l'épithélium cubique gastrique à l'épithélium intestinal, avec apparition de cellules caliciformes. Elle est. de 2 types: **complete et incomplete**

- L'association fréquente de métaplasie intestinale au cancer de l'estomac a fait évoquer son possible caractère précancéreux **(ENNEDDAM 2008)**,(c-à-d considéré comme une lésion précancéreuse du cancer gastrique). Certains facteurs aggravent le risque de développer la

métaplasie intestinale(le tabagisme, le stress et de la forte consommation des graisses surtout animales).

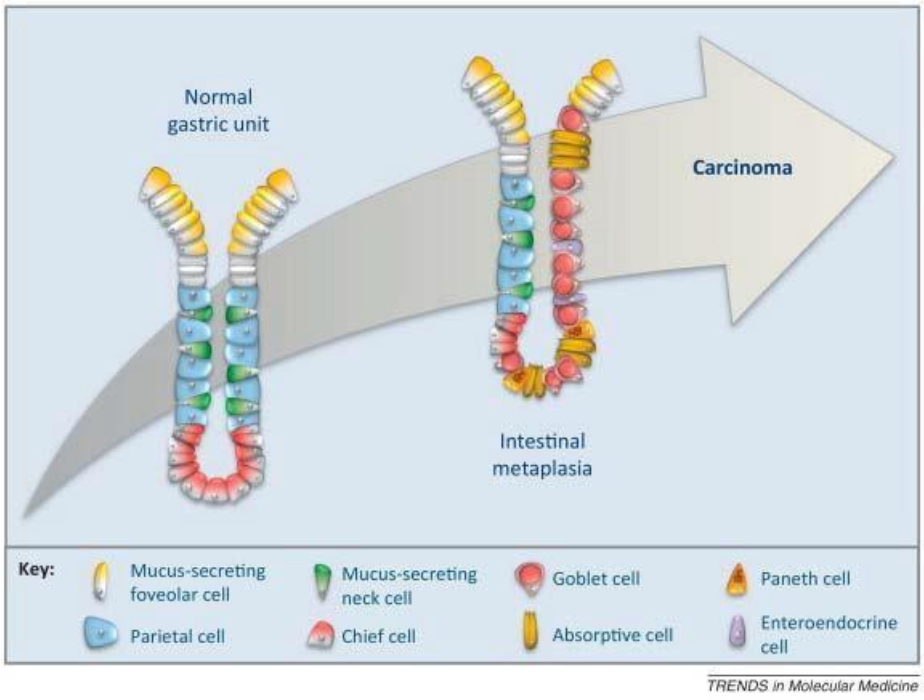


Figure 07 : Une glande gastrique normale et d'une Glande présentant une métaplasie intestinale. D'après Barros **(Barros *et al.*, 2012).**

D) La dysplasie épithéliale ou La néoplasie intraépithéliale ou non invasive ,C'est une lésion cellulaire caractérisée par des atypies nucléaires (hyperchromasie) , des anomalies de la différenciation cellulaire(anomalies des mitoses et de leur siège) et une désorganisation de l'architecture de l'épithélium des glandes ou des expansions papillaires (stratification, plissement, bourgeonnement).gradée en 3 stades de gravité croissante :

Stade 1 : Dysplasie légère.

Stade 2 : Dysplasie moyenne.

Stade 3 : Dysplasie sévère très difficile à différencier du cancer in situ (cancer intra-épithélial).

Au cours de l'évolution prolongée de la gastrite atrophique, principalement en réponse à l'infection par *H. pylori*, l'épithélium métaplasique intestinal a tendance à se dédifférencier. Cet épithélium dysplasique reste confiné à la structure épithéliale sans franchir la membrane basale. Ces cellules dysplasiques ont des caractéristiques génotypiques similaires à celles des cellules cancéreuses. La capacité métastatique survient en cas de pénétration dans la lamina propria**(Moussata 2015)**

La séquence gastrite chronique atrophique-métaplasie-dysplasie n'est pas obligatoire, la dysplasie peut survenir sur muqueuse gastrique bien différenciée

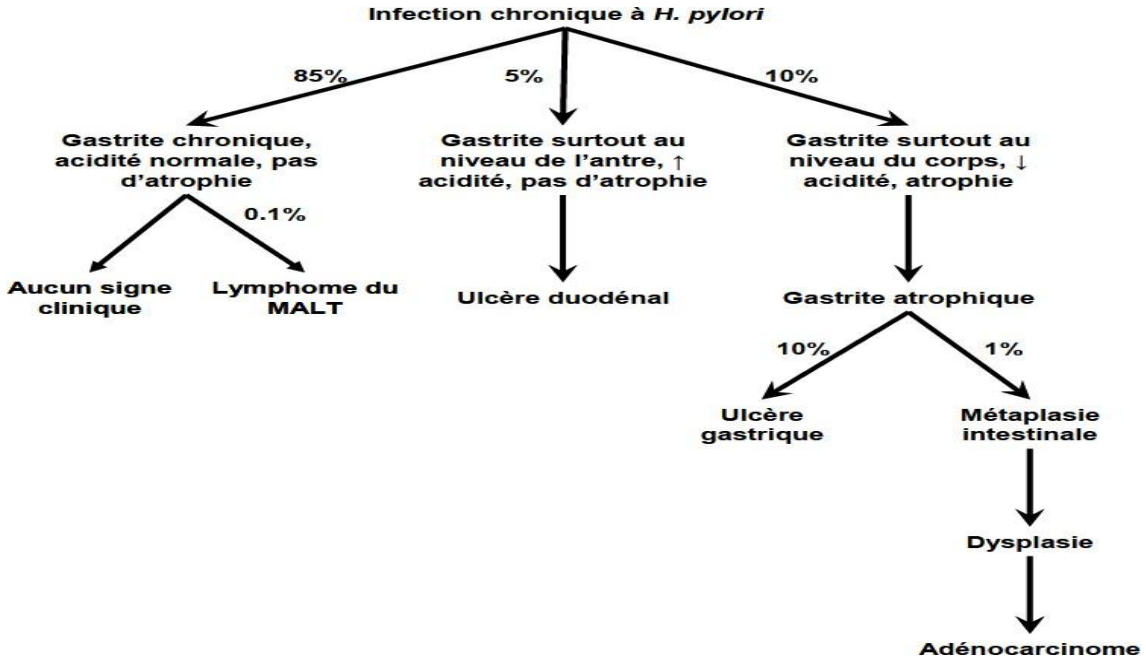


Figure 08 : Pathologies gastro-intestinales induites par l'infection à *H. pylori***.**

Dans la grande majorité des cas, la gastrite induite par *H. pylori* reste asymptomatique (85%)

Dont 0,1% des personnes infectées, la gastrite évolue vers le lymphome du MALT.

Pour 5 % des patients ayant la gastrite non atrophique évoluent vers l'ulcère duodénal ,

A 10% des patients, la gastrite atrophique évolue vers un ulcère gastrique (9%) ou vers l'adénocarcinome (1%) .**D'après Konturek (Konturek *et al.*, 2006)**

E) Cancer gastrique

Cellules souches et cancer

- **Cellules souches** Les cellules souches progénitrices de la muqueuse gastrique, situées au niveau du collet dans le corps de l'estomac, assurent l'auto-renouvellement de la muqueuse gastrique en se divisant de manière asymétrique pour donner les différents types de cellules spécialisées, cellules a mucus, cellules pariétales, cellules principales et cellules neuroendocrines, qui vont migrer de manière bidirectionnelle pour peupler la surface et le fond des glandes gastriques . Les lésions histologiques résultantes de l'infection chronique par *H. pylor*i, et qui apparaissent de manière séquentielle dans le temps sont : le développement d'une gastrite chronique atrophique

avec disparition des cellules pariétales et principales (perte de l'expression de marqueurs gastriques MUC5AC et H+/K+ ATPase) , suivi du développement d'une métaplasie de type intestinal avec apparition de cellules caliciformes exprimant des marqueurs intestinaux, pouvant évoluer en dysplasie et enfin en adénocarcinome invasif.**(Varon et Mégraud 2013)**

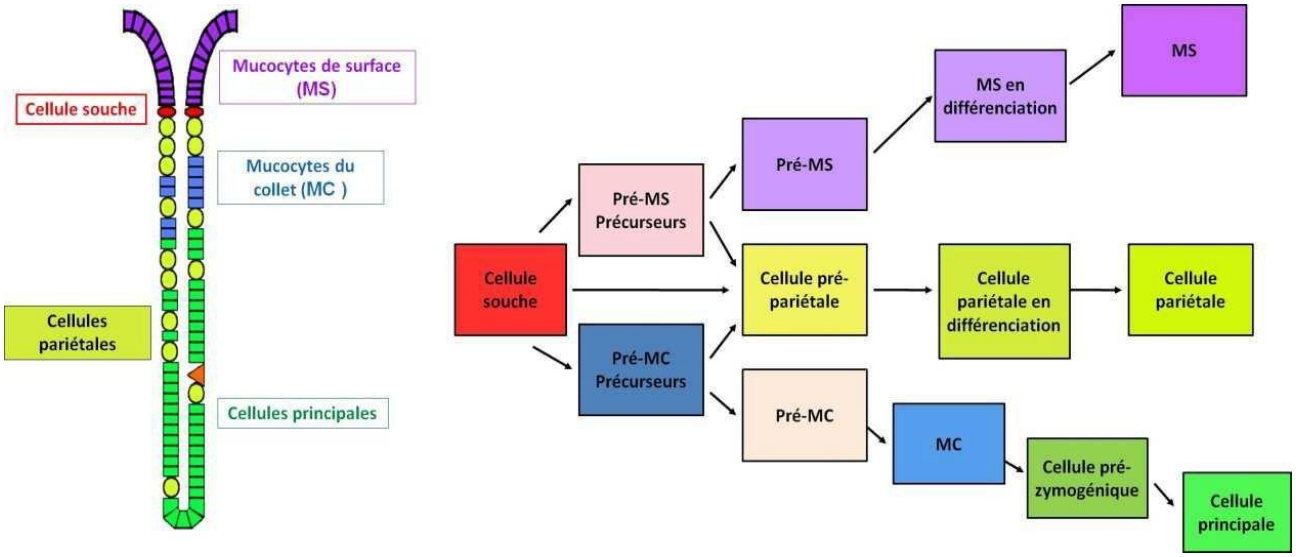


Figure 09 : Génération des différents types cellulaires à partir des cellules souches ***(modifiée d'après hoffmann, 2008)***

- ## Identification des cellules souches cancéreuses (CSC)

Les CSC sont caractérisées par l'expression de marqueurs de surface cellulaire spécifiques, non exprimés par les cellules différenciées de la tumeur ou du tissu. En fait, de nombreux marqueurs utilisés pour la détection des CSC sont des marqueurs utilisés pour cibler les cellules souches hématopoïétiques et mésenchymateuses tels que CD34, CD133, CD44, CD90, CD105 et CD117. La plupart des marqueurs d'identification des CSC ont été choisis en relation avec leur expression au sein des cellules souches normales présentes dans les tissus considérés. Mais, certaines études ont montré que les cellules cancéreuses ne proviennent pas forcément du tissu environnant. Par exemple, Varon *et al.* Ont montré que 20 à 25% des cellules dysplasiques observées dans un modèle expérimental de carcinogénèse gastrique induit par *H. pylori* sont dérivées de cellules de la moelle osseuse **(Varon *et al.*, 2012 ;.Bessède 2012)**

CD44, une molécule d'adhésion / homing molécule, est un récepteur majeur du glycosaminoglycane hyaluronane, qui est l'un des principaux composants de la matrice

extracellulaire des tumeurs**(Misra et al. 2011).** une molécule multi-structurelle et multifonctionnelle, détecte les modifications des composants de la matrice extracellulaire, et donc bien placée pour fournir des réponses appropriées aux changements dans le microenvironnement. **(Misra et al. 2011**)

- La théorie du cancer généré à partir des cellules souches est aujourd'hui un paradigme suggérant que la majorité des cancers sont liés à une transformation de cellules souches aberrantes ayant perdu la capacité de différenciation normale. Des travaux publiés lient la carcinogenèse à l'accumulation d'altérations génétiques des cellules souches somatiques ou de leurs progéniteurs qui se transforment en cellules cancéreuses malignes en réponse aux processus d'inflammation chronique **(Yen *et al.*, 2006; Morrison *et al.*, 2008; Quante *et al.*, 2009; Rosen *et al.*, 2009).** La métaplasie intestinale et la métaplasie spasmolytique (SPEM, spasmolytic polypeptide expressing metaplasia) résultent respectivement du remodelage de l'épithélium gastrique en un épithélium intestinal et d'une antralisation des unités fundiques **(Yuasa, 2003; Fox*et al.*, 2007).** Ces deux phénomènes sont fortement associés à une inflammation chronique de la muqueuse gastrique suite à l'infection par *H. pylori* et cette inflammation chronique joue un rôle central dans la pathogenèse du cancer gastrique **(Correa *et al.*, 2007).** Les tumeurs forment des unités morphologiques et fonctionnelles hétérogènes. Une partie de ces unités est constituée de cellules souches cancéreuses **(Reya *et al.*, 2001)** qui, une fois transplantées dans un tissu hôte approprié, ont la capacité de reconstituer la tumeur **(Huntly *et al.*, 2005).**

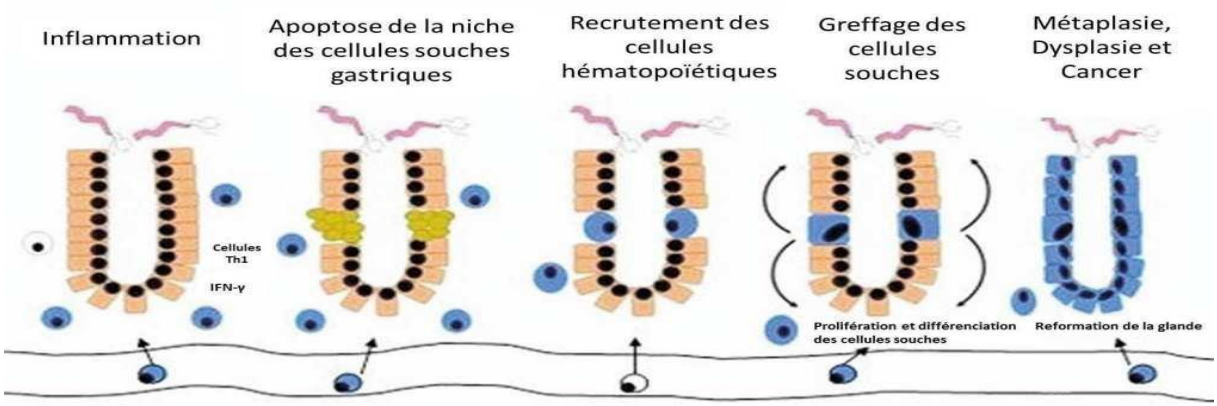


Figure10 : Modèle de la génération du cancer épithélial gastrique par les cellules souches ***(modifiée d'après Houghton et al., 2005)***

Les adénocarcinomes.

L'adénocarcinome gastrique représente la 14e cause de mortalité toute catégorie confondue dans le monde et la 2e cause de mortalité par cancer**(Varon et Mégraud 2013).**Il est connu depuis les années 1970 que le cancer gastrique de type adénocarcinome gastro-intestinal est l'étape finale de la gastrite chronique avec évolution successive vers l'atrophie gastrique, la métaplasie intestinale, la dysplasie et le cancer.**(Delchier 2008)**. dès 1994, *H.pylori* à été reconnue par l'OMS comme la première bactérie carcinogène**(Taharboucht et al. 2013).** Sur le plan épidémiologique, dès 1994 l'Agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) avait classé l'infection à *H. pylori* comme un carcinogène de type 1 avec un niveau d'imputation semblable à celui du tabac pour le cancer du poumon ou le virus C pour l'hépatocarcinom **. (Delchier 2008)**
Les adénocarcinomes gastriques distaux associes a l'infection a *H. pylori* peuvent être sépares en 2 types histologiques principaux selon la classification de Lauren : le type diffus et le type intestinal.**(Varon et Mégraud 2013)**

- Le type diffus correspond a un adénocarcinome peu différencie dans lequel l'architecture glandulaire a disparu. Les adénocarcinomes de type diffus sont dans la plupart des cas associes a des mutations sporadiques ou héréditaires du gène *cdh*1 codant pour la E-cadhérine , qui inhibent l'expression de cette molécule au niveau des jonctions cellulaires adhérentes, donnant des tumeurs a cellules indépendantes souvent hautement invasives.**(Varon et Mégraud 2013)**
- Les adénocarcinomes de type intestinal ont une architecture glandulaire plus ou moins bien différenciée. Tandis que le développement des adénocarcinomes de type diffus est brutal, sans lésions précancéreuses avant-coureuses, le développement de l'adénocarcinome gastrique de type intestinal subit une cascade d'évènements histologiquement bien caractérises, permettant de pouvoir anticiper son apparition lorsque des lésions pré-néoplasiques sont détectables.**(Varon et Mégraud 2013)**

Depuis les travaux de Correa, la séquence de la transformation de la muqueuse qui conduit de la gastrite chronique aux néoplasies gastriques et les mécanismes pathophysiologiques impliqués sont mieux élucidés .*H. Pylori* induit une inflammation chronique de l'estomac ,une gastrite antrale, qui peut évoluer en une atrophie gastrique . Cette région est le siège d'une cascade d'événements cellulaires, de réactions apoptotiques et d'hyper -prolifération cellulaire qui aboutissent à des lésions précancéreuses et à une métaplasie intestinale qui en s'aggravant conduit à la genèse d'un

adénocarcinome gastrique .

Histologiquement ,le cancer gastrique le plus fréquent est la forme distale (84 %) dont le type intestinal en représente 58 % et le type diffus 42 %. Le cancer du cardia non lié à *H. pylori* compte pour 16 % de la totalité des néoplasies gastriques . Les différentes étapes d'évolution vers l'adénocarcinome gastrique sont réversibles et régressent en cas d'éradication de H. pylori . Par contre, la tumeur maligne installée n'est pas éliminée par l'éradication de la bactérie . De même, la réponse immune anti bactérienne développée par l'organisme, dès le début de l'infection, demeure inefficace pour annihiler la prolifération de *H. pylori*. Les anticorps anti-*H. pylori* détectables dans le sang des malades ne sont pas neutralisants .**(Ly 2010)**

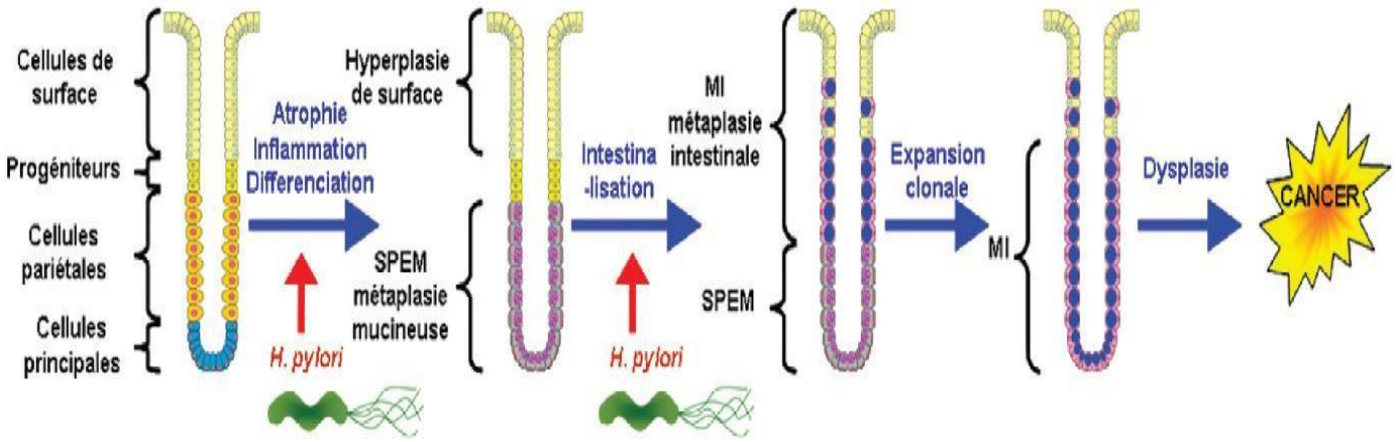


Figure 11: évolution du processus métaplasie induit par l'infection a *H .pylori* vers le développement de L'Adk gastrique

F) Cancer de MALT

Très rare, Le lymphome gastrique de MALT(Mucosa Associated lymphoid tissue) est le prototype des lymphomes de la zone marginale de faible malignité. Il est étroitement lié à l'infection par *H. pylori* **(de korwin 2007).** À l'état normal, la muqueuse gastrique est quasiment dépourvue de lymphoplasmocytes. L'infection à *H. pylori* a pour conséquence un afflux de lympho-plasmocytes de type B qui ont les caractéristiques des lymphoplasmocytes normalement présents au niveau de la plaque de Peyer. La particularité de ces lymphocytes est de posséder une protéine d'adhésion qui va assurer leur « homing » au niveau de la muqueuse digestive. La

stimulation inflammatoire secondaire à l'infection à H. pylori peut aboutir à la formation des follicules lymphoïdes réactionnels. Lorsque ces follicules lymphoïdes réactionnels sont nombreux, Le lymphome gastrique du Malt correspond à une prolifération monoclonale des lymphocytes B de la zone marginale des follicules lymphoïdes. La prolifération de ces lymphocytes va aboutir à la formation d'une lésion tumorale décelable en endoscopie digestive. Ce type de lymphome est caractérisé par sa forte liaison avec l'infection à *H. pylori* et sa sensibilité à la stimulation antigénique bactérienne. En effet, l'infection à *H. pylori* est présente dans 80% des cas et son éradication aboutit dans 75 % des cas à la régression des lésions tumorales et de la prolifération clonale même si en général il persiste des cellules monoclonales après traitement anti-*Helicobacter*.**(Delchier 2008) .**

Chapitre II :

Helicobacter pylori

I. Helicobacter pylori

1. Généralité

Helicobacter pylori (*HP*) est une bactérie qui infecte la muqueuse gastrique, un bacille à Gram négatif spiralé, incurvé, non sporulé, mesurant 0.5 à 1 micromètres de large et 2 à 4 micromètre de long. Cette bactérie possède 4 à 6 flagelles engainés par une double couche phospholipidique, permettant une protection contre l'acidité gastrique Sa structure externe est hélicoïdale (d'où son nom« Helicobacter »). Elle favorise de multiples maladies si elle reste dans l'estomac trop d'années Elle vit exclusivement dans l'estomac humain et est la seule bactérie connue pouvant survivre dans un environnement aussi acide.

la bactérie peut se présenter sous la forme d'un bâtonnet, tandis que des formes coccoïdes apparaissent après une culture in vitro prolongée ou une antibiothérapie.**(Oumaima .,2020)**

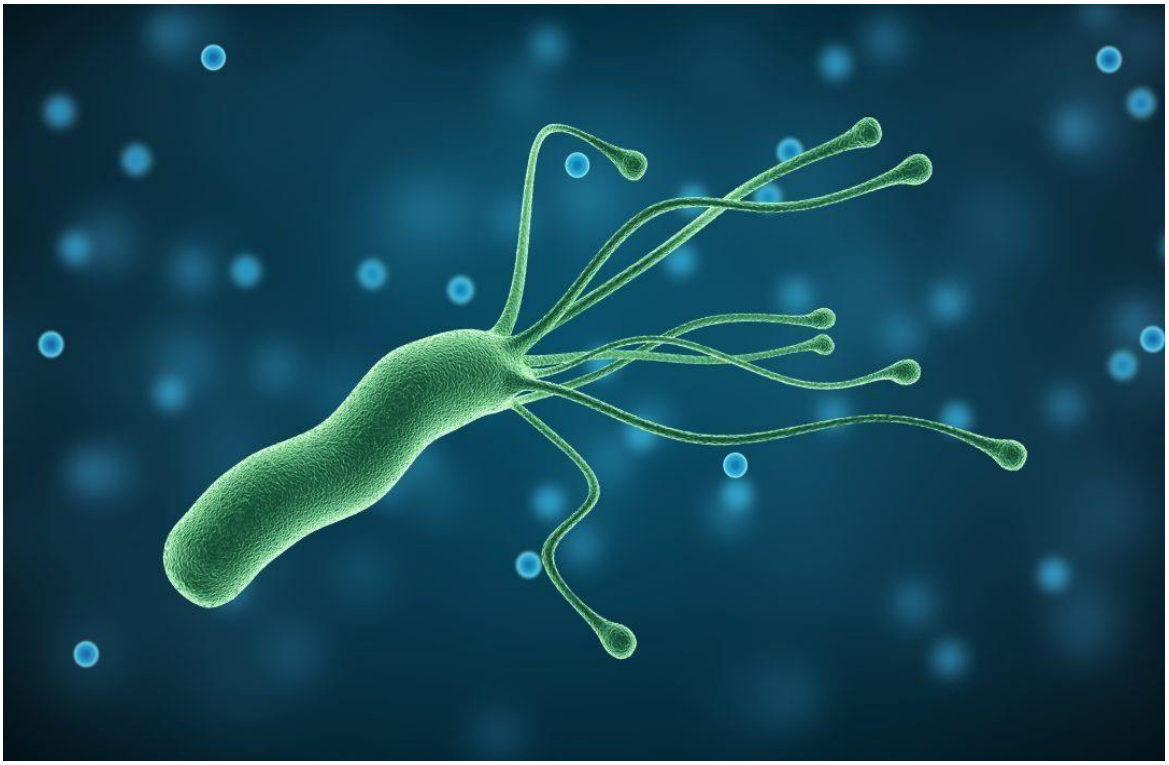


Figure 12 : *Helicobacterpylori***(Vidhya, 2019).**

2. Historique

Bien que de rares pathologistes aient reporté dès le 19ème siècle la présence de bactéries spiralées dans l'estomac, *Helicobacterpylori* (*H. pylori* n'a pu être cultivé pour lapremier fois ,en 1982 par deux chercheurs australiens, J. RobinWarren et Barry J. Marshall, qui isolaient et cultivaient des organismes à partir d'estomacs humains, cette bactérie a fait l'objet de publication originelle par Warren et Marshall qui concluaient que la plupart des ulcères gastriques étaient causés par une infection de cette bactérie, et non par le stress
Ou la nourriture épicée, comme on le pensait auparavant. Cette découverte leur valut le prix Nobel de médecine en 2005 .**(Hafidi et al., 2013)**

3. épidémiologie

Les infections à *H. pylori* sont parmi les plus répandues au monde. Sa prévalence qui est très variable selon les régions est estimée à 50 % en moyenne à travers le globe , la seule bactérie actuellement reconnue comme carcinogène chez l'homme.**(Hafidi et al., 2013; Ly, 2010)** l'infection diminue dans les pays développés, en raison d'une diminution de la transmission durant l'enfance favorisée par l'élévation du niveau socioéconomique et d'hygiène, qui limite les possibilités de transmission interhumaine. L'utilisation fréquente des antibiotiques, particulièrement chez l'enfant, est aussi un facteur de diminution de l'infection à *H. pylori*.**(de Korwin, 2006) ; (de korwin 2007)**

En Europe, la prévalence de *H. pylori*reste élevéechez les sujets immigrés provenant des pays émergents ou en voie de développement. Dans ce cas, le risque de maladies liéesà *H. pylori*, notamment d'ulcère gastroduodénal, est important ,justifiant de rechercher l'infection en première intention en cas de symptômes dyspeptiques. La prévalence de *H. pylori* reste aussi élevée dans les classes d'âge supérieures à 60 ans de souche européenne, en raison de « l'effet génération ».**(dekorwin2007.)**

En revanche, dans les régions telles que l'Afrique du Nord et l'Afrique noire, ainsi qu'en Turquie, pays d'émigration, la prévalence reste très élevée : la majoritédes enfants est infectée tôt dans l'enfance. **(Bouyssou, 2014)**

En Algérie le nombre de cas de cette maladie est semblable à ceux des pays en voies de développement étant donné que peu d'études sur l'épidémiologie de l'infection ont été réalisé **(Bentahar, 2017).**

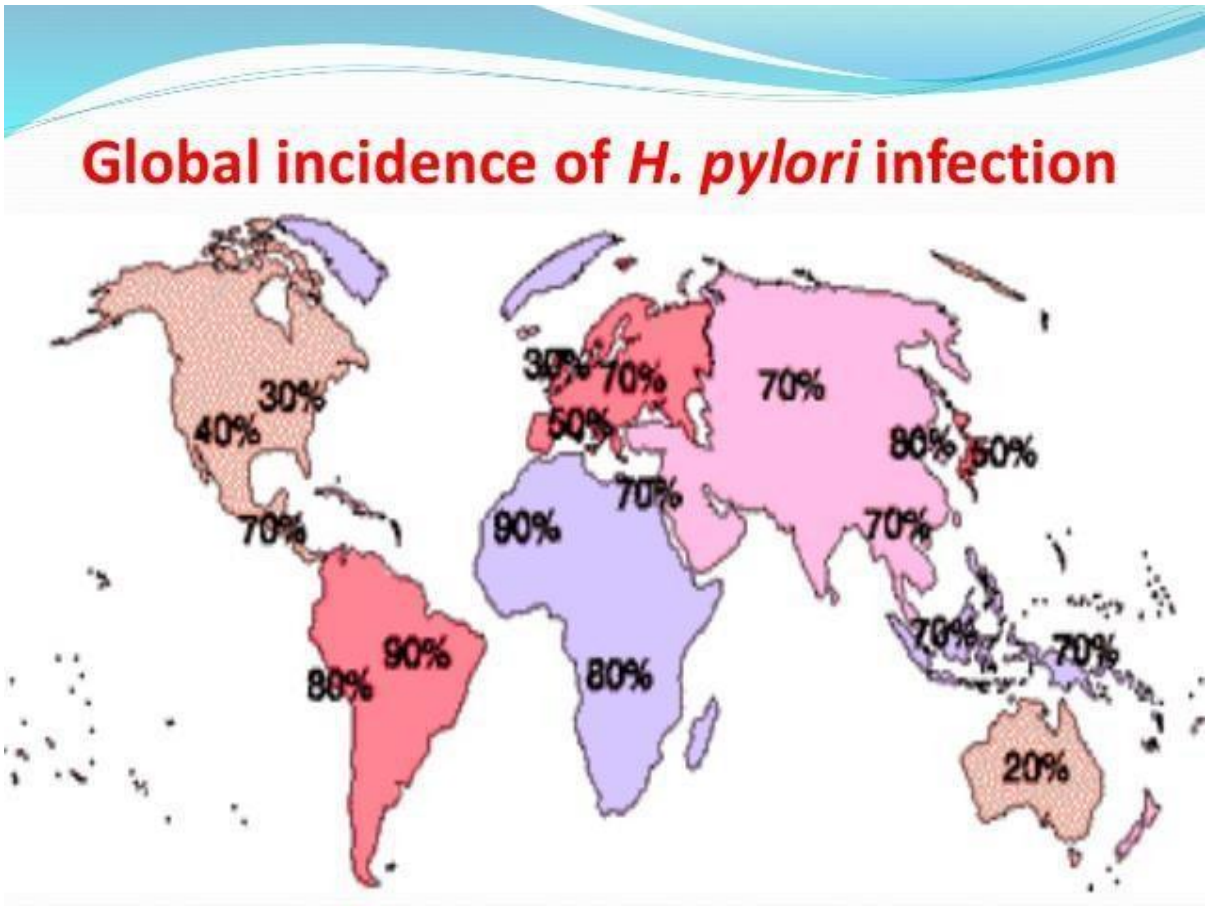


Figure 13 : Epidémiologie de l'infection à *HP* dans le monde **(Sarhin ,2018).**

4. Mode de transmission *d'Helicbacter pylori*

La transmission de *H. pylori* est interhumaine avec deux voies principales de contamination qui sont oro-orale et féco-orale .*H. pylori* qui se trouve dans la salive et les plaques dentaires est facilement transmissible lors des échanges interhumains (baisers, échanges d'aliments, de boissons…) **(Kayali, 2018 , ; Ly, 2010)** On retrouve aussi des excrétions de bactéries viables dans les matières fécales . Le milieu hospitalier est également un espace propice à la transmission bactérienne, en particulier lors d'examens d'endoscopies ou d'odontostomatologie. La stérilisation des matériels doit être rigoureuse Les bonnes pratiques d'hygiène et de sécurités sanitaires doivent être suivies scrupuleusement pour minimiser autant que faire se peut les risques de contamination et les maladies nosocomiales**(Ly, 2010)**

5. Classification et taxonomie (Djouadi,2011)

Domaine:	**Bacteria**
Phylum:	Proteobacteria
Classe:	Epsilonprotebacteria
Ordre :	Campylobactera
lesFamille :	Helicobacteraceae
Genre :	*Helicobacter*
Espèce :	*Helicobacterpylori*

6. Virulence d'*Helicobacter pylori*

La virulence de *H.pylori* est répartie en trois groupes : les facteurs de colonisation, les facteurs de persistance et les facteurs de pathogénicité **(Abdelali, 2014).**

6.1 Facteurs de colonisation

Pour tout agent pathogène ingéré, la première étape de la colonisation est de survivre et de résister à l'acidité du milieu, la colonisation réussite de *H.pylori* nécessite des mécanismes spéciaux : la mobilité, la synthèse d'uréase et l'adhésion **(Medouakh, 2011).**

6.1.2 La mobilité

H.pylori utilise ses flagelles pour se déplacer dans le contenu gastrique, ce qui permet à la bactérie de pénétrer dans la couche du mucus gastrique **(Ouledelhachemi, 2012).**

Quatre à huit flagelles gainés composent le groupe flagellaire situé sur un seul Quatre à huit flagelles gainés composent le groupe flagellaire situé sur un seul ou sur les deux pôles de la bactérie. Les flagelles de *H.pylori* peuvent également fournir des mouvements différents selon le milieu dans lequel se trouve la bactérie. Diverses études ont montré que plusieurs mutations dans les gènes qui codent pour des protéines flagellaires spécifiques telles que FliD, FlaA et FlaB altèrent la bonne mobilité de *H.pylori*ce qui peut réduire voire cesser sa capacité à coloniser la muqueuse gastrique **(Silva ,2019).**

6.1.3 Uréase

Un métallo-enzyme, *H.pylori* n'est pas acidophile et la clé de sa capacité à surmonter les conditions acides du milieu gastrique est la production d'une enzyme uréase très puissante, leur expression et son activation sont essentielles pour la colonisation de la muqueuse gastrique. L'enzyme uréase de *H.pylori* hydrolyse l'urée en la transformant en ammoniac et dioxyde de

carbone (NH3 et CO2). L'ammoniac, en neutralisant les ions H+ du milieu gastrique, augmente le Ph indispensable à la survie de la bactérie dans l'environnement acide.**(Contreras et al ; 2003,Dunne, 2014).**

6.1.4 Adhésion

Les molécules d'adhésion et les récepteurs de surface des cellules gastriques sont également importants dans l'interaction entre la bactérie et l'hôte.

L'adhérence bactérienne est un caractère déterminant pour le pouvoir pathogène de *H.pylori*. Certaines bactéries entrent en interaction avec les cellules épithéliales par le biais des adhésines, par cet ancrage, la bactérie est ainsi capable de demeurer dans l'estomac en résistant au péristaltisme gastrique et au renouvellement cellulaire **(Yamaoka ; 2010).**

Parmi ces adhésines, deux principales ont été identifiées mais ne sont pas toujours présentes :

L'une des molécules les mieux caractérisées est l'adhésine A de liaison à l'antigène du groupe sanguin **(BabA)** (Blood group antigen-bindingAdhesin), qui effectue une liaison spécifique aux antigènes de LewisH-1. Les bactéries à forte expression de BabA sont virulentes et provoquent un ulcère duodénal et une pathogenèse de l'adénocarcinome gastrique**. (Yamaoka et al ; 2006,)**

SabA est une adhésine qui se lie à la structure sialylée de l'antigène Lewisx exprimé à la surface des cellules épithéliales. Elle est associée au risque de développement de cancer gastrique mais pas au risque d'ulcère duodénal **(Yamaoka*et al.*, 2006)**.

L'expression de l'antigène sialyléLewisxest induite durant l'inflammation gastrique chronique, ce qui indique que *H. pylori*peut moduler les motifs de glycosylation des cellules de l'hôte pour améliorer l'adhérence et la colonisation**(Mahdavi*et al.*, 2002).**

L'adhésion de la membrane externe **HopQ,** ces adhésines se lient aux CEACAM (molécules d'adhésion cellulaire liées à l'antigène carcino-embryonnaire).Cette liaison donne lieu à une signalisation cellulaire réalisée par l'interaction **HopQ-CEACAM**, qui permet la translocation de CagA, le principal facteur de virulence d'*H.pylori*, augmentant ainsi les médiateurs pro-inflammatoires dans la cellule hôte **(Breno, 2019).**

6.2 Facteurs de persistance

H.pylori utilise diverses stratégies pour favoriser sa survie malgré les réponses immunitaires fortes **(Benghezal,2014).**

Toutes les souches d'*H.pylori* codent pour des protéines qui sont importantes pour la détoxification des espèces réactives de l'oxygène (ROS). *H.pylori* limite la production d'oxyde nitrique par l'oxyde nitrique synthétase dérivé des macrophages, des neutrophiles et des cellules épithéliales. De plus de multiples voies de réparation de l'ADN contribuent à une colonisation efficace même si le tissu hôte accumule des lésions d'ADN. .*H.pylori*régule plutôt sa

compétence naturelle ce qui favorise sa persistance chronique, probablement grâce à une diversification génétique améliorée **(Salama, 2013)**.

6.3 Facteurs de pathogénicité

6.3.1 Le lipopolysaccharide (LPS)

La majorité des souches de *H. pylori* expriment le LPS à sa surface qui contient des antigènes Oligo saccharidiques fucosylés structuralement similaires aux antigènes du groupe sanguin humain. Ces antigènes bactériens (Lewis) présentent des variations antigéniques permettant à *H. pylori* d'échapper à la réponse immunitaire **(Kusters*et al.,* 2006).**Mais très récemment, il a été montré que le LPS de *H. pylori* pourrait être un ligand du TLR dont l'activation induit, via une cascade de voies de signalisation, l'activation de NF-κB et l'induction de chimiokines**(Smith *et al.,* 2011).**

6.3.2 Peptidoglycane Le SSTIV délivre à la cellule épithéliale gastrique des composants du PG appartenant à *H.pylori* [74], l'interaction du PG injecté avec la protéine intracellulaire gastrique Nod-1 (Nucleotide-binding oligomerization domain-containing protein 1), induit l'activation du facteur nucléaire NF- κB entraînant ainsi la sécrétion de l'IL-8 et donc une réponse inflammatoire et l'apoptose cellulaire(***Oumaima 2020*)**

6.3.3 L'ilot de pathogénicité (Cag : Cytotoxin-associatedantigen) un autre facteur bactériale, qui permet la synthèse d'un appareil permettant la translocation de la protéine cagA (Cytotoxin associated gene A) dans les cellules épithéliales de l'hôte afin d'induire des modifications de cytosquelette gastrique. Ces facteurs entrainent une cascade de phénomènes inflammatoires, avec libération de cytokine pro-inflammatoire (induit la production d'IL-8) . Ceci conduit à l'altération de la défense muqueuse et peut entraîner une ulcération gastrique en dépit d'un environnement relativement hypo-chlorhydrique **(Salena et Hunt, 2005. ;*Rekia_GUERAR_Aicha_ZAOUI.)***

Deuxièmement, le Cytotoxine vacuolisante VacA qui est responsable de la formation de canaux membranaire et la perturbation des fonctions endosomales/lysosomales, l'apoptose et un effet immunosuppresseur **(Isomoto et al., 2010)**

6.3.4 Cytotoxinevacuolisante (VacA) : C'est une cytotoxine intracellulaire qui est considérée un des plus importants facteurs qui contribue dans la carcinogenèse, codée par le gène vacA présent chez toutes les souches de H. pylori mais seulement 40 % des souches expriment la forme active de la cytotoxine. Elle module l'homéostasie cellulaire par la formation de canaux membranaires intracellulaire conducteur d'ions principalement localisés dans la mitochondrie, forme des vacuoles et interfère avec l'activation et la prolifération des

Lymphocytes T **(Kim et Blanke, 2012).** Cette protéine est capable d'immunosuppression en bloquant l'activation des lymphocytes T ce qui contribue à la persistance et la longévité de l'infection.**(Houssam & Melissa, s. d.)**

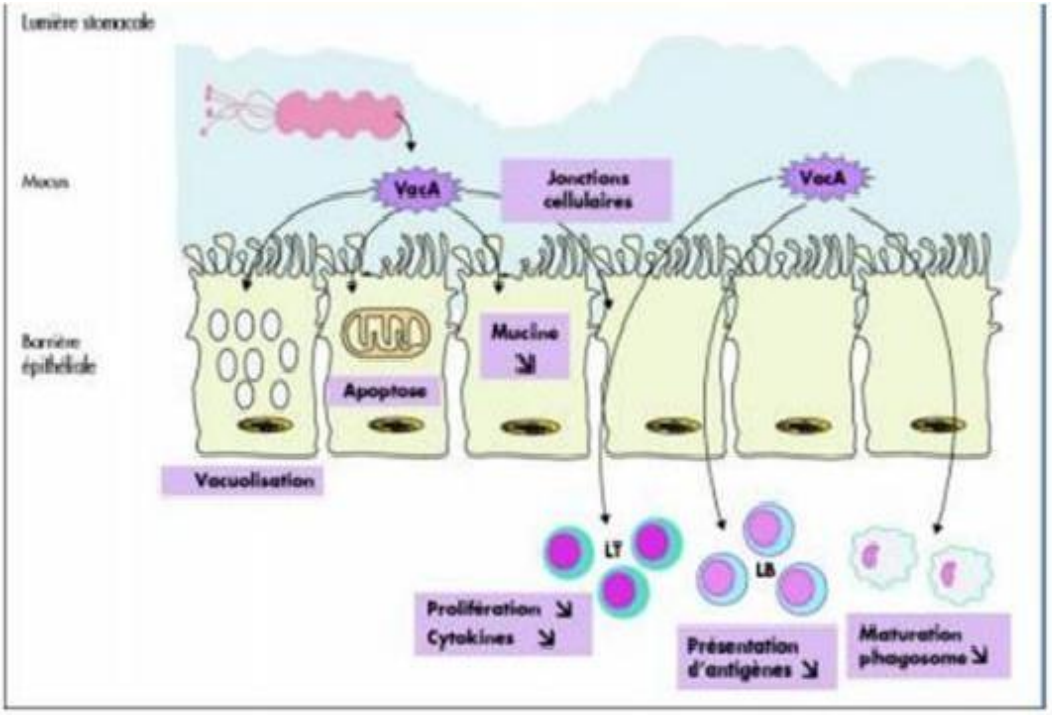


Figure 14 : schéma représente les propriétés de la cytotoxine vacuolisante vacA(Chaput C,2006)

• Deux autres facteurs de virulence ont été identifiés OipA et DupA [11]: OipA est impliqué dans le développement de cancer gastrique tandis que DupA (DuodenalUlcerpromotinggene) favorise l'apparition de l'ulcère duodénal mais s'oppose à l'apparition du cancer gastrique.**(*RMM5-001.pdf*, s. d.)**

Étude épidémiologique et histopathologique des pathologies gastriques due à *Helicobacter pylori*

Population et type d'étude

Il s'agit d'une étude rétrospective descriptive et analytique des profils épidémiologiques, cliniques, incluant patients atteints des pathologies gastriques diagnostiqués entre la période (2017– 2022)
Notre étude a été réalisé au niveau du service d'Anatomo-pathologie de l'Hôpital Mohamed Boudiaf, Médéa.
L'étude portait sur tous les patients des deux sexes confondus quel que soit l'âge ayant des pathologies gastriques résident dans la wilaya de Médéa).

Recueil des données

Le matériel de travail est constitué de dossiers médicaux, de registres de consultation et des fiches de suivi des patients et qui sont conservés dans les archives du service d'Anapath. Les 755 dossiers ont été répertoriés et ont été étudiés de façon rétrospective, pour cela nous avons exploité : Les données cliniques, Les comptes rendus opératoires et les comptes rendus.

Critère d'inclusion

Nous avons inclus dans notre étude tous les patients présentant une gastrite chronique, ulcère gastrique, une tumeur maligne endoscopique ou chirurgicale de l'estomac ou d'un lymphome confirmé histologiquement.

Critère d'exclusion

Nous avons exclu toutes les métastases digestives dont l'origine était supposée être gastrique (c'est-à-dire non confirmé)**,** Les dossiers incomplets, les patients non pris en charge au service et les patients qui résident en dehors de la wilaya de Médéa.

Saisie des données et analyses statistique

Les données sont issues des dossiers d'hospitalisation contenant l'observation médicale, bilan biologiques (La date de prélèvement, L'existence des états précancéreux, La localisation, L'aspect macroscopique, La nature histologique,) et autres paramètres (âge, sexe, autres pathologies, etc.)
Les données obtenues ont été présentées par les différentes techniques de statistiques descriptives (présentation sous forme de tableaux et graphes selon le cas). Puis, elles ont été analysées à l'aide de Microsoft Office Excel 2016. L'analyse statistique a fait appel aux méthodes simples d'analyse descriptive ayant consisté au calcul des moyennes et écart-types et khi 2 pour les variables quantitatives et des pourcentages pour les variables qualitatives.

Test anatomopathologique

L'examen histologique réalisé sur des pièces opératoires ou des biopsies souvent au niveau des régions antrales, parfois au niveau de la région antro-fundique ou antro-pylorique, visait à rechercher des anomalies de la muqueuse gastrique, notamment une inflammation ou un processus cancéreux et à révéler en second lieu la présence de *H. pylori* par coloration hématoxyline – éosine
Réception : Les biopsies reçues au niveau du laboratoire d'anatomopathologie Sont fixées ceci par immersion du matériel dans un grand volume de formol (à 10%). La fixation qu'est réalisée par le gastroentérologue est indispensable dans le but de bloquer les réactions chimiques et d'éviter l'auto-dégradation des tissus. Elle doit être effectuée immédiatement après l'obtention du prélèvement.
Circulation : C'est le passage dans l'appareil de circulation qui a pour but de déshydrater les tissus et les rendre plus solidaire pour permettre leur inclusion dans la paraffine la circulation comporte trois étapes essentielles, soit la déshydratation, l'éclaircissement et l'imprégnation .
Déshydratation : L'échantillon est progressivement déshydraté par passages successifs dans des solutions alcooliques de plus en plus concentrées : 05 bains de degrés croissants : (75%, 80%, 90%, 95%, et 100% pendant 02h pour chaque bac d'alcool) jusqu'à ce que toute l'eau (des tissus et du milieu de fixation) ait été soustraite et que l'échantillon soit totalement imprégné d'alcool absolu.

Éclaircissement : remplacement de l'alcool par un solvant organique de la paraffine dans lequel peuvent se dissoudre à la fois l'alcool et la paraffine. Donc c'est le passage dans quartes cuves de xylène (02h, chacun). Ce dernier va rendre le tissu transparent

Imprégnation Nous avons imprégné l'échantillon ou l'enrobé dans la paraffine liquide (02 passages pendant 02h puis 03h successivement) ce qui va durcir le prélèvement cela nous a permis d'obtenir une pièce qui ne contient ni eau, ni alcool, ni solvant intermédiaire.



Figure 15 : automate de circulation (prise personnel, 2022)

Inclusion en paraffine chauffée : L'échantillon est ensuite immergé dans de la paraffine chauffée à une température dépassant juste son point de fusion, puisque celle-ci est solide à température ambiante. La pièce est mise dans un moule en acier inoxydable déposé sous un robinet qui sert à verser de la paraffine chaude (70°C). Puis le moule est mis dans une chambre froide (-0°C) pour que la paraffine se solidifie rapidement et la pièce sera incluse parfaitement là-dedans . Il faut bien appuyer sur la pièce pour la fixer dans le fond du moule et pour qu'elle soit couverte complètement par la paraffine. Pour identifier le bloc, nous avons remet la cassette sur le moule, avant que la paraffine ne soit complètement refroidie. Refroidissement Une fois l'échantillon bien imprégné, nous l'avons laissé refroidir dans un congélateur pour quelques minutes (-60°C), cela permet de renforcer leur solidité et faciliter leur coupe

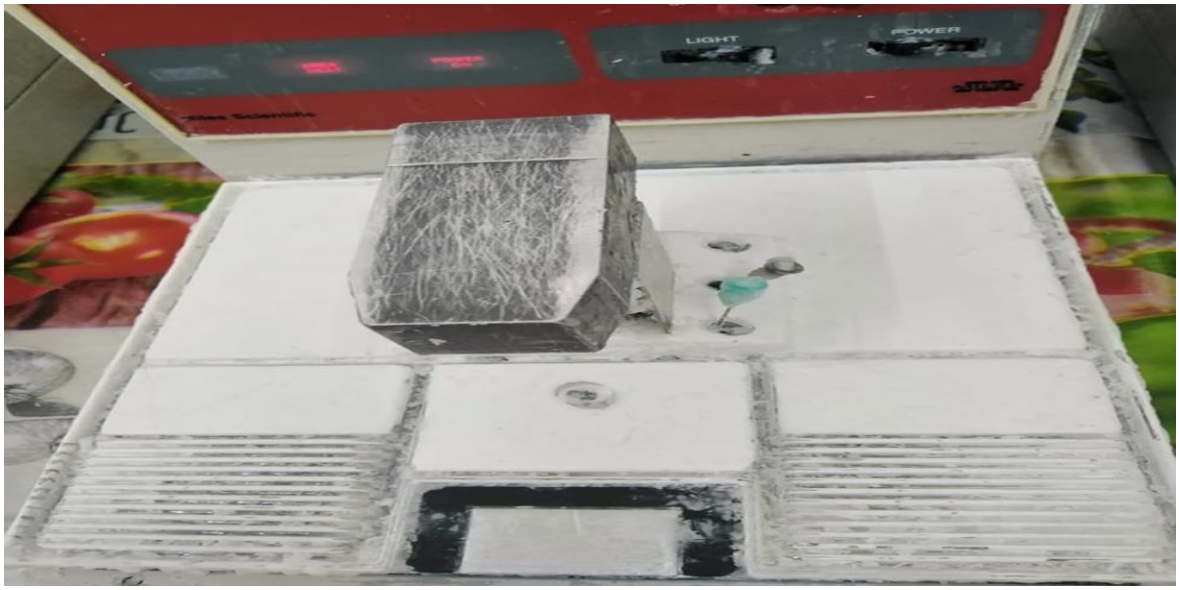


Figure 16 : Appareil a inclusion (prise personnel, 2022)



Figure 17 : Obtention des moules paraffinés (prise personnel, 2022)



Figure18 : Refroidissement des pièces et obtention des blocs solides de paraffine (prise personnel ,2022)

-Réalisation de coupes après refroidissement : le fragment se trouve inclus dans un bloc de paraffine solide qui a permet d'avoir des coupes fines et régulières donnant des rubans de 3 à 5 micromètres qui sont placés dans l'eau tiède pour faciliter l'étalement sur lames.



Figure 19 : Microtome (prise personnel, 2022)

Déparaffinage : Les lames sont placées dans l'étuve pendant une heure suivit par un passage dans quatre cuves de xylène, ceci permet d'éliminer la paraffine (hydrophobe) pour rendre le tissus perméables aux colorants (hydrophiles).

Coloration : Les tissus de l'organisme ne sont pas spontanément colorés, ce qui rend les observations difficiles. On effectue une coloration, qui permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau et cytoplasme),réalisée par l'hématoxyline et éosine , l'une est une substance basique possèdent une affinité pour les colore en bleu violet les noyaux et l'autre est une substance acide qui colore le cytoplasme en rose .

Après le déparaffinage ,les étapes sont les suivantes : Nous avons procédé à un lavage avec de l'eau distillée ensuite dans l'hématoxyline (06 min) pour colorer le noyau , un autre lavage avec l'eau distillée a été réalisé, puis dans l'éosine (02 min) pour colorer le cytoplasme , Nous avons effectué un dernier lavage avec l'eau distillée et enfin dans l'éthanol pendant 06min, pour terminer dans le xylène (15 min) pour l'éclaircissement

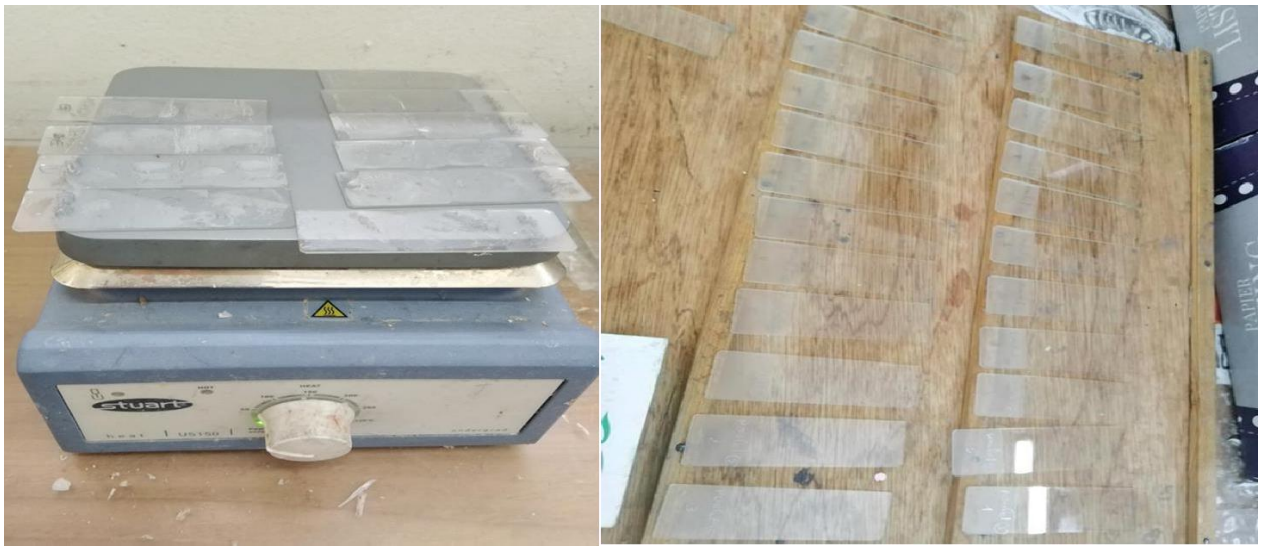


Figure 20 : Étalement des coupes sur la lame. (Prise personnel, 2022)



Figure 21 : Automate de la coloration (prise personnel, 2022)

Montage Après séchage des lames, les étalements tissulaires sont montés entre lame et lamelle, L'étude anatomopathologique est réalisée grâce à ces lames qui sont numérotées et prêtes à être observer à l'aide du microscope optique couplé à un appareil photo numérique relié a un ordinateur qui nous a permis de prendre les différentes photos des zones ciblées. Différents cas ont été sélectionnés pour cette étude selon l'ordre chronologique type de l'évolution des lésions de la muqueuse gastrique après l'infection par *H. Pylori*



Figure 22 : Montage des lames (prise personnel, 2022)

Étude microscopique Après le montage, les lames ont était lues et interprétées en présence du Dr Brahimi, médecin anatomopathologiste sous microscope photonique qui permet l'enregistrement de l'image observée. Une bonne lecture des lames est indispensable pour un diagnostic précis du stade et de grade de l'infection par *H.pylori*.

Immunohistochimie (IHC) : L'IHC consiste à mettre en évidence certaines protéines cellulaires, qu'elles soient cytoplasmiques, membranaires ou nucléaires, spécifiques pour un type ou une fonction cellulaire, à l'aide d'une réaction antigène – anticorps. Le complexe formé étant rendu visible, donc localisable, par un marqueur fluorescent ou enzymatique fixé directement ou indirectement sur l'anticorps. L'IHC est réalisée en premier lieu, seul les cas douteux (IHC2+) sont vérifiés par HIS. Dans notre travail, la recherche du profil *H.pylori* est faite seulement par IHC et elle était suffisante dans 100% .Cette technique se réalise à la demande de l'anatomopathologiste. Son but est d'aider au diagnostic dans les cas difficiles et de déterminer la thérapeutique adéquate

La recherche du germe *Helicobacter pylori*

La confirmation de l'infection par *Helicobacter pylori* devint une étape primordiale pour une prise en charge thérapeutique adaptée.

Les méthodes de diagnostic de l'infection sont nombreuses, d'un côté on retrouve les méthodes faisant suite à une stratégie invasive à l'issue d'une gastroscopie et de l'autre les méthodes dites non invasives .L'usage de ces tests dépend des circonstances cliniques, de la nécessite de connaitre la sensibilité aux antibiotiques, de la disponibilité et du coût individuel (Daoud et al. 2017)

I. Les testes endoscopiques :

1. Examen anatomo-pathologique

C'est l'examen le plus fréquemment utilisé en routine endoscopique (De Korwin, 2003), généralement considérée comme la référence pour la détection directe de l'infection par *H. pylori*. C'est une pièce opératoire et prélèvements tissulaires post-mortem permet d'obtenir une bonne qualité morphologique et a également l'avantage de permettre une conservation quasi-illimitée des

prélèvements à température ambiante (Joutei et al., 2010). Sa sensibilité et sa spécificité sont supérieures à 90%. La détection de la bactérie dépend de la densité bactérienne, du nombre et de la taille des biopsies, de la méthode de coloration et de l'expérience de l'anatomo-pathologiste (Burri et Meier, 2011; Lamarque et al., 2012); avec une sensibilité et une spécificité supérieures à 90 % (Mégraud, 2008). L'examen anatomopathologique est souvent effectué, en premier lieu, pour rechercher une anomalie de la muqueuse gastrique, notamment une inflammation ou un processus cancéreux. Il est également utilisé pour dépister (Joutei et al. 2010) . la présence d'un contingent faible de bactéries ou dans des conditions particulières (formes coccoïdes...) (De Korwin, 2003; Mégraud, 2008)

- La coloration est la partie critique de l'examen histologique et plusieurs colorations comme la coloration HE de routine, Giemsa, Warthine-Starry, la coloration argentée *Hp*, le bleu de toluidine, l'orange d'acridine, McMullen, Genta, Dieterle et la coloration immunohistochimique ont été utilisées pour détecter *H. pylori*. Actuellement, les lignes directrices suggèrent d'utiliser au moins deux colorants : l'hématoxyline et l'éosine pour évaluer les cellules inflammatoires et le colorant Giemsa ou Genta pour détecter *H. pylori*. La coloration de la Genta a l'avantage de visualiser à la fois les cellules inflammatoires et *H. pylori*, en combinant une coloration argentée, l'hématoxyline et l'éosine et le bleu d'Alcian. Dans l'ensemble, le Giemsa est la méthode préférée en pratique clinique car elle est simple, très sensible et moins couteuse. Elle peut être utile dans les cas où aucune bactérie n'est visible sur l'hématoxyline et la coloration de l'éosine mais il y a des preuves d'inflammation sur l'histologie.

  Dans la gastrite aiguë, on observe une infiltration marquée de la lamina propria par les granulocytes ; dans la gastrite chronique, il s'agit d'une infiltration à prédominance mononucléaire. Dans une coupe histologique, *H. pylori* se reconnaît à son apparence comme une cellule courte, incurvée ou bacille spiralé qui repose sur la surface épithéliale ou dans la couche de mucus ; elle se trouve également en profondeur dans les fosses gastriques(Joutei et al. 2010)

  La valeur ajoutée de l'histopathologie est de permettre de classer les lésions gastriques, à l'aide du système de Sydney, suivant leur topographie et leur intensité comme l'atrophie, la métaplasie intestinale ou la dysplasie précédant le cancer gastrique. La performance du test pour le contrôle d'éradication est acceptable à condition d'un délai de 4 semaines après le traitement d'éradication. Elle permet aussi une évolution rétrospective des lames à partir des blocs de paraffines (Raaf et al. 2017).

Selon le système de Sydney, 05 prélèvements biopsique sont requis : 02 antraux, 02 fundique et un prélèvement au niveau de l'angulus, pour les biopsies antrales et fundiques, elles permettent d'établir le degré d'extension de la gastrite et de rechercher de manière optimale une infection à *HP*. Pour les biopsies l'angulus, elles sont utiles pour la détection des lésions d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale puisqu'il s'agit du lieu de survenu précoce de ces lésions pré-néoplasiques .

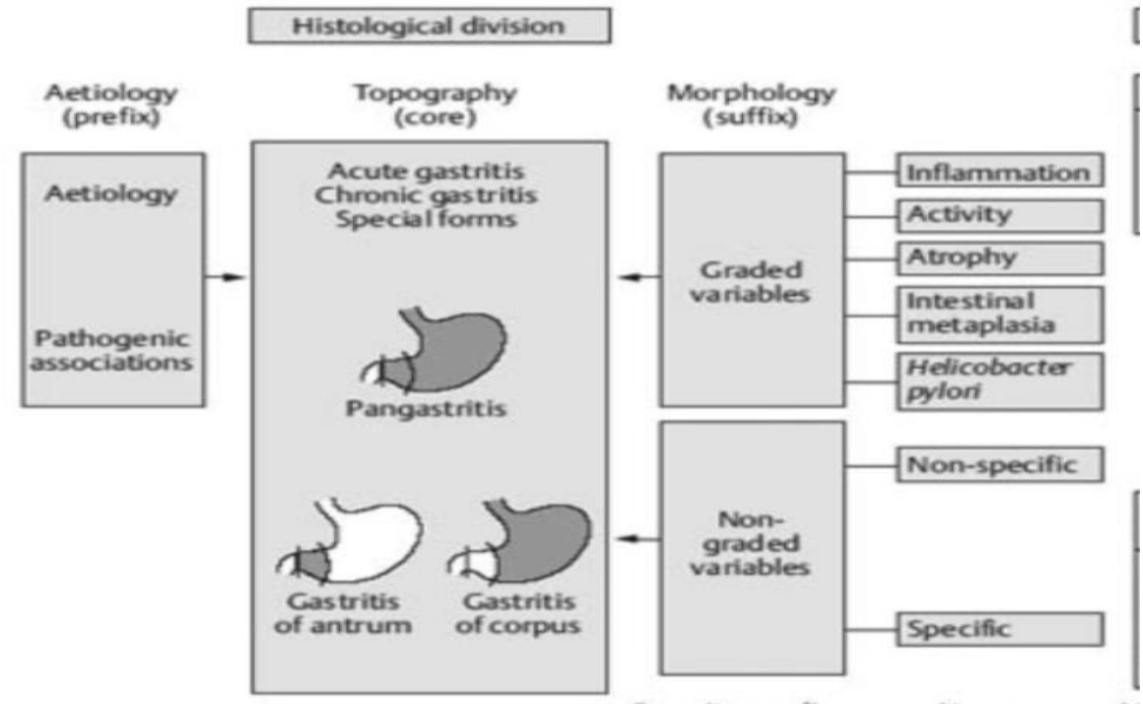


Figure 23 : Classification histologique selon le système de Sydney (zine charef amir 2007)

2. La culture bactérienne

La culture à partir des biopsies, est la seule méthode totalement spécifique (100%) et la plus difficile (Mégraud, 2008 ; Karidia et al., 2015). Elle dépend des conditions particulières de transport, des performances du laboratoire et du biais d'échantillonnage lors du prélèvement. Deux biopsies, fundique et antrale sont recommandées pour obtenir une meilleure sensibilité. Les pinces à biopsie doivent être propres et stériles. Son principal intérêt est de permettre l'étude de la sensibilité du germe aux antibiotiques, guidant ainsi le choix des ATB. L'existence d'une résistance aux antibiotiques est, en effet, d'une extrême importance, car elle constitue la principale cause

d'échec thérapeutique. Il offre également la possibilité de réaliser le typage moléculaire du germe. Il s'agit d'une méthode lourde, de réalisation délicate et sa lecture est de durée longue (3 -12 jours)(Taharboucht et al. 2013)

Le délai de réponse est de plusieurs jours jusqu'à 15 jours (Rambaud, 2000 ; Mégraud, 2008), cette méthode se scinde en 3 étapes essentielles en vue d'un diagnostic complet. La première étape est une étude microscopique faisant apparaitre un bacille Gram négatif, innervé et spiralé. L'examen microscopique possède une bonne sensibilité mais ne permet pas à lui seul de confirmer le diagnostic. Puis, la mise en culture proprement dite, dans un milieu gélosé additionné de sang donne les primo-cultures au bout de 3 jours d'incubation à 35°C. L'identification de *Helicobacter pylori* est basée sur les critères d'exigence du milieu de culture, l'aspect Gram négatif ainsi que sur la présence d'activités uréase, oxydase et catalase spécifiques à la bactérie La dernière étape consiste à effectuer un antibiogramme sur le milieu de culture afin de déterminer la sensibilité de la bactérie aux différents antibiotiques. La mise en culture est le test de référence pour le diagnostic bactériologique de l'infection. Cependant cette dernière n'est utilisée qu'en cas d'échec thérapeutique, car malgré le fait qu'elle soit d'une excellente spécificité et remboursée par la sécurité sociale, elle exige des critères de conservation de l'échantillon relativement difficiles à appliquer, tels que le transport des biopsies dans les conditions spécifiques parfois très onéreuses.(Kahia 2015)

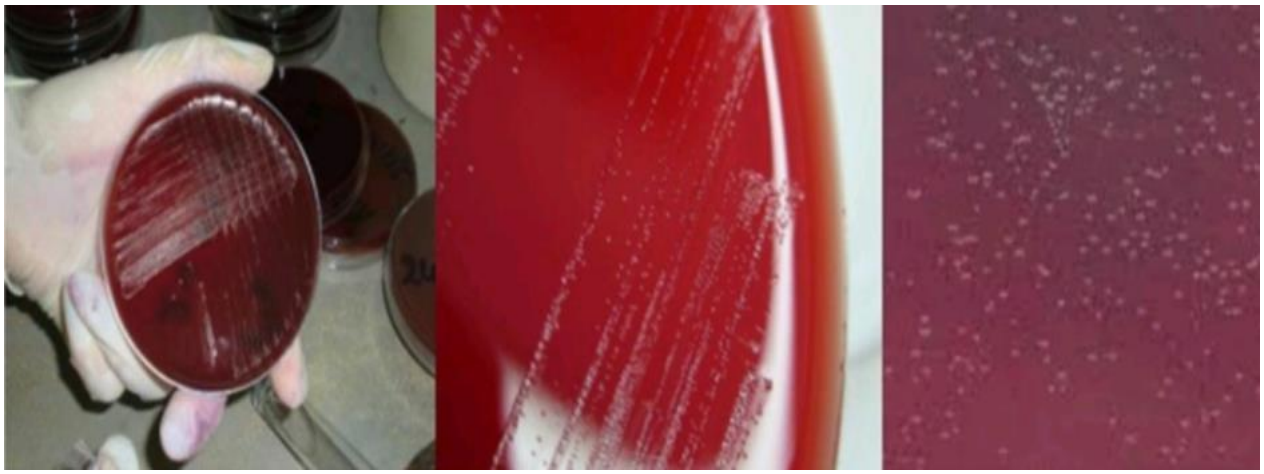


Figure 24 : Culture de *l'H.pylori* sur gélose au sang (Daoud et al. 2017)

3. L'amplification génique

Réaction en chaîne de la polymérase (PCR) La PCR est une technique d'amplification de l'ADN qui utilise la production rapide de copies multiples d'une séquence d'ADN cible pour identifier *H. pylori*. Cette méthode de test est très spécifique et peut être plus sensible que d'autres techniques de diagnostic basées sur la biopsie. L'application de cette technique à la recherche de l'*HP* a permis le clonage et le séquençage d'importants gènes responsables de la colonisation et de la pathogénicité de cette bactérie (De Korwin, 2003). Elle permet en outre d'étudier les empreintes génomiques des souches et de faire ainsi des suivis épidémiologiques avec possibilité d'études rétrospectives sur biopsies conservées dans le formol (Rambaud, 2000). Elle permet l'obtention de résultats rapides sans demander des conditions strictes de transport. Cependant, elle ne permet pas la détermination de la sensibilité aux antibiotiques sauf pour les principales mutations impliquées dans la résistance bactérienne aux macrolides et aux fluoroquinolones (Burri et Meier, 2011; Lamarque et al., 2012; Karidia et al., (Daoud et al. 2017) . Un autre inconvénient considérable de la PCR est qu'elle peut détecter les segments d'ADN de la bactérie morte dans l'estomac muqueuse des patients après le traitement ; par conséquent, il peut produire des résultats faussement positifs (Faraj et al. 2021)

– la culture et la PCR sont les seuls tests permettant à la fois de détecter l'infection et de déterminer la sensibilité aux antibiotiques. La culture permet de tester tous les antibiotiques (antibiogramme)mais reste peu accessible car délicate et difficile en raison des exigences de transport des biopsies, de la croissance lente et des conditions de culture spécifiques (peu de centres expérimentés). (Faraj et al. 2021)

4. Test rapide a l'uréase

Test invasif le plus utile, Il est considéré comme l'un des moyens diagnostiques de première ligne de l'infection à l'HP chez les patients bénéficiant d'une endoscopie haute (Burri et Meier, 2011 ; Lahmidani et al., 2013). Il est peu coûteux, rapide, facile à réaliser, très spécifiques et largement disponibles. Il donne un résultat en moins d'une heure. Il repose sur l'activité de l'enzyme uréase de H. pylori, la présence de H. pylori dans un échantillon de biopsie gastrique permet de scinder

l'urée en ammoniac et co2, l'ammoniac produit par l'uréase augmentera le pH, ce qui est détecté par un changement de couleur sur le moniteur de pH..(Joutei et al. 2010)Ce test détecte la bactérie par son activité uréasique qui transforme l'urée en ammoniac et dioxyde de carbone provoquant une augmentation du pH dans l'environnement bactérien et induisant le virage d'un indicateur coloré de pH. Une température de 37°C permet d'accélérer le virage coloré (Rambaud, 2000 ; Burri et Meier, 2011 ; Lamarque et al., 2012). En période hémorragique, la sensibilité du ce test diminue en présence de sang dans l'estomac et notamment sous la consommation d'AINS ou après une éradication incomplète (Lamarque et al., 2012; Lahmidani et al., 2013 ;Raaf et al. 2017)La positivité de ce test peut être suffisante pour l'initiation d'un traitement antibiotique. En revanche, sa négativité n'exclut pas l'infection notamment en raison d'une sensibilité moyenne qui nécessite la combinaison avec une autre méthode pour confirmer le diagnostic. Le plus souvent, le test à l'uréase est associé à un examen anatomopathologique, qui permet l'étude histologique des biopsies et la caractérisation du type de lésions présentes.(Kahia 2015)

II. Le test non invasif

1) Le test respiratoire à l'urée (UBT)

Est le test non invasif le plus important pour détecter *H. pylori*. Il s'agit d'une méthode extrêmement fiable et très rapide mais peu disponible. c'est le gold standard pour établir le diagnostic de l'infection *à H pylori* et surtout pour contrôler l'efficacité du traitement d'éradication en raison de ses hautes performances jusque là inégalées(Taharboucht et al. 2013) . Le principe de cette méthode se base sur l'activité uréasique de la bactérie. En effet, l'ingestion d'urée marquée en 13C est suivie de l'hydrolyse de cette dernière en ammonium et bicarbonate. Sous l'influence du milieu acide, les bicarbonates sont transformés en gaz carbonique donnant un rejet de dioxyde de carbone marqué 13CO2 dans l'air expiré. La détection d'une infection active à *Helicobacter pylori* est déterminée par la mesure du rapport 13C/12C, qui permet de traduire le taux d'enrichissement isotopique de l'air expiré. (Kahia 2015)

Chez les personnes non infectées, l'urée ingérée quitte l'estomac inchangé,(Faraj et al. 2021) .Un seuil limite de 4‰ est à prendre en compte. Une valeur en dessous signifie la négativité du test,

alors qu'une valeur supérieure confirme la présence du germe. Cette technique est utilisable tant pour poser le diagnostic que pour la confirmation de l'éradication du germe. (Kahia 2015)

Le patient doit être à jeun, et absorber une solution d'acide citrique ou de jus d'orange avec l'urée marquée au 13C principalement afin de retarder la vidange gastrique et allonger les temps de contact entre l'uréase bactérienne et l'urée 13C. L'innocuité de ce test permet de le répéter et donc de l'utiliser pour le dépistage et le suivi des sujets infectés après traitement. Pratiqué 4 à 6 semaines après l'arrêt du traitement d'éradication, ce test a une sensibilité de 90% et constitue la technique non invasive de référence pour confirmer l'éradication. En cas de résultat positif, une nouvelle endoscopie devra être pratiquée, avec mise en culture de la biopsie et antibiogramme, afin d'instaurer un traitement adapté (Lamsyah, 2020)

2) Test sérologique :

Les méthodes de recherche de la réponse immunitaire Les analyses de sang, de la salive, des urines ou des selles identifieront l'infection à *l'HP* en détectant la présence des anticorps spécifiques. Si les tests sont positifs (c'est-à-dire les anticorps sont présents) les bactéries sont actuellement présent, ou étaient présentes dans le passé récent (dans les trois ans passés) (Rambaud, 2000).(Daoud et al. 2017).Méthodes sérologiques L'infection par *H. pylori* induit une réponse immunitaire humorale chez l'hôte, ce qui entraîne une augmentation précoce des anticorps IgM spécifiques, puis une augmentation persistante des anticorps IgG et IgA spécifiques

Les anticorps spécifiques peuvent être détectés dans le sérum, le sang total, l'urine et la salive, à partir d'échantillons frais ou congelés. Les tests sérologiques sont basés sur la détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti CagA, par exemple) dans le sérum du patient. La simplicité et le rapport coût-efficacité ont permis d'utiliser largement les tests sérologiques pour la recherche épidémiologique afin d'évaluer la prévalence de l'infection à *H. pylori* dans diverses populations (Faraj et al. 2021)

Il existe différents types de diagnostics sérologiques, tels que l'agglutination bactérienne, la fixation du complément, le test d'immunofluorescence indirecte (IIF), le dosage immunoenzymatique (ELISA). Parmi ces tests, ELISA est la méthode la plus utilisée, la sensibilité et la spécificité de l'ELISA dépendent de la nature de la préparation de l'antigène bactérien. Cependant, cette méthode de diagnostic est incapable de différencier une infection active d'une infection guérie par l'*HP* à

cause de la persistance des anticorps longtemps après la guérison, car la séroconversion des IgG se produit environ 7 à 14 semaines après l'infection. D'autre part, des résultats faussement positifs peuvent se produire, car les titres d'anticorps peuvent rester positifs même pendant des années après la résolution de l'infection. Cependant, le titre d'anticorps spécifiques a tendance à diminuer : une baisse de 25 à 50 % du titre d'anticorps IgG dans les sérums appariés 6 mois après le traitement confirme l'éradication dans la plupart des cas (Faraj et al. 2021; Daoud et al. 2017)

3) La détection antigénique dans les selles :

Est l'autre méthode non invasive qui présente une bonne sensibilité et une bonne spécificité dans la méta-analyse globale, pour le diagnostic de l'infection à *H. pylori*. (Faraj et al. 2021) . Le principe de ce test repose sur la détection des antigènes bactériens dans les selles, par la méthode ELISA ou immuno-chromatographique avec des anticorps monoclonaux ou polyclonaux dirigés contre *Helicobacter pylori*. Elle permet de mettre en évidence une infection avant ou après traitement antibiotique. (Kahia 2015) ,Les échantillons de selles utilisées doivent êtres frais. Jusqu'à l'analyse, les selles doivent être stockées au maximum pendant 72 heures, dans un récipient étanche, et à une température de 2 à 8°C, pour le transport au laboratoire. Si ce n'est pas possible, les selles doivent être congelées au laboratoire (François et al., 2007 ; Mégraud, 2008). (Daoud et al. 2017)

Le test de l'antigène des selles est techniquement réalisable chez les patients souffrant de saignements gastro-intestinaux supérieurs, ainsi est utilisable à tous les âges, et est sans doute la méthode la plus pratique en pédiatrie, du fait que la collecte de selles ne pose pas de problème à cet âge (Burri et Meier, 2011 ; Spalinger, 2012 ; Lamarque et al., 2012).



Figure 25 : Prélèvement des selles (Mahamadou 2020)

Avantage et inconvénient :

Test Endoscopique	Avantage	Inconvénient
Histologie	Excellente sensibilité et spécificité Permet d'évaluer la présence d'une gastrite active Permet d'évaluer les lésions du muqueuse gastrique et le risque de cancer gastrique	Couteuse et nécessite des infrastructures et du personnel formé Résultat dépendant de la densité bactérienne et de l'expérience du pathologiste Nécessite d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant
Culture	Test de référence sensible et spécifique Permet de réaliser un antibiogramme et d'évaluer la sensibilité à tous antibiotiques Possibilité de conserver les souches congelées	Couteuse, difficile à réaliser et peu disponible Importance des délais et condition du transport Nécessite d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant
Test rapide de l'uréase	Peu couteux et donnant des résultats rapides Excellente spécificité et une très bonne sensibilité chez les patients sélectionnés Simple et réalisable lors de la gastroscopie	La sensibilité a été considérablement réduite dans le contexte post traitement
PCR	Excellente spécificité et sensibilité Déterminer la sensibilité aux ATB Permet la détection des mutations impliquée dans la résistance à la clarithromycine	Méthodologie non normalisée dans les laboratoires et peu disponible

Test non endoscopique	Avantage	Inconvénient
Sérologie	Peu couteuse largement disponible Seul test à ne pas négativer sous IPP ou ATB Non influencé par la charge bactérienne Facile a réaliser	Non recommandée après H Pylori thérapie
Test respiratoire à l'urée	Identifie une infection active à *H.Pylori* Utile avant et après le traitement contre *H.Pylori*	Sensibilité diminuée en cas d'ulcère hémorragique, de gastrite atrophique et de tumeur gastrique Nécessite d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant
Détection génique dans les selles	Identifie une infection active à H.pylori Excellente valeurs prédictives positives et négatives, indépendamment de la prévalence d'HP Utile avant et après traitement contre H pylori	Nécessite d'avoir un transit normal Sensibilité diminuée en cas d'ulcère hémorragique, de gastrite atrophique et de tumeur gastrique Nécessite d'arrêt des ATB 4 semaines avant et des IPP 2 semaines avant

1-Profil épidémiologique

Prévalence de l'infection

Une étude prospective est menée sur des patients ayant subi des biopsies gastriques. L'infection à *H. pylori* est universellement répandue mais la prévalence de l'infection varie en fonction des conditions d'hygiène des différents pays, ainsi, plus celles-ci sont défavorables plus la prévalence de l'infection est importante variant de 10 à 80% en fonction des pays. En effet, dans les pays en voie de développement atteint 70% ou plus (79 % en Algérie, 71 % au Maroc, 69 % en Côte d'Ivoire) contre 40% ou moins dans les pays développés, et logiquement, dans les pays développés, un statut socio-économique bas est associé à une séroprévalence à l'*HP* plus élevée. La Prévalence de l'infection à *H. pylori* dans les 755 dossiers étudiés, la recherche de *H. pylori* à l'examen Anatomopathologique était positive chez 598 patients, Nous constatons que le pourcentage de patients infectés dans notre étude est de 79%, ces résultats se situe dans les limites des valeurs rapportées par plusieurs études africaines qui varient de 57 % à 92 % et supérieure aux données européennes où cette fréquence ne dépasse pas 45 %. **(Joutei et al. 2010; Daoud et al. 2017)**

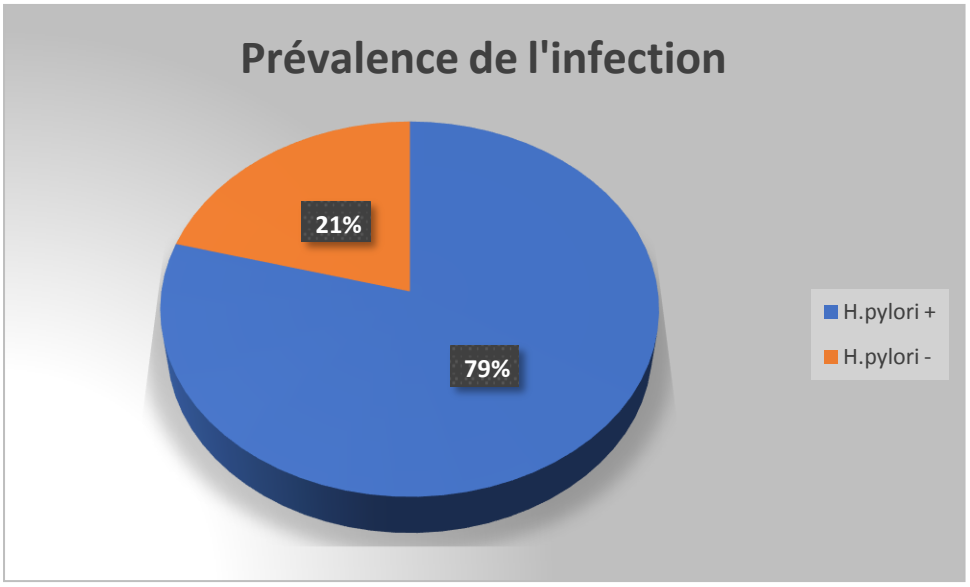


Figure 26: Répartition selon la prévalence de l'infection

Tableau 01 : répartition des patients infectées par *Helicobacter pylori* dès la période de (2017- 2022)

L'année	Nombre de cas	pourcentage
2017	61	10%
2018	114	19 %
2019	150	25%
2020	104	17%
2021	140	23%
2022	43	07%
Total	598	100 %

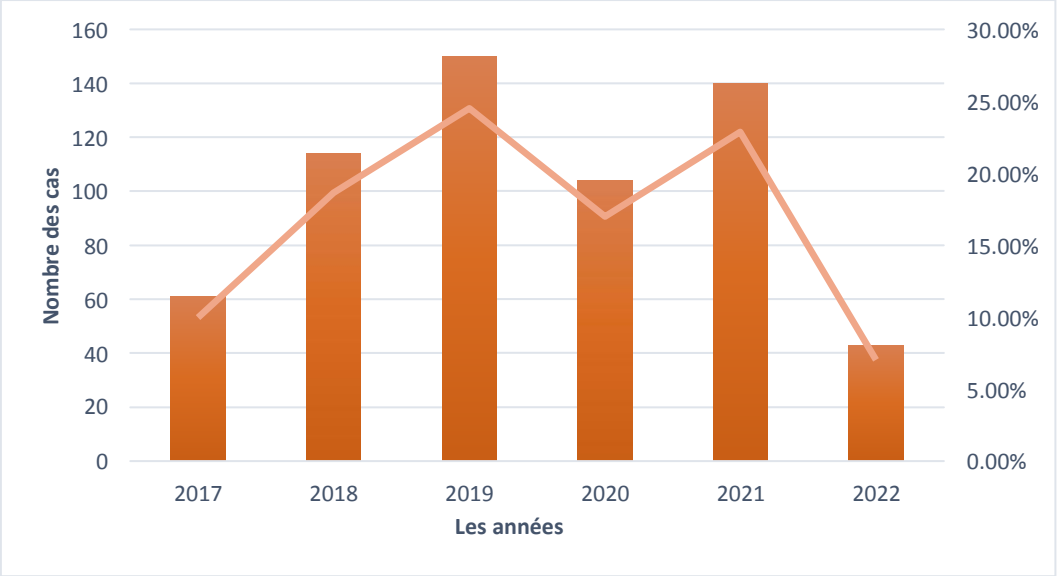


Figure 27 : Représentation graphique de répartition des patients infectées par *Helicobacter pylori* par des années

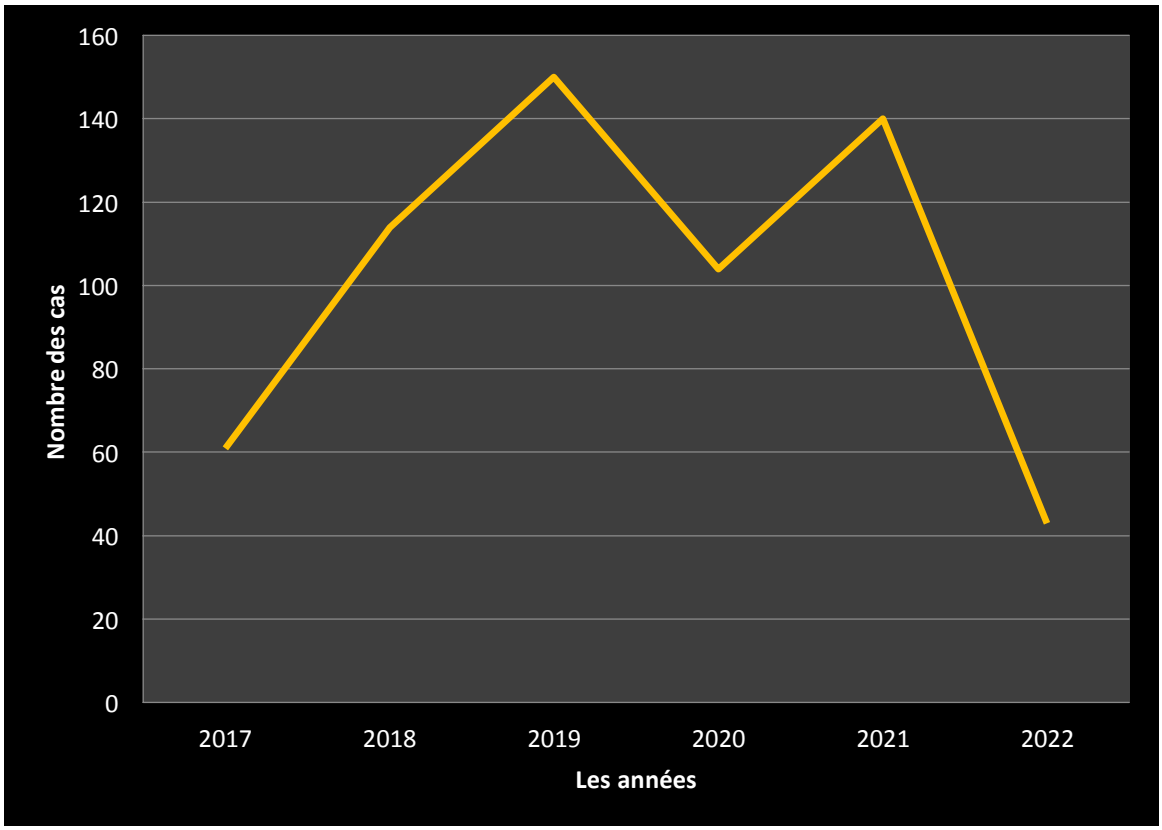


Figure 28 : Fréquence annuelle des patients présentant différentes pathologie gastrique associes à *H.pylori*

La moitié de la population mondiale est touchée par cette infection **(Hafidi et al. 2013)** paradoxalement, la prévalence de l'infection à *H.pylori* selon nos résultats au cours de l'analyse des dossiers cliniques, seulement 598 cas ont été retenus et présente des pathologies gastriques d'une période entre 2017 et 2022 . En revanche il a été constater que l'année 2019 est la plus touchée possédant une prévalence élevée par rapport aux années antérieurs suivi par une diminution notable en 2020, en effet plusieurs études ont évalué l'effet négative de la pandémie de COVID-19 sur les taux de dépistage et de diagnostic de plusieurs pathologies, parmi eux les pathologies gastriques. Nos résultats obtenus ont en accorde avec ces études, nos résultats suggèrent que le volume de biopsie de le anomalies gastriques due à *H. pylori* ont diminué dans le système de soins de santé durant la pandémie de COVID-19.

1. **Répartition des patientes selon le sexe**

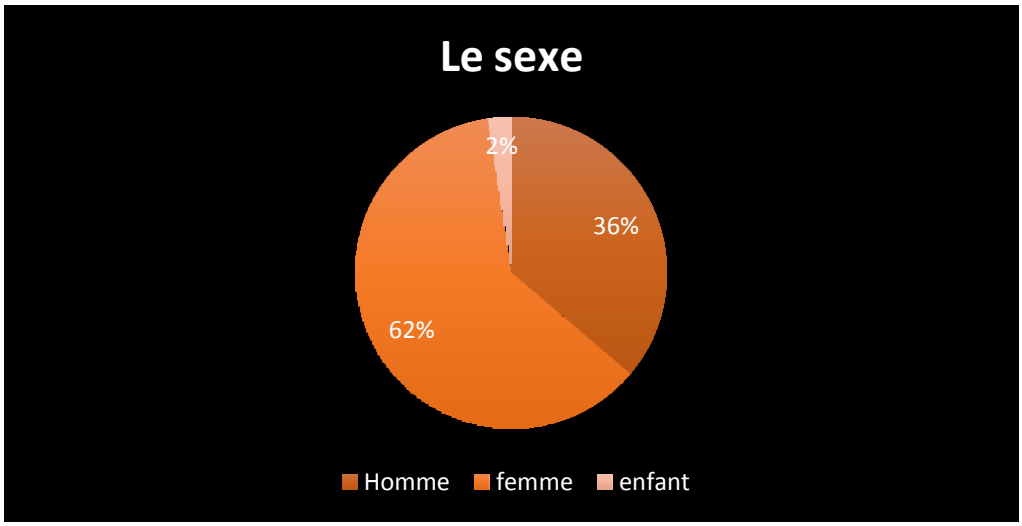


Figure 29 : Répartition en fonction du sexe des différentes pathologies gastriques

Notre série démontre que la positivité à *H. pylori* est de 62 % chez les femmes et de 36 % chez les hommes alors que les enfants ne représentent que 2% de la fréquence total avec un sex ratio 1.6.

La prédominance féminine dans notre travail est également rapportée par un docteur pathologiste en laboratoires à el Harrach (Alger) en 2016 et d'autres thèses au Maroc durant l'année 2014 et 2017, et (Joutei et al. 2010); en revanche, dans l'étude de Diomandé et al, les hommes sont illustrés comme le sexe le prédominant, tandis que Glupzynski et al ne trouvaient pas de la relation entre *l'H. pylori* et le sexe. Ce fait de la fréquente représentation des femmes peut être lié à la prédominance féminine dans la population générale ou à d'autres facteurs, les études futures qui tiennent compte des facteurs qui influencent l'infection en fonction du sexe pourront confirmer l'égalité entre sexe de la prévalence *à l'H. pylori*. **(Hafidi et al. 2013)** .Par conséquence, plusieurs études ont démontré que l'origine n'a pas d'effet sur l'apparition des pathologie gastrique liée seulement à *H.pylori* mais plutôt au niveau socio-économique et d'hygiène **(de Korwin 2006),** et que le sexe n'est pas semblable a être facteur de risque **. (Attaf et al .,2003).**

2. Répartition des patientes selon l'âge

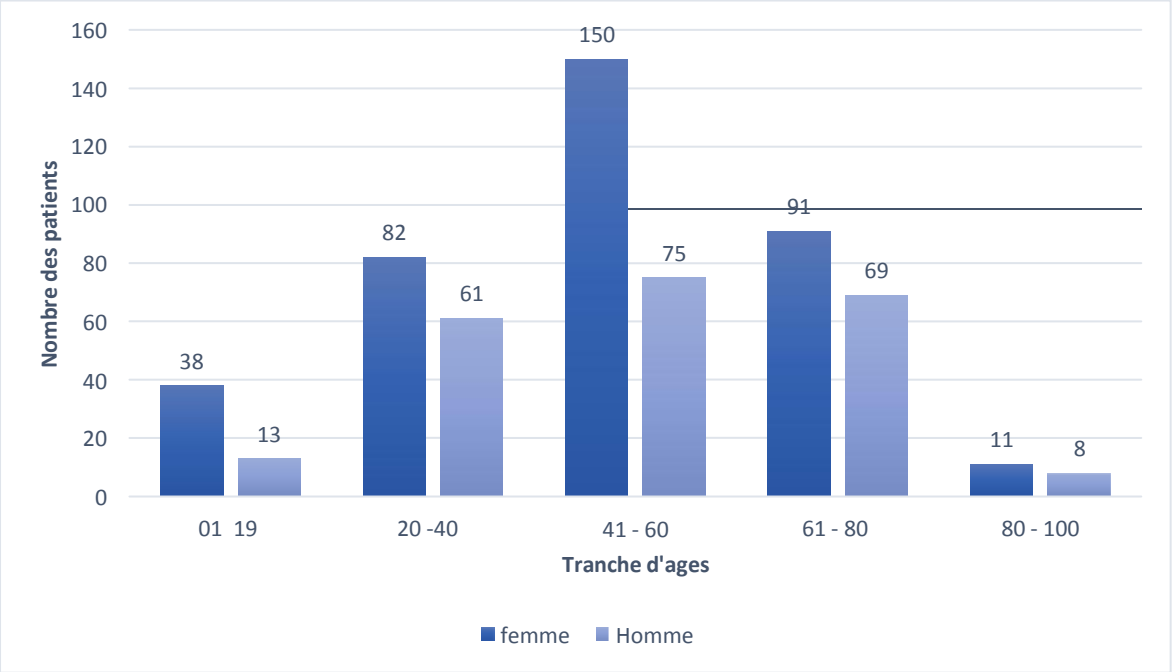


Figure 30 : Répartition selon l'âge des différentes pathologie gastriques

La répartition des pathologies gastriques en fonction de l'âge est représentée dans la Figure 31 L'âge moyen de nos patients est de 59 tout sexe confondue avec des extrêmes allant de 11 ans à 97 ans avec (khi 2 égale à 8.71) l'analyse de nos patient selon le sexe retrouve que
Chez les femmes (62%) : la moyenne = 74.4avec une médiane 82.
Chez les homme (38%): la moyenne = 45.2avec une médiane 61.
L'étude de l'impact du facteur âge a montré que les pathologies gastriques de forte prévalence appartiennent à La classe d'âge '41-60 ans' qui correspond aux donnée de la littérature. D'après les études de sokpon en 2016 et d'autre thèses au Maroc 2014 , la prévalence de l'infection à *HP* varie en fonction d'âge et d'hygiène et des conditions socio-économiques ,dans leur série statistique la prévalence plus élevé chez les femmes et varie selon les classe d'âge, avec prédominance de tranche d'âge 40-59 .par contre ,d'autres auteurs trouvent que la tranche d'âge la plus touchée par l'infection à *H .pylori* sont les sujet âgées entre 55 ans à74.ans **(Sokpon et al. 2016).**

Par ailleurs ,si on compare par tranche d'âge ,*H.pylori* est retrouvé dans la série des littératures a un taux de 35 % chez les patients dont l'âge se situe entre 40-50 avec moyenne 43.48.Cette moyenne est inferieure aux chiffres européens qui sont autour de 60. Ceci peut-être à cause de l'espérance de vie plus élevée en Europe qu'en Afrique.Des études réalisées en milieu africain tropical ont montrés que les patients à niveau socio-économique modeste sont

les plus touchés ; Par contre, d'autre étude en Afrique ,aucune différence significative n'a été rapportée concernant le tranche d'âge . Ilboudo et al avancent qu'en Afrique suggèrent que l'individu à l'âge adulte et quel que soit son niveau socio-économique avec une enfance dans un environnement propice à la contamination en effet, des travaux ont montré que la contamination se fait tôt dans l'enfance et avant l'âge 10 ans plus de 50% des enfants des pays en développement serai déjà contaminé **(Joutei et al. 2010)**

Répartition des infections à *Helicobacter pylori* selon le type de gastrite et les éventuelles pathologies liées

Tableau 02 : nombres annuelle des différentes pathologies gastriques associées à *H.pylori* .

Année	GC	Ulcère	ADK	MALT
2017	**55**	**0**	**01**	**0**
2018	**106**	**03**	**03**	**0**
2019	**126**	**02**	**04**	**0**
2020	**94**	**0**	**0**	**0**
2021	**109**	**02**	**0**	**0**
2022	**39**	**01**	**2**	**0**
TOTAL	**529**	**08**	**10**	**0**

L'analyse de nos résultats annuels des différente pathologies gastriques montre une similitude dans l'évolution avec un pic de fréquence en 2019 . A l'inverse , les ulcères après un pic en 2018 leur fréquence semble en diminution .

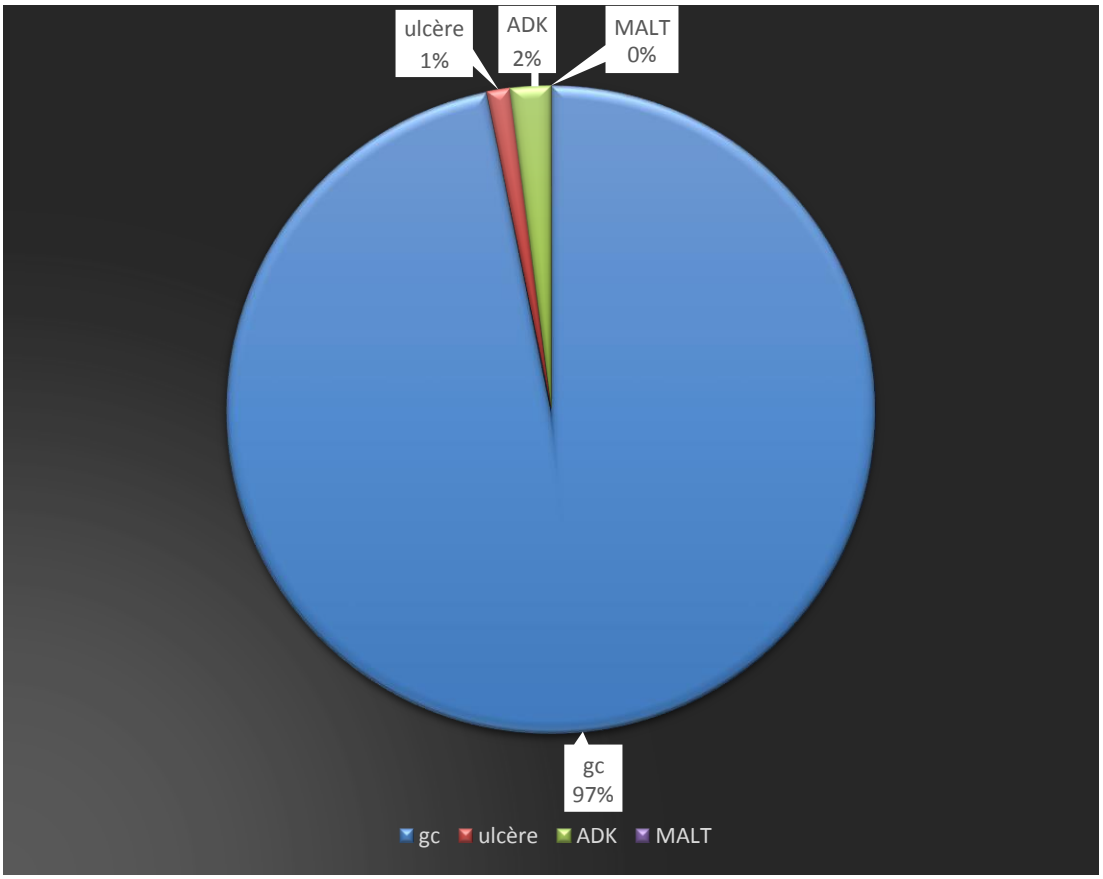


Figure 31 : Répartition graphique selon le type de pathologies

L'infection par *H. pylori* est devenue le facteur étiologique incontournable de nombreuses pathologies gastriques. **(Joutei et al. 2010).** L'étude anatomopathologique des biopsies pendant les 5 ans précédents a montré que 97 % de la population infectée par *H. pylori* était atteinte de gastrites chroniques souvent atrophiques . Concernant l'Adénocarcinome gastrique, sa fréquence était de 1% alors que l'ulcère gastrique n'a été observé que chez 2 % de cette population, ainsi nous avons remarquée de cette étude que le Lymphome de Malt est d'une fréquence de 0%, rejoignant ainsi les résultats des autres études africaines. En Ethiopie, Asrat et al , notaient la présence d'une gastrite chronique dans 99,3 % des cas.**(Hafidi et al. 2013 ; Goldstom et al. 1996).** D'autre Auteurs marocains présument que *H. pylori* est effectivement corrélée le plus souvent à une gastrite chronique atrophique avec une prévalence de 95,56 % Concernant l'ulcère gastrique sa fréquence dans la population infectée est de 5 %.**(Joutei et al. 2010)** . Par contre**,** Daoud et al trouvent que la gastrite chronique , était présente que chez 51 % des patients suivi par l'ulcère gastrique qui est plus fréquent que les adénocarcinomes (le cancer gastrique et le cancer de MALT) **(Daoud et al. 2017)**. Ainsi, La prévalence de l'infection à *HP* diminue en Europe (20 à 30%) ,mais reste élevée dans les pays en voie de développement (70 à 90%) (**Hafidi et al. 2013).**

Cette fréquence élevée de la gastrite chronique chez les patients dans notre série peut s'expliquer par la jeunesse de la population générale et par la consommation de substances gastro-toxiques plus importante à cet âge (le tabagisme, l'alcool , le régime alimentaires…) , Ainsi les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont été incriminés dans la survenue de la gastrite chronique et aussi le stress . Par ailleurs la précoce infestation à *Hélicobacter pylori* dans les populations à bas niveau d'hygiène, comme la nôtre, peut avancer l'âge de la gastrite chronique d'autant plus que la relation entre cette dernière et *Hélicobacter pylori* est bien établie . Le site de prédilection de ce germe est la muqueuse gastrique **(HELLAL Amina;HAMICHI Sabrina 2017)**

Répartition selon le siège de prélèvement

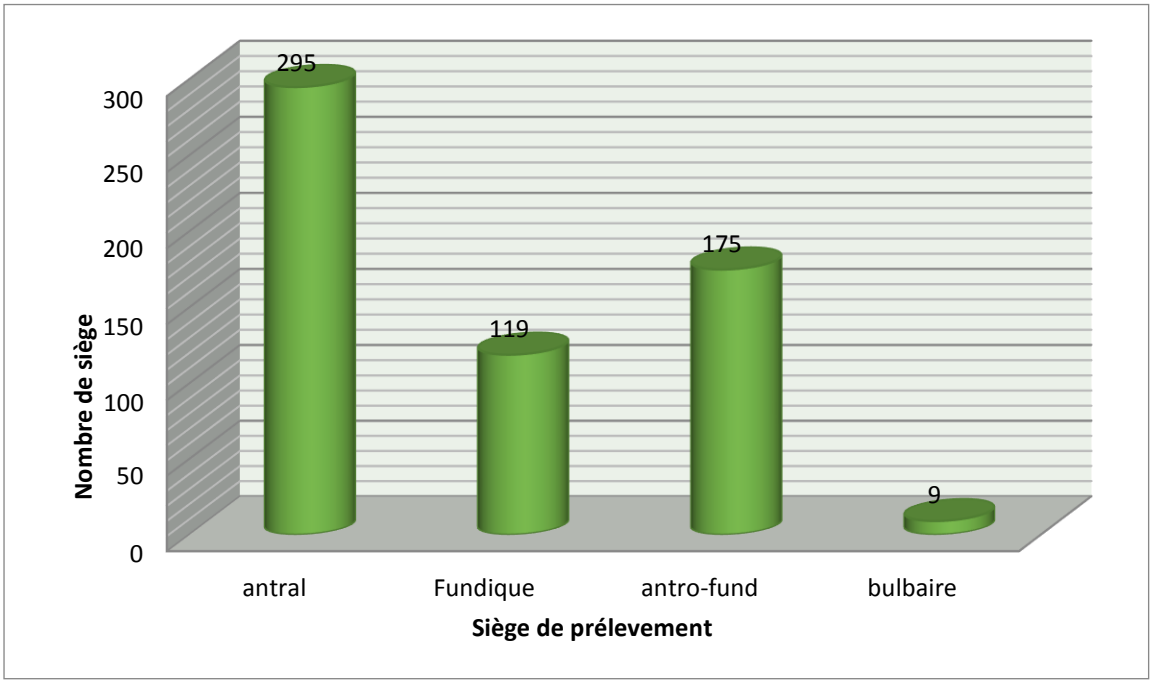


Figure 32: Répartition de pathologie gastrique associé à *HP* selon leur localisation

D'après le système de Sydney, le laboratoire n'a pas l'opportunité de recevoir 5 prélèvements et ce pour des raisons technique en salle d'endoscopie**.**

Le total des prélèvements de la muqueuse gastrique reçu pendant cette période 598 cas

Les pathologies au niveau de l'antre dans 295 cas (49%), alors que l'atteinte Antro-Fundique est observé chez 175 patient (29%), et que l'atteinte fundique n'est observé que chez 119 cas (20%) , avec d'autre prélèvement note au niveau bulbaire 9 cas (2%).

Par conséquence, la muqueuse antral est colonisée d'une forte fréquence par rapport a d'autre localisation ce qui confirme l'existence d'une corrélation entre nos résultat et les données de la littérature.**(Doffou et al. 2019 ; Hafidi et al. 2013)** .En revanche, Ces valeurs restent

supérieures à celles rapportées par Binan et al. et Seoane et al. qui attribuent respectivement 40,0 % et 48,1 % des lésions à *H. pylori* au siège antral. **(Joutei et al. 2010)** .

L'examen anatomopathologique a permis d'apprécier la sévérité de la gastrite (activité, atrophie), la présence de *HP* et l'éventuelle présence et le degré de métaplasie.**(Nour et al. 2017).**

Répartition selon la classification de Sydney

La classification se fait selon six critères pour chaque site de la muqueuse gastrique .

La chronicité des lésion est évaluée sur la densité de l'infiltrat inflammatoire de lamina propria qui est déterminée par l'activité de la gastrite qui représente la fonction du nombre de polynucléaire PNN présents dans la muqueuse gastrique ,l'atrophie représente le degré de la perte ou la destruction des glandes spécialisées qui peut évoluée vers une métaplasie intestinal qui est reconnue principalement par la présence de cellules caliciforme et de cellules absorbant , la présence du germe *H.pylori* se forme « arc et des bâtonnets » ainsi les follicules lymphoïdes ,leur présence dans la muqueuse gastrique constitue le MALT **. (Doffou et al. 2019)**

Tableau 03 : des différents critères de classification des gastrites dans le système de Sydney (Slama et al. 2016)

Intensité	Inflammation	Activité	Atrophie	Métaplasie intestinale	*H.pylori*	Follicules lymphoïdes
Légère(+)	Quelque cellule en surface	Quelque PNN au niveau du chorion	Inférieure de 30% de glandes disparues	30%	Rare	Inférieure à 2
Modéré (++)	Infiltrat dense surtout en surface	Foyer de PNN /chorion+ épithélium	30% à 70% de glandes disparues	30%à 70%	Nombreux faciles à observer	2 à 4
Sévère(+++)	Infiltrat diffus dense	Très nombreux PNN	Supérieure de 70% de glandes disparues	70%	Très nombreux	Supérieure à 4

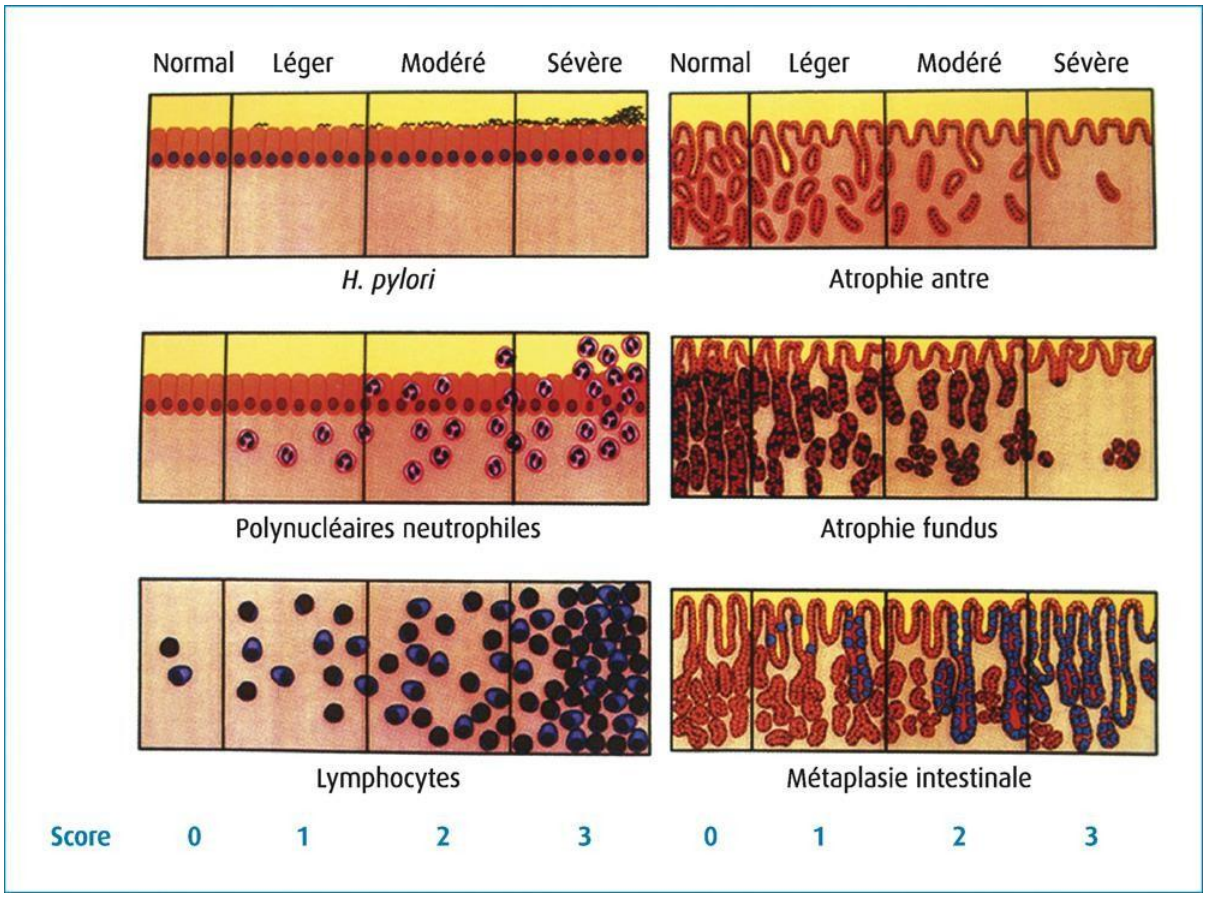


Figure 33 : Évaluation de la gastrite à *H. pylori* selon la classification de Sidney **(Delchier2008)**

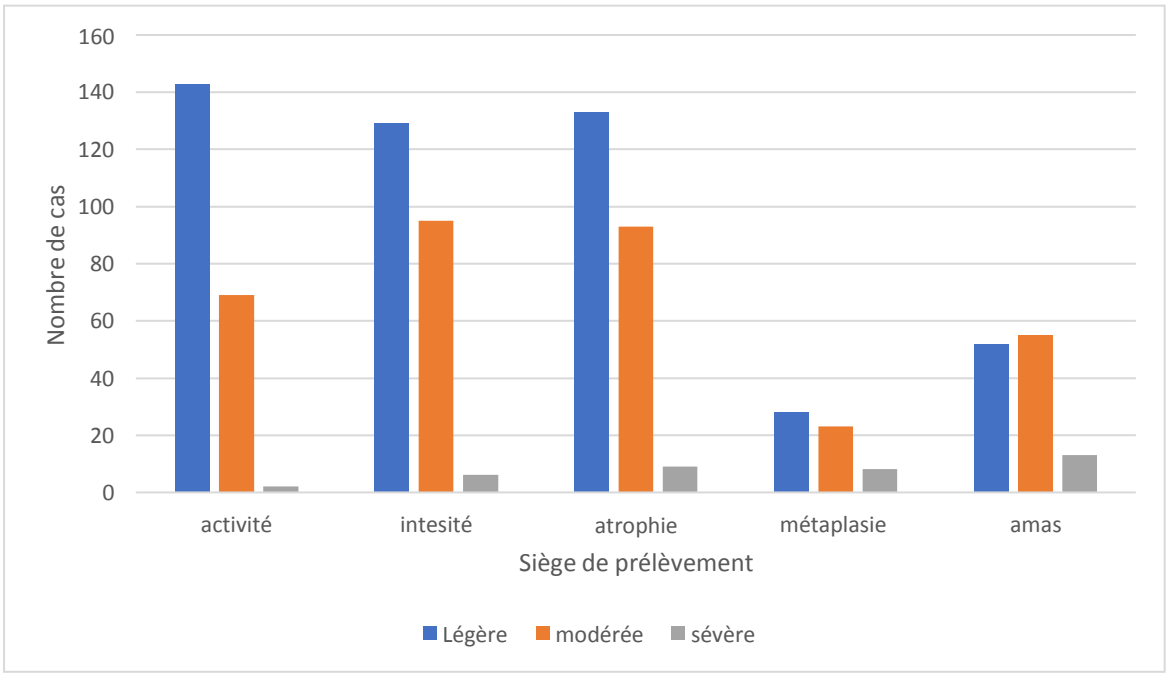


Figure 34 : Représentation graphique de l'évaluation des paramètres histologique des gastrite dans le system Sydney.

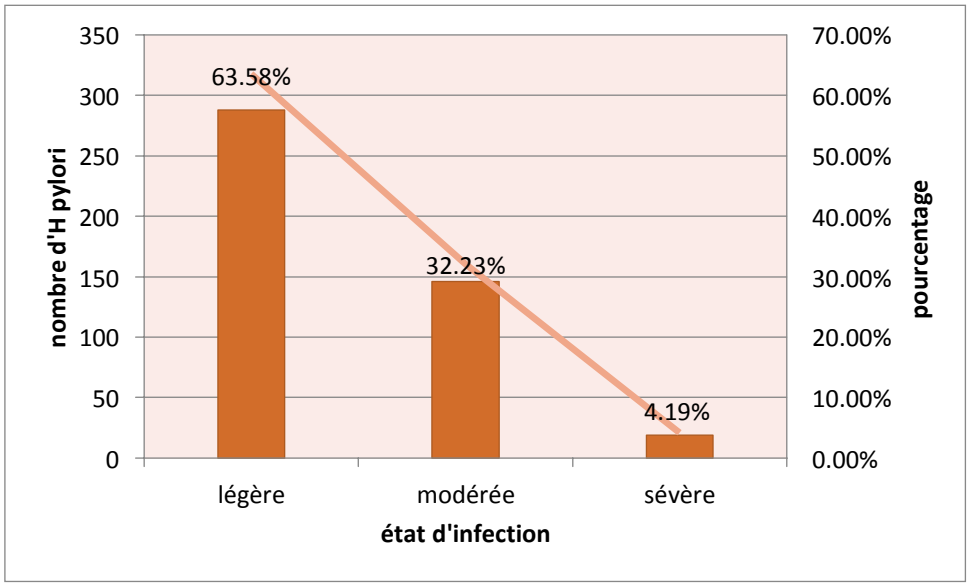


Figure 35 : Représentation graphique de la présence *d'H.pylori* et leur pourcentage.

L'utilisation du 'Sydney system' nous a permis de noter que *Helicobacter pylori* était corrélée à la présence de l'inflammation chronique, de l'AG, de l'activité et des follicules lymphoïdes. *Hp* est le principal facteur étiologique de la GC en Afrique Noir Néanmoins, Choudhary et *al.*, en Inde, n'ont pas noté de corrélation entre l'intensité de l'infection à *Hp* et celle de la GC. Tanko et *al.*, en Afrique Noire n'ont pas observé de lien entre *Hp* et MIG. Par contre, Ghasemi et *al.10*, ont rapporté une relation statistique significative entre l'intensité de la colonisation par *Hp* et, la MIG et AG**. (Doffou et al. 2019)**

L'atrophie glandulaire représente 28% .D'après une comparaison de nos résultats avec des données de littérature qui sont similaires .Par contre, l'atrophie glandulaire s'observe dans 76% des cas, Selon Chen et al. l'atrophie glandulaire est observée dans 52% des gastrites chroniques**(Slama et al. 2016)** La fréquence de la gastrite chronique atrophique témoigne d'un stade déjà avancé de la maladie. Cette atrophie est redoutable car elle prédispose à une métaplasie intestinale sur laquelle pourra se développer un cancer. **(Kouyate 2021)**

Ainsi que nous avons trouvé 7% des cas total présente la MI à partir de laquelle peut se développer un adénocarcinome gastrique qui était associée aux gastrites chroniques. Ce taux est comparable aux résultats rapportés par Coulibaly B Niakaté M .La prévalence de cette lésion était proportionnelle au degré d'atrophie glandulaire. **(Coulibaly B,.2012 ; Niakaté M.,2013)**

L'*Helicobacter pylori* était associé à tous nos cas de gastrites chroniques majoritairement légère dans 63.58 % des cas. D'autres études Attia KA et Diomandé M en Côte d'Ivoire ainsi que Coulibaly B et Carine KTS au Mali rapportaient une fréquence supérieure à la nôtre avec respectivement 74,5%, 91,3%, 87,5% et 80,8% de gastrites chroniques associées à *Helicobacter pylori*. **(Coulibaly B,.2012 ;Attia K A.,2001 ; Carine K.,2006 ;diamondé.,1991)** Contrairement à Oluwasola (Nigéria) et Khouri K (Liban) qui ont trouvés des fréquences de 22,4% et 50,4% des gastrites chroniques associées à *Helicobacter pylori*. L'importance d'*Helicobacter pylori* soulignée dans notre étude réside dans le fait que « tous les malades infectés par *Helicobacter pylori* développaient une gastrite » **.(Flejou j et al.,1997) (Kouyate 2021).**

Nous pouvons dire que l'*Helicobacter pylori* représente le facteur étiologique le plus fréquent de nos gastrites chroniques histologiquement prouvées, à l'instar des données de la littérature. **(Kouyate 2021)**

Nos résultats montre la présences des follicules lymphoïde dans 14 % des cas et ce nombre est nettement similaire à celui des résultats de Carine KTS (Mali qui a trouvé 14,6%.) **(carine .,2006)**. D'ailleurs, ces derniers sont absents dans la muqueuse normale de l'estomac, et en réponse à une infection par *de l'Helicobacter pylori* , les follicules hyperactifs peuvent se développer en lymphome gastrique de type MALT (lymphome associé aux muqueuses, aussi B.Garg et al ont identifié des follicules lymphoïdes chez 19% des sujets, et suggèrent que la présence des follicules lymphoïdes était fortement associé à une inflammation muqueuse, une activité et une infection par *de l'Helicobacter pylori* . **(Bhavna Garg et al ., 2012)**

- Dans notre études on représente un cas témoin :

  Cas 01: Gastrite chronique et Métaplasie intestinale .

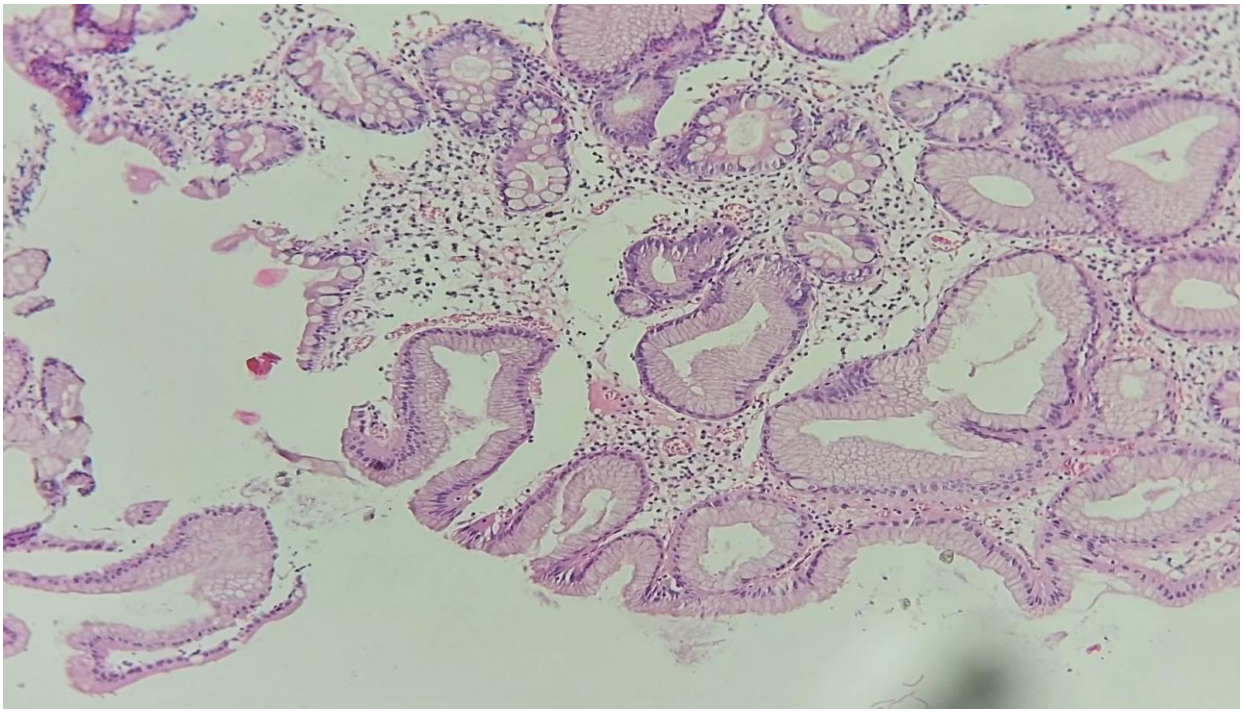


Figure 36 : coupe histologique du région fundique avec une métaplasie intestinale par microscope (*20)

Sur le plan hématologique, les gastrites chroniques à *Helicobacter pylori* sont toutes associées à une anémie. **(Kouyate 2021)**

Répartition selon le pathologie auto –immune associées a *HP*

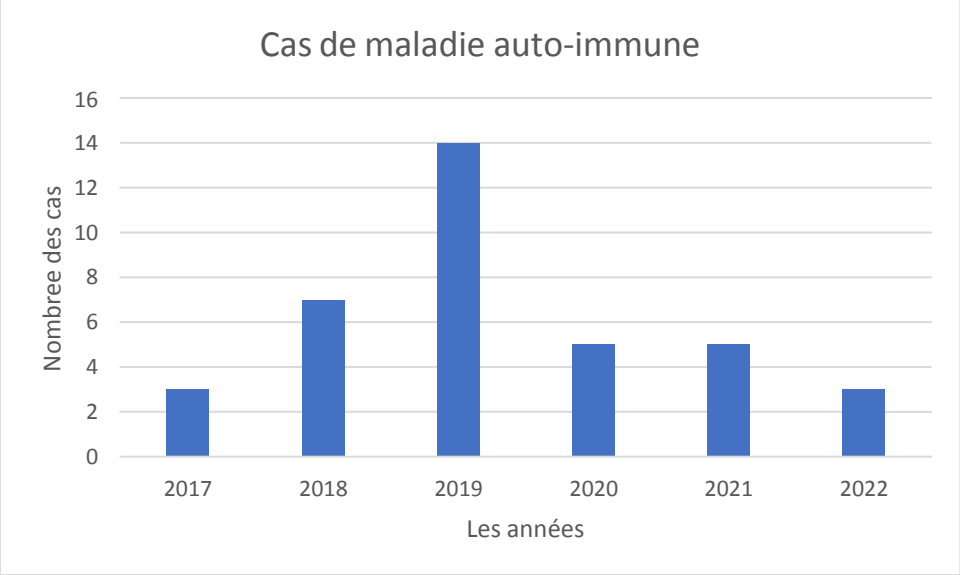


Figure 37 : Représentation graphique de l'évolution de la pathologie de biermer

Parmi les pathologie impliquées dans l'infection à *HP* nos résultat montre la présence de maladie de biermer avec un pourcentage de 6 % des patientes infectées ..

Dans notre étude, et l'étude des littératures en absence d'autres étiologies pouvant expliquer l'anémie, que l'éradication de l'*HP* a permis d'une nette amélioration du taux d'hémoglobine, suggérant l'existence d'une association gastrite chronique a *HP*/anémie ferriprive, qui mérite d'être étayée par des études a plus larges échelles. **(Nour et al. 2017) .**

- **Anémie ferriprive**

Une grande partie des personnes souffrant d'anémie ferriprive présentent une gastrite atrophique associée à *H. pylori* , dans certains cas l'éradication de l'infection améliore la numération érythrocytaire et le taux de fer dans le sang.

Une explication possible que la gastrite inhibe l'absorption du fer, qui nécessite de l'acide chlorhydrique gastrique et de l'acide ascorbique alimentaire.

En cas de gastrite, les niveaux d'acide gastrique et d'acide ascorbique sont plus faibles. L'acide gastrique réduit le fer ferrique à la forme ferreuse et l'acide ascorbique forme des complexes ferreux solubles, qui sont tous deux plus efficacement absorbés. Un autre mécanisme possible est que *H. pylori* séquestre le fer de son hôte. Les isolats de *H. pylori*

provenant de patients atteints d'anémie absorbent le fer plus efficacement que les isolats provenant des personnes qui n'ont pas une atteintes d'anémie. La lactoferrine est une source importante de fer pour *H. pylori,* et est sécrétée par les neutrophiles, qui sont présents dans la muqueuse gastrique enflammée . **(Robinson et Atherton 2021)**

- **Carence en vitamine B12**

L'absorption de la vitamine B12 nécessite de l'acide gastrique, d'abord en la libérant des complexes protéiques présents dans les aliments et ensuite en lui permettant de se lier au facteur intrinsèque. Le facteur intrinsèque est produit dans le corpus gastrique et est nécessaire à l'absorption de la vitamine B12 .Comme dans le cas de l'anémie, l'éradication de H. pylori peut améliorer l'absorption de la vitamine B12 et rétablir les taux chez les personnes atteintes de gastrite atrophique . Anémie pernicieuse, la forme la plus grave de carence en vitamine B12, est généralement causée par une gastrite auto-immune**(Robinson et Atherton 2021)**.Généralement, cette affection n'est pas liée à *H. pylori* mais on pense parfois qu'elle est déclenchée initialement par une infection à *H. pylori*, Elle implique une inflammation grave et une atrophie du corpus gastrique, pour conséquence perte de la sécrétion du facteur intrinsèque . **(Robinson et Atherton 2021)**

La réponse immunitaire de l'hôte

L'hébergement d'une infection persistante par un agent pathogène entraîne une inflammation , est déclenchée lorsque les cellules immunitaires innées détectent une infection ou une lésion tissulaire . Bien que *H. pylori* manipule le système immunitaire de l'hôte. **(Yang & Hu, 2022 ; Robinson et Atherton 2021) .**L'inflammation est un processus biologique essentiel et complexe qui protège l'organisme contre les dommages potentiels causés par une infection ou une blessure, et se développe en réponse aux modèles moléculaires associés aux agents pathogènes (PAMP) de *H. pylori* et aux modèles moléculaires associés aux dommages (DAMP) des cellules épithéliales endommagées .Les récepteurs de reconnaissance des formes (PRR) sont associés à la membrane ou solubles, ils sont possédés par des cellules immunitaires et non immunitaires et répondent aux PAMPs et aux DAMPs, initiant des cascades de signalisation en aval, y compris la production et la sécrétion de cytokines pro- et anti-inflammatoires pour moduler davantage la réponse immunitaire. Ainsi Les lymphocytes B et T, les cellules NK et autres lymphocytes innés, les CD, les neutrophiles, les macrophages et les mastocytes, sont présents tout au long de la vie de l'hôte . **(Yang & Hu, 2022 ;Robinson et Atherton 2021).** Le rôle des anticorps dans l'immunité protectrice est basé

sur l'analogie avec d'autres infections des muqueuses, il a été initialement supposé qu'une réponse immunitaire protectrice contre *H. pylori* serait principalement médiée par les anticorps.**(Kusters et al., 2006)**

Les Cellules présentatrices d'antigènes (CPA (macrophages, DCs, et cellules B)). Exprime à leur surfaces PRRs ,incluant les TLRs, les récepteurs de type NOD (nucleotide-binding oligomerization) (NLR) et les récepteurs de lectine de type C (CLR) peuvent détecter les PAMPs dérivés de *H. pylori*, tels que le lipopolysaccharide (LPS), les lipoprotéines et le peptidoglycane (TLR2), l'acide polycytidique (TLR3), le LPS et les protéines de choc thermique (TLR4), la flagelline (TLR5 et 11), et les ADN non méthylés contenant des CpG (TLR9) . La présence de ces antigènes à l'intérieur de la cellule est un indice évident de la présence d'agents pathogènes intracellulaires, mais apparemment les extracellulaires, comme *H. pylori*, sont également reconnus et peuvent être distingués des organismes commensaux. **(Kusters, van Vliet, et Kuipers 2006; Yang et Hu 2022)**

L'activation des TLR augmente l'activité de NF-κB et la transcription des IFN de type I .Les TLR2 et TLR4 présents sur les DC et les macrophages peuvent reconnaître les LPS et façonner le milieu des cytokines et des chimiokines pro- et anti-inflammatoires induites par *H. pylori*. **(Kusters, van Vliet, et Kuipers 2006; Yang et Hu 2022)**

TLR9 est exprimé exclusivement dans les vésicules intracellulaires et reconnaît les motifs ADN CpG non méthylés pour induire la transcription de NF-κB et IRF7 via MyD88 et l'augmentation ultérieure des cytokines inflammatoires et des IFN de type I dans les APC. Il a également été démontré que TLR9 est impliqué dans la suppression et la promotion de l'inflammation après avoir reconnu l'ADN de *H. pylori.* Les CLRs des CD et des macrophages peuvent être activés par les métabolites de *H. pylori* modifiés à partir du cholestérol de l'hôte (cholestéryl acyl α-glucoside) exacerbant la gastrite . Lectine de type C Non-intégrine spécifique des DC, qui capture les molécules d'adhésion intercellulaire. **(Yang et Hu 2022)**

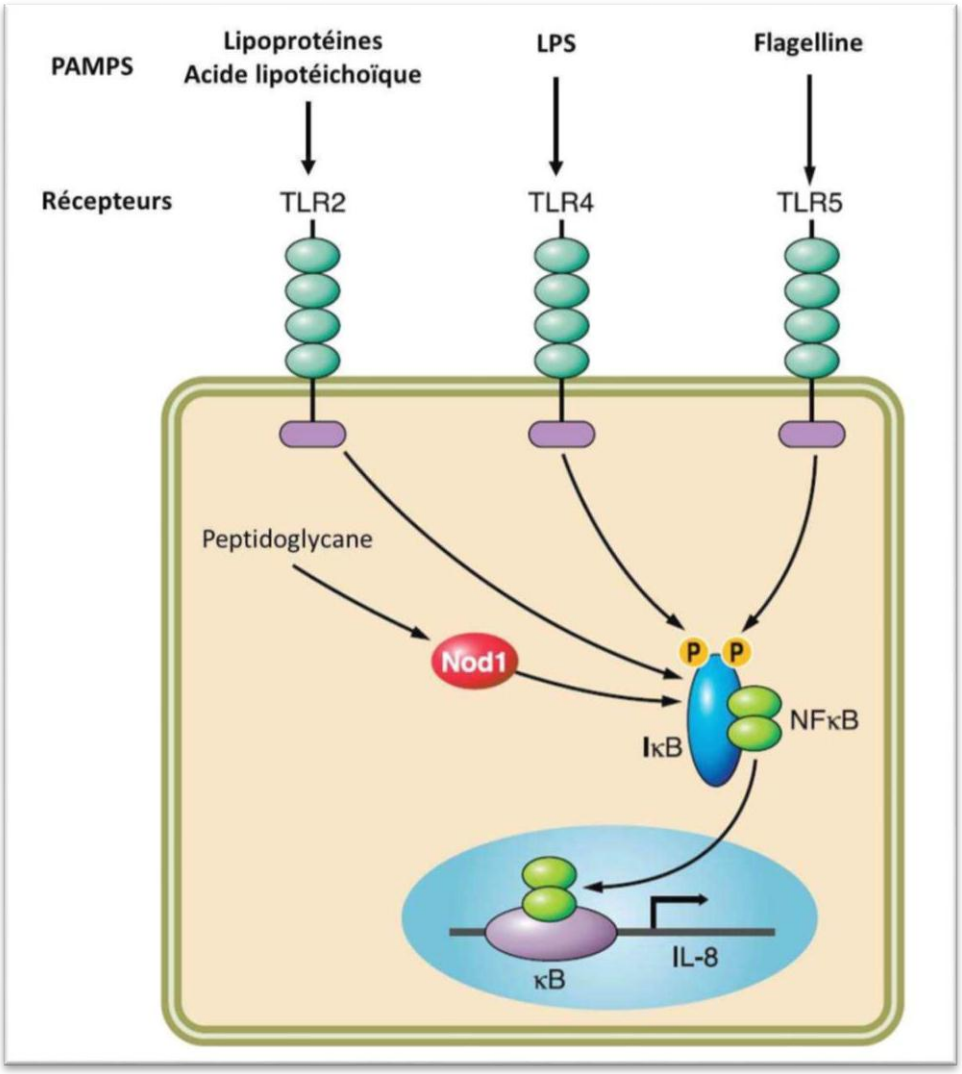


Figure 38 :. Reconnaissance des pathogènes par les TLRs

L'activation des TLRs et des récepteurs intracellulaires (Nod1) par les motifs moléculaires spécifiques des microorganismes (PAMPs) cible plusieurs voies de signalisation intracellulaires qui induisent au final l'activation de NF-κB et la production d'effecteurs inflammatoires et immunitaires tels que l'lL-8 **(Peek et al., 2010).**

Le peptidoglycane intracellulaire, transféré dans le cytoplasme par un contact médié par le PAI cag entre la cellule épithéliale et la bactérie., peut être un activateur clé de la réponse innée contre *H. pylori* . Ce peptidoglycane intracellulaire est reconnu par Nod1 ,un membre de la famille Nod récemment découverte. **(Kusters et al., 2006)**

La reconnaissance des peptidoglycanes bactériens et semblent agir en tant que intracellulaires (Nod1) et extracellulaires (Nod2) pour les bactéries à bactéries gram-négatives dans les cellules épithéliales . Cependant, seules certaines des cellules *d'H. pylori* dans la couche de

mucus se fixent effectivement aux cellules épithéliales gastriques. Ainsi, les différences dans l'adhésion médiée par les propriétés de *H. pylori* et les différences dans les récepteurs de la cellule hôte peuvent bien influencer le degré d'inflammation médiée par l'infection par *H. pylori*. Cela peut avoir un effet important sur le développement ultérieur de la gastrite et de la maladie. **(Kusters et al., 2006)**

DAMPs de l'épithélium gastrique induisant l'inflammation

L'inflammation aiguë et chronique causée par *H. pylori* peut endommager les cellules épithéliales et induire un œdème inflammatoire, l'atrophie et la nécrose/apoptose. Les DAMP sont libérés pendant des lésions tissulaires et proviennent généralement des continents intracellulaires et extracellulaires, qui sont reconnus par des PRRs (TLRs et NLRs) et par des non PRRs (RAGE, CD44, intégrines, et CD91) pour recruter des neutrophiles et des monocytes et activer l'inflammation et la réparation des tissus**(Yang et Hu 2022)** .

L'interleukine-1 (IL-1) et le facteur de nécrose tumorale (TNF) sont les cytokines pro-inflammatoires les plus importantes dans ce processus pro-inflammatoire.L'IL-1 (IL-1α et IL-1β) est la cytokine pro-inflammatoire principalement produite par les macrophages. Agit par le biais du récepteur IL-1 (IL-1R), qui joue un rôle important dans le recrutement des neutrophiles et les monocytes et pour induire d'autres cytokines pro-inflammatoires. Les sujets ayant des polymorphismes d'expression élevée de IL-1β ont un risque plus élevé de développer une hypochlorhydrie, une atrophie gastrique et un adénocarcinome gastrique **(El-Omar *et al.*, 2000).**

Le TNF a participé à la régulation de l'immunité et de l'inflammation. Il est largement et constitutivement exprimé par cellules immunitaires activées, ainsi que par les fibroblastes et les cellules endothéliales et épithéliales qui répondent à des cytokines pro-inflammatoires.

Recrutement des neutrophiles et inflammation

Les neutrophiles sont les premiers leucocytes recrutés sur le site inflammatoire au cours de l'inflammation aiguë, visant à éliminer les agents pathogènes par phagocytose.

Les neutrophiles et les macrophages produisent des ROS, des protéases et des facteurs de croissance, ce qui entraîne la destruction des tissus, la prolifération des fibroblastes, l'accumulation anormale de collagène et à la fibrose .Par exemple, les ROS produits par les neutrophiles et le NO produit par les macrophages ne parviennent pas à tuer *H. pylori*, mais causent des dommages aux cellules épithéliales gastriques . **(Yang et Hu 2022)**

Le recrutement des neutrophiles est déclenché par les modifications de la surface endothéliale induites par les cytokines inflammatoires libérées par les leucocytes sentinelles résidant dans

les tissus et exposés à des agents pathogènes . Les macrophages et les mastocytes résidant dans les tissus sont des cellules sentinelles pour initier le recrutement des neutrophiles par l'augmentation de la perméabilité des vaisseaux sanguins locaux et la sécrétion de chimiokines après l'activation de de PRR. **(Yang et Hu 2022)**

L'immunité adaptative et l'inflammation

La réponse immunitaire cellulaire plutôt que l'immunité humorale qui joue le rôle principal dans l'immunité de stérilisation bien qu'il soit désormais généralement admis que le développement de la gastrite et/ou de la pathologie induite par *H. pylori* dépend de façon principalement des cellules Th1 et des cytokines Th1. Bien qu'une réponse polarisée en Th2 protège contre cette pathologie spécifique, cela n'implique pas nécessairement que les cellules Th2 sont responsables de la protection après l'immunisation. **(Yang et Hu 2022 ; Sebastian et Pierre 2002).** Cela s'explique par le fait que la différenciation des cellules T naïves en cellules activées Th1 activées(IL-2 et IFNγ), nécessite la présence de l'IL-12, qui est principalement produite par les cellules mononucléaires (les CD, les monocytes/macrophages et les neutrophiles) puis en Th2 (IL-4, IL-5, IL-3 et IL-13), Th17 (IL- 17 et IL-22) et Treg (IL-10 et TGF-β). En fonction du milieu local des cytokines, La présence de *H. pylori* dans la muqueuse gastrique est associée à une forte production d'IL-12 et à la présence d'un grand nombre de cellules Th1 . **(Kusters et al., 2006)**

Bien que le transfert de peptidoglycane induit par le PAI de cag se traduise l'induction d'IL-12, les facteurs de virulence clés, tels que CagA et VacA, ne représentent pas des facteurs majeurs. **(Kusters et al., 2006).** L'IL-12 peut également activer les cellules NK, d'autres cellules T ,macrophages pour produire de l'IFNγ . L'IFNγ stimule l'activité bactéricide des cellules phagocytaires pour renforcer la réponse immunitaire innée, qui est modulée par les facteurs suivants IL-4, IL-10 et IL-18 .L'IL-23. Des niveaux élevés de chimiokines [en particulier CCL20 CXCL1-3, et CXCL8 (IL-8)] sont détectés l'immunité adaptative ont été examinés sur la facilitation de la différenciation des cellules Th1 l'inhibition des cellules Th2 et Th17, l'activation des cellules Treg et la promotion des cellules B . **(Kusters et al., 2006)**

Les effets de l'IFNγ sur l'immunité adaptative ont été examinés pour faciliter la différenciation des cellules Th1, inhiber les cellules Th2 et Th17, activer les cellules Treg et promouvoir le changement de classe des cellules B . L'IFNγ peut aussi fortement promouvoir l'immunité innée. Les macrophages polarisés par l'IFNγ macrophages polarisés par l'IFNγ sont très sensibles à une variété de stimuli inflammatoires tels que le TNF, les IFN de type I, les

produits microbiens, et les ligands des TLR . L'IFNγ orchestre la différenciation des monocytes en DC et en macrophages, qui sont les principales sources d'IL-12 au moment de l'infection. **(Kusters et al., 2006 ;Yang & Hu, 2022**)

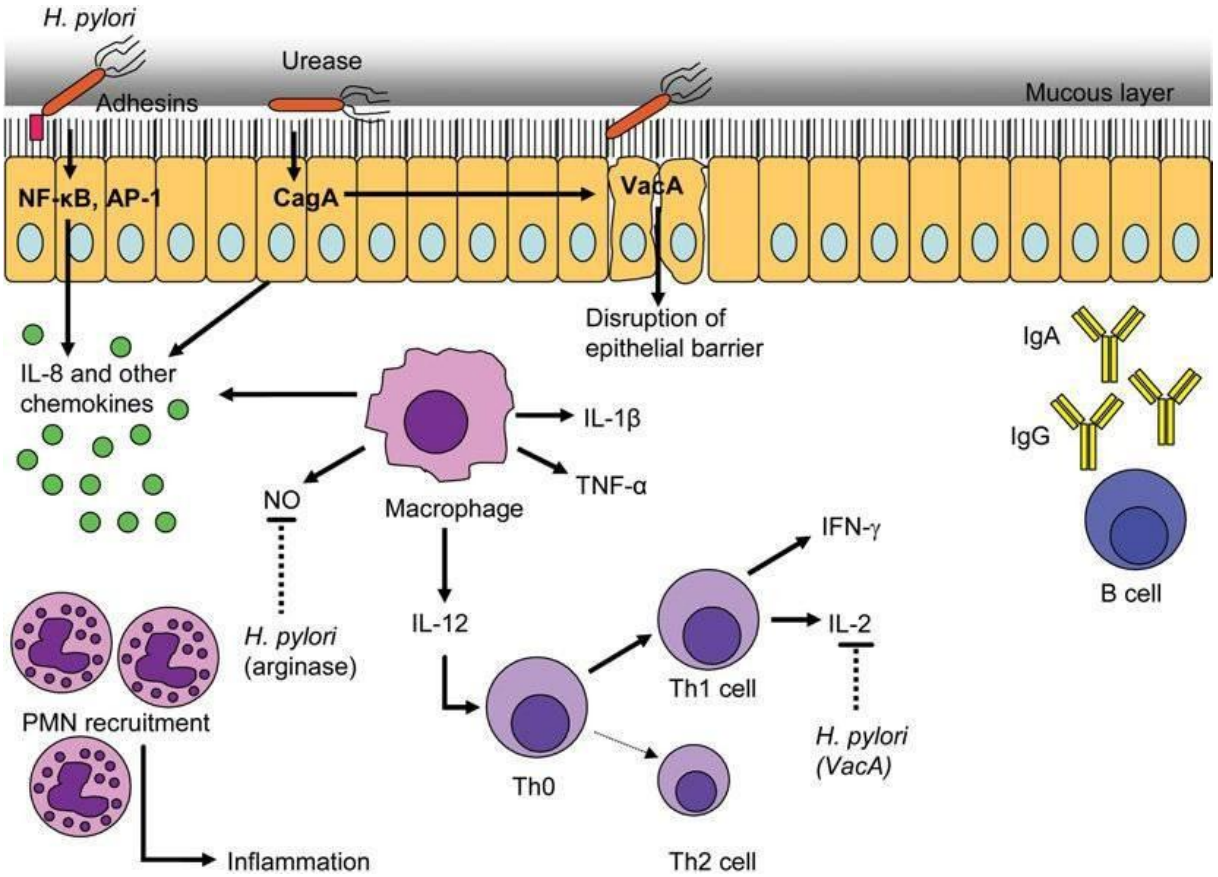


Figure 39 : Réponse immune suite à l'infection par *H. pylori (*Ortal-Celhay.,2006)

Mécanisme d'échappement de la bactérie :

La muqueuse gastrique assure une protection importante contre les infections bactériennes ,*H. pylori* est naturellement présent au niveau du pylore, mais il peut se trouve également dans le reste de l'estomac. *H. pylori* a la capacité de résister à l'acidité du suc gastrique .

La résistance à la phagocytose pourrait être conférée par deux enzymes élaborées par *H. pylori,* la catalase et la superoxyde dismutase, ou par l'uréase, qui en libérant de l'ammonium neutraliserait le compartiment phagolysosomial et empêcherait les cellules phagocytaires d'agir efficacement **(Labigne de Reuse, 1996).** L'Empêchement a la fixation aux cellules

épithéliales, l'évitement de la réponse immunitaire et par conséquent, une colonisation et une transmission persistantes.

H. pylori plonge grâce à ses flagelles dans le mucus gastrique tapissant alors la muqueuse gastrique et s'y multiplie **(Trouillas, 2010).** *H. pylori* parvient aussi à échapper contre l'immunité humorale par des mécanismes complexes; ce qui va permettre à la bactérie d'évoluer durant des années causant une inflammation chronique dans la muqueuse gastrique **(Guerar, Zaoui 2020; Salaün 2001; Nafil et al. 2012)**

- **Gastrite chronique** Le développement de la gastrite chronique atrophique et des lésions pré-néoplasiques est associe à une diminution du ratio pepsinogène I/II, une élévation de la concentration en gastrine plasmatique, et une polarisation de la réponse immunitaire de type Th1 (IFNγ, IL-1β, IL-8 et TNFα) qui va inhiber la production de somatostatine par les cellules D et par conséquent stimuler la production de gastrine par les cellules G. Le TNFα et l'Il-1 β inhibent également la production d'acide par les cellules pariétales. **(Varon et Mégraud 2013)**
- **Ulcère gastrique**

  Environ 10 à 20 % des personnes séropositives pour *H. pylori* développeront un jour ou l'autre un ulcère gastrique ou duodénal. À un moment ou à un autre, et les circonstances qui conduisent à la maladie ne sont pas encore totalement connues. Le site Le niveau et la nature de la réponse de l'hôte, l'expression des facteurs de virulence par les souches colonisatrices et les facteurs environnementaux tels que le tabagisme contribuent tous au risque d'ulcération gastro-intestinale. **. (Robinson et Atherton 2021)**

  Le fait que l'ulcération se produise dans le duodénum ou dans l'estomac dépend du modèle de colonisation par *H. pylori* et de la gastrite. Dans le cas d'une gastrite à prédominance antral, l'inflammation affecte la sécrétion des hormones régulant l'acide gastrique, en supprimant la production de somatostatine par les cellules D et en stimulant les cellules G à sécréter de la gastrine. La gastrine stimule directement les cellules pariétales dans le corps de l'estomac à sécréter plus d'acide, et agit également indirectement par la libération d'histamine par des cellules entéro-chromaffines pour stimuler la production d'acide. La somatostatine réduit la production d'acide en supprimant la production de gastrine par les cellules G. L'inflammation supprime la somatostatine ce qui entraîne une hyper-gastrinémie et une augmentation de la production d'acide gastrique. L'hyperacidité du suc gastrique endommage le duodénum et entraîne une métaplasie gastrique. Ces cellules épithéliales de type gastrique peuvent être

colonisées par *H. pylori*, ce qui augmente le risque d'ulcération duodénale**. (Robinson et Atherton 2021)**

En cas de pangastrite ou corpus-prédominante, des facteurs inflammatoires tels que l'IL-1β Et le TNFα agit sur les cellules pariétales pour inhiber la sécrétion d'acide. Il en résulte une réduction de la production d'acide gastrique . Dans les cas de pan-gastrite, cela peut se produire malgré des niveaux élevés de sécrétion de gastrine. Exactement comment les ulcères gastriques apparaissent dans ce contexte est inconnu, mais ils ont tendance à se produire dans la zone de transition entre la muqueuse antral et la muqueuse du corps. **. (Robinson et Atherton 2021)**

- **Adénocarcinome gastrique**

Les propriétés de virulence des souches colonisatrices influencent le risque d'adénocarcinome gastrique dû à *H. pylori*, mais on sait que la génétique de l'hôte et les facteurs environnementaux (tels que l'alimentation et le tabagisme …) sont également connus pour leur importance. Des études d'association à l'échelle du génome ont démontré que les gènes impliqués dans la réponse immunitaire et inflammatoire sont susceptibles de jouer un rôle dans la carcinogenèse gastrique. **. (Robinson et Atherton 2021)**

Les polymorphismes dans les gènes inflammatoires [les cytokines et les TLR] et les gènes anti-apoptotiques sont significativement associés à un risque accru de cancer gastrique. En outre, les dommages inflammatoires chroniques à l'ADN, résultant des ROS et RNS, peuvent conduire à l'accumulation de mutations . La carcinogenèse gastrique est également favorisée par l'extinction des gènes suppresseurs de tumeurs via la méthylation de l'ADN et la transition épithéliale-mésenchymateuse . Certaines études ont démontré l'implication d'une réaction auto-immune induite par *H. pylori* dans le développement de l'atrophie gastrique. Les anticorps sériques réactifs à la pompe à protons ATPase H+/K+ des cellules pariétales sont souvent présents chez les personnes infectées . La signalisation cellulaire médiée par H. pylori peut également conduire à l'expression régulée de gènes et de facteurs de croissance proangiogéniques, y compris la CO proangiogéniques, y compris COX 2, le facteur de croissance endothélial vasculaire et les métalloprotéinases , ce qui pourrait contribuer à l'invasivité et aux métastases des tumeurs. Les cellules souches de la muqueuse gastrique enflammée sont très susceptibles d'acquérir des mutations, puisqu'elles se divisent continuellement et subissent une réplication de l'ADN , car elles se divisent et répliquent continuellement l'ADN dans un environnement contenant des radicaux libres dommageables .

H. pylori peut coloniser la surface des cellules souches gastriques situées dans les glandes gastrique et peut induire une prolifération rapide, ainsi que des changements dans leur différenciation et leurs profils d'expression génétique, pour devenir des cellules souches cancéreuses. **. (Robinson et Atherton 2021) (Varon et Mégraud 2013)**

- **Les lymphomes gastriques du MALT** A l'inverse, les lymphomes gastriques du MALT sont caractérises par une réponse immune de type Th2 et se développent sans signes cliniques avant-coureurs et sur une muqueuse gastrique ne présentant pas d'atrophie. Les cytokines secrétées lors d'une réponse de type Th2, telles que l'IL-4, vont stimuler les cellules D pour produire la somatostatine qui a un effet inhibiteur sur la production de gastrine par les cellules G. **(Varon et Mégraud 2013)**

Traitement

Il est indispensable d'avoir démontré la présence de l'infection à *H. pylori* avant tout traitement d'éradication. l'objectif de tout traitement doit être d'atteindre un taux d'éradication de plus de 80 % sur une base rigoureuse d'intention de traiter.**(vandenplas2000)** L'infection à *H.P* est généralement acquise durant l'enfance et en absence de traitement persiste toute la vie.

L'éradication consiste à la disparition de *H. Pylori* après la fin du traitement de minimum un mois. Le traitement repose classiquement sur l'association d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antibiotiques. Les IPP possèdent une activité antibactérienne directe *in vitro* et augmentent le pH gastrique, permettant à *HP* d'entrer dans une phase réplicative la rendant susceptible aux antibiotiques **(Grosgurin, 2019).**

Traitement médical

Le traitement de cette infection comprend des antibiotiques associés à un anti-sécrètoire

- **Les antibiotiques**

Amoxicilline : 1 g matin et soir.

- Clarithromycine : 500 mg matin et soir.
- Lévofloxacine : 500 mg/jour en 1 prise.
- Métronidazole : 500 mg matin et soir.

- **Les anti sécrétoires**

Les Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP, bases faibles, ciblent directement les enzymes ATPase H+/K+ gastriques, ou pompes à protons. Ce sont tous des pro-drogues qui vont, pour être actifs, devoir subir une protonation après un contact acide .Ils sont fabriqués de manière industrielle sous une forme gastro-résistante qui leur permet de traverser l'estomac sans être modifiés. Ils sont absorbés au niveau intestinal. Ils sont ensuite sécrétés sous forme non ionisée dans la zone canaliculaire des cellules pariétales gastriques, où le pH est voisin de 2 **(Wiart, 2015).**

- **Les antihistaminiques**

Les anti-histaminiques-H2 bloquent les récepteurs membranaires H2 à l'histamine au niveau du pôle vasculaire des cellules pariétales. L'effet anti-sécrétoire des anti-H2 est rapide, bref, d'intensité modérée. Le temps avec pH > 4 sur le nycthémère est d'environ 6 heures. Leur effet anti-sécrétoire diminue lors des traitements continus en raison d'un phénomène de tolérance pharmacodynamique (Zacharie, 2014).

Facteurs influençant l'efficacité du traitement

- **Résistance aux antibiotiques**

Plusieurs facteurs influençant l'efficacité des thérapeutiques *anti-Hp* ont été étudiés. La résistance aux antibiotiques et la mauvaise observance du traitement sont les plus déterminants **(vandenplas2000)**

Un certain nombre d'études ont rendu compte du sujet important de la résistance aux antimicrobiens des souches de *H. pylori*. Une très grande méta analyse a montré que les taux de résistance primaire et secondaire à la clarithromycine, au métronidazole et à la lévofloxacine étaient ≥15% dans toutes les régions de l'OMS, à l'exception de la résistance primaire à la clarithromycine dans les Amériques (10 %) et la région de l'Asie du Sud-Est (10%), Ceci est très important car cela signifie que, dans la plupart des régions du monde la résistance aux antibiotiques les plus utilisés est supérieur au seuil auquel ils ne doivent pas être utilisés pour le traitement primaire **(Gisbert,2019).**

L'éradication *d'Helicobacter pylori* a empêché le développement de lésions gastriques quel que soit l'âge du patient. Ainsi, même si vous êtes infecté depuis des années, les avantages sont réels. Dans le cas du cancer gastrique, le traitement est bénéfique, surtout s'il est traité tôt, avant l'apparition des lésions. **(Wang et al .,2004)**

Vaccination

Il n'existe toujours pas de vaccin efficace contre l'infection par *H. pylori*, malgré des décennies de recherches approfondies. Avec la propagation des souches multi-résistantes, la morbidité et la mortalité associées à l'infection par *H. pylori* sont de plus en plus élevées vont probablement s'aggraver, inversant la tendance à l'amélioration observée au cours des dernières décennies, *H.pylori* étant devenu moins répandu dans le monde.**(Robinson et Atherton 2021)**

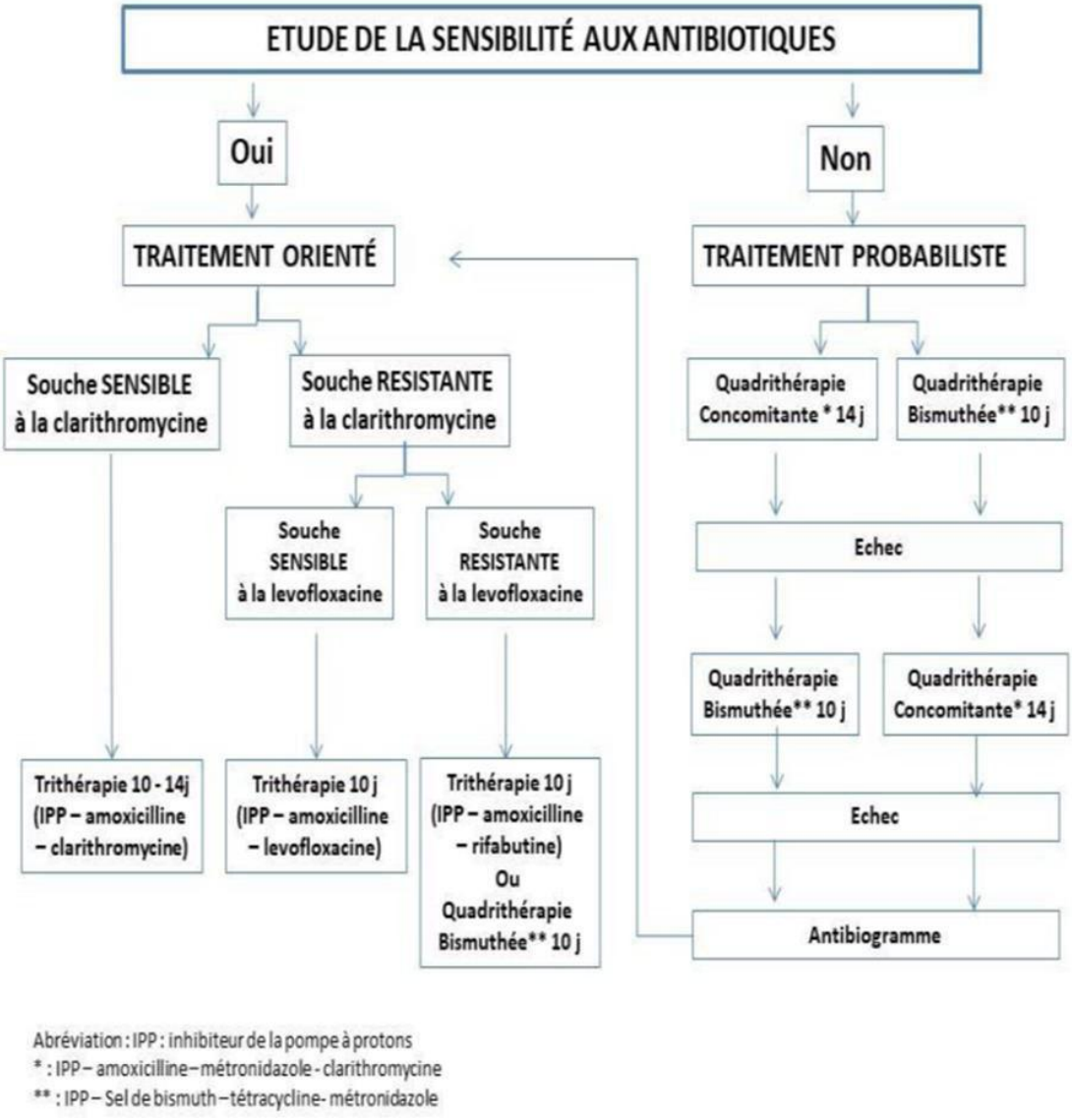


Figure 40 : Algorithme de traitement de l'infection à *Helicobacter pylori* (Chtourou, 2019)

L'infection gastrique à *H. pylori* est impliquée dans de nombreuses affections digestives et constitue un modèle de pathologie frontière dont l'expression résulte de l'interaction entre les facteurs de l'hôte, de la bactérie et de l'environnement, mettant en jeu des mécanismes variés.

L'infection à *l'H. pylori* est une infection fréquente, touche la moitié de la population mondiale, son rôle étiologique dans plusieurs pathologies (gastrite de type B, ulcères gastriques et duodénaux, adénocarcinome et lymphomes gastriques) est actuellement bien établi. Les conditions de vie liées à un niveau socio-économique peu élevé paraissent constituer un facteur de risque

L'étude histologique a été réalisé au niveau de l'EPH de Médéa sur une période de 3 mois est l'élément clé du diagnostic positif des gastrites.

l'étude a permis de démontré également que *l'Helicobacter pylori* est impliquée dans 97 % des gastrites, 2 % ulcère et 1 % ADK . Cet agent à l'origine de ces différentes pathologies gastriques a comme siège préférentiel l'antre gastrique 49%, suivi du antro- fundique 29 % , puis du fundus 20 %, bulbaire restant le siège le moins infecté 9 %.

L'analyse de nos résultats montre que notre étude aboutit à des données comparables à celles de la littérature, en ce qui concerne, particulièrement, l'âge et les signes cliniques.

L'étude *l'Helicobacter pylori* a été mise en évidence chez 598 cas d'infections gastrique de la population concernée ; la classe d'âge la plus infectée pendant ces 5 dernières années est celle comprise entre 41 et 60 ans.

L'infection à *Helicobacter pylori* est fréquente chez les femmes avec 62 % par rapport aux hommes avec un seulement 36 %. suite aux résultats antérieurs d'autres chercheurs nous pouvons conclure que le sexe ne présente donc aucun effet sur le taux de l'infection par *l'Helicobacter pylori* .

ANNEXE

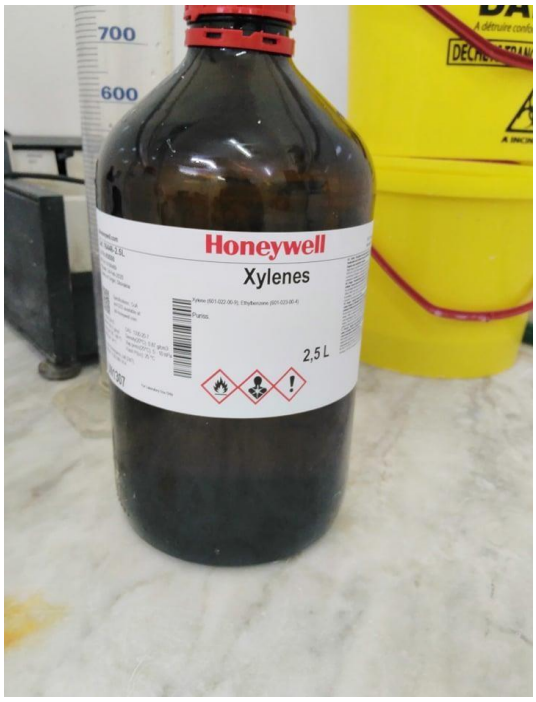
Annexes



figure 42 : lames de coloration (pris personnelle, 2022)



Figure 43 : microtome(pris personnelle, 2022)



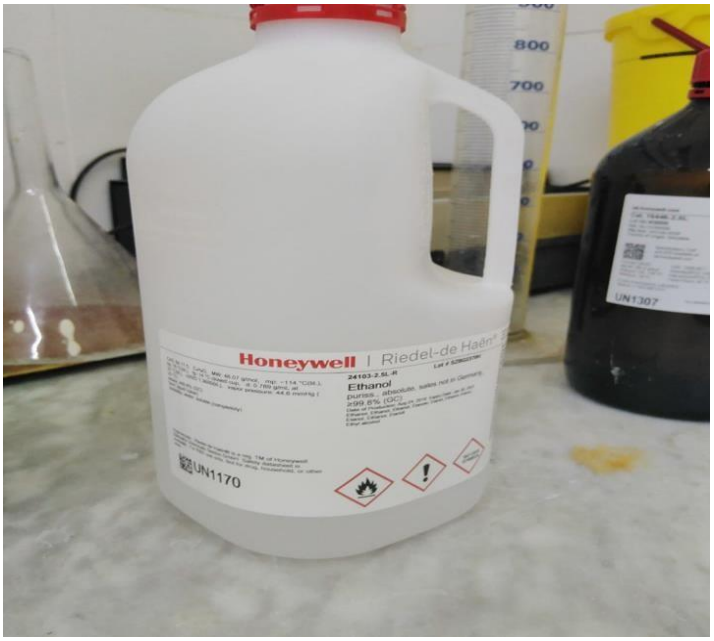


Figure 44 : solution utilisée(pris personnelle, 2022)



Figure 45 : chambre stérile (pris personnelle, 2022)



Figure 46 : différente étapes d'inclusion (pris personnelle, 2022)





Figure 47 : Automate de la déshydratation(pris personnelle, 2022)

Etude histopathologique :

A/ Coloration histologique à l'Hematein - Eosine (HE):

• Principe: Coloration alliant une laque nucléaire (Hematoxyline basique) et un colorant cytoplasmique (Erythrosine acide).

• Méthode:

1.Déparaffiner et hydrater les coupes à l'eau du robinet.

2.Colorer avec Hematein de Harris pendant 15 minutes

3.Rincer (eau courante puis différenciation à l'alcool chlorhydrique eau courante, puis carbonate de lithium et rinçage de nouveau à l'eau courante pendant 2 à 3 minutes).

4. Erythrosine à 2% pendant 2 minutes

5. Rincer à l'eau courante

6.Passage dans 3 bains d'alcool de concentration croissante (70°, 96°,

absolu) et dans un bain de xylène

7.Montage

• Résultats:

Noyau → Basophile

Cytoplasme →Acidophile

B/ Coloration histologique de giemsa lent

Principe : Coloration histologique de giemsa peu différenciée afin de mieux visualiser Helicobacter pylori

Méthode :1.Déparaffiner2. Rincer à l'eau distillée

3. Giemsa lent dilué à 20% dans l'eau distillée à pH 7 pendant 1heure à température du laboratoire

4. Rincer à l'eau distillée pH 7

5.Passage dans 3 bains successifs d'alcool à concentrationcroissante pendant 1 à 2 minutes / bain

6.Bain de xylène

7. montage au baume du canada

• Résultats: Les Helicobacter pylori sont colorés en bleu foncé (basophiles)

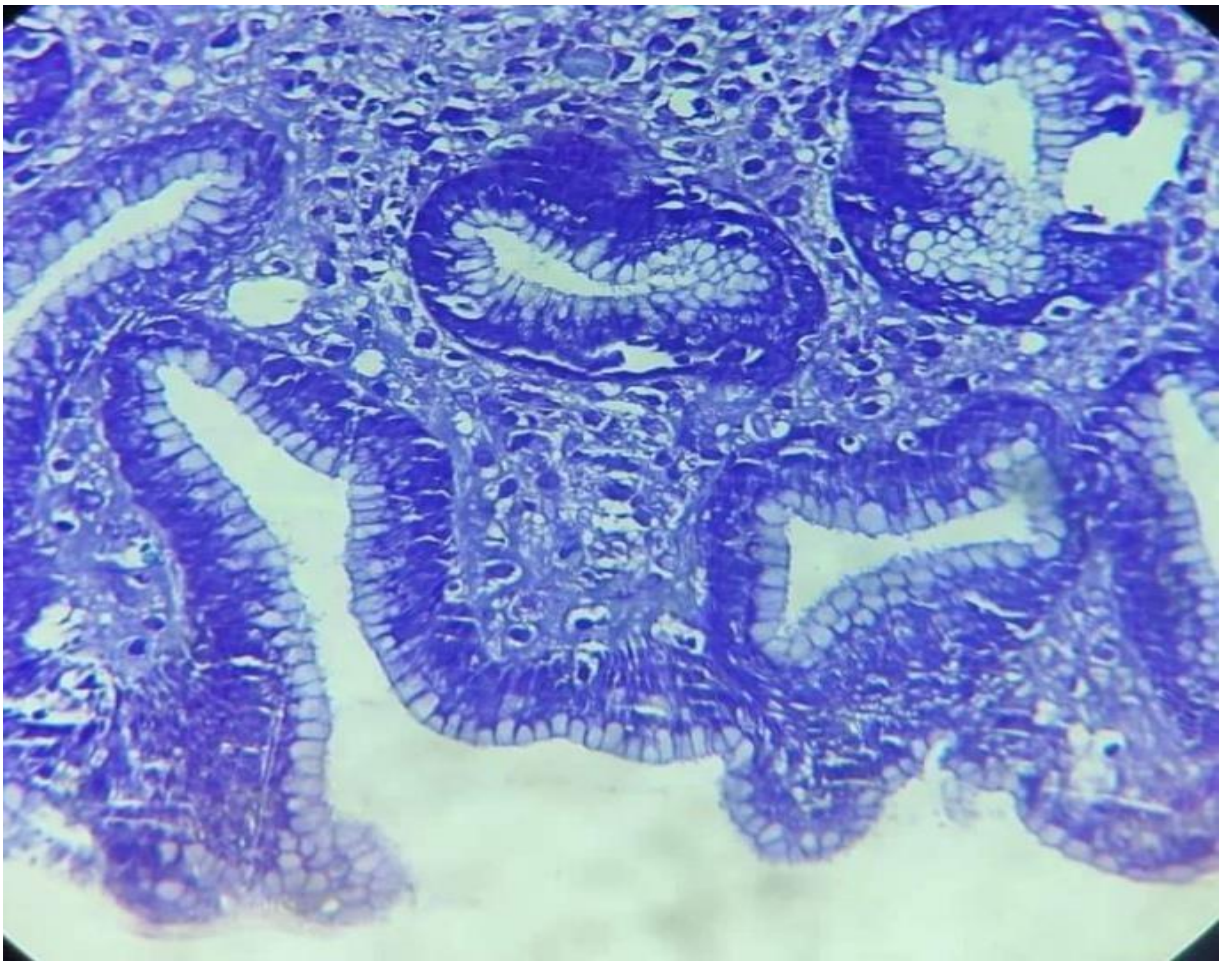


figure : Résultats histopathologiquesdu muqueusefundique infecté par *H. pylori*Coloration de Giemsa*20(pris personnelle, 2022)

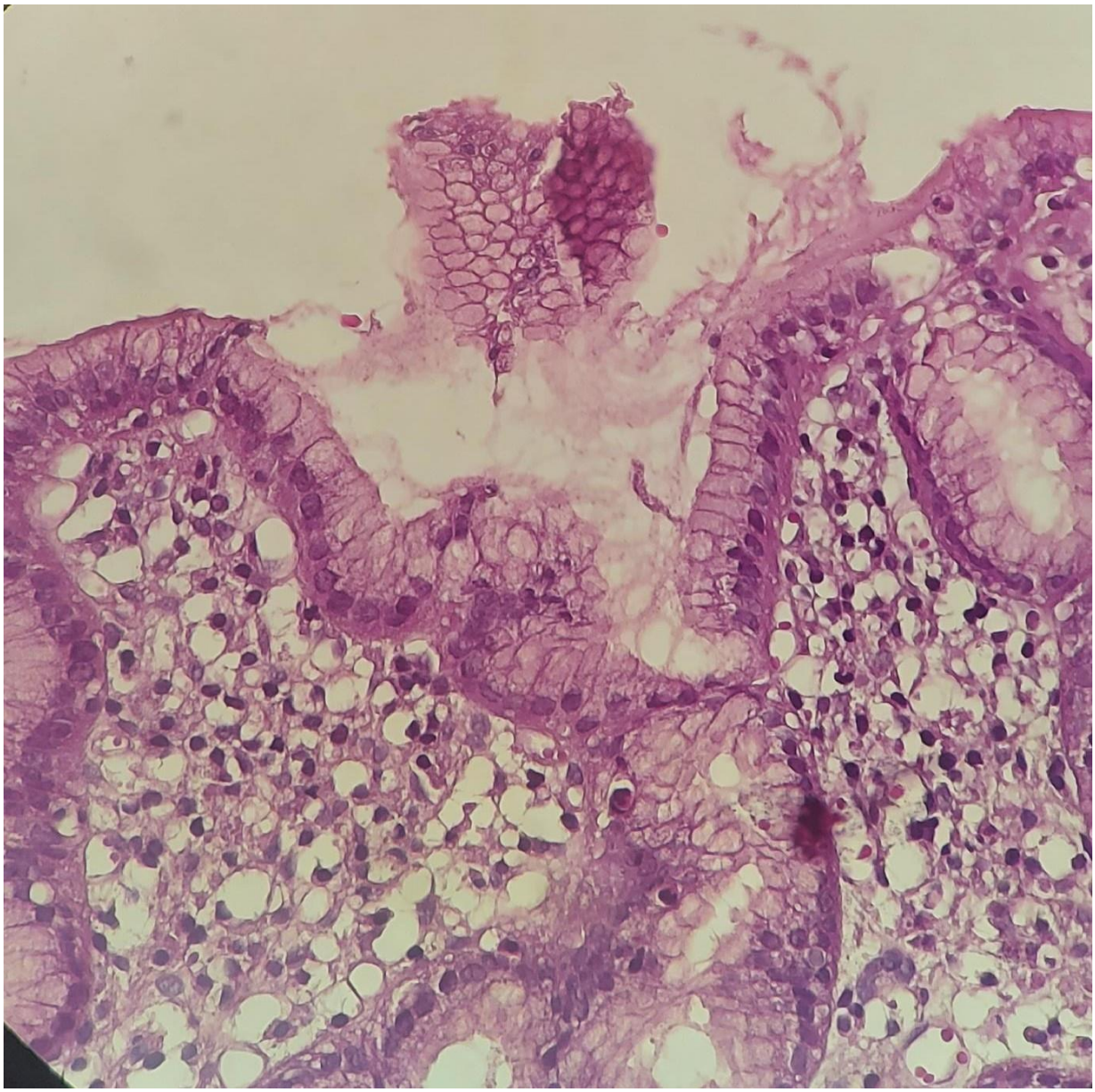


figure : Résultats histopathologiques du muquseantrofundique de *H. pylori* à activité sévère :Coloration de l'hématoxyline-éosine*40 (pris personnelle, 2022)

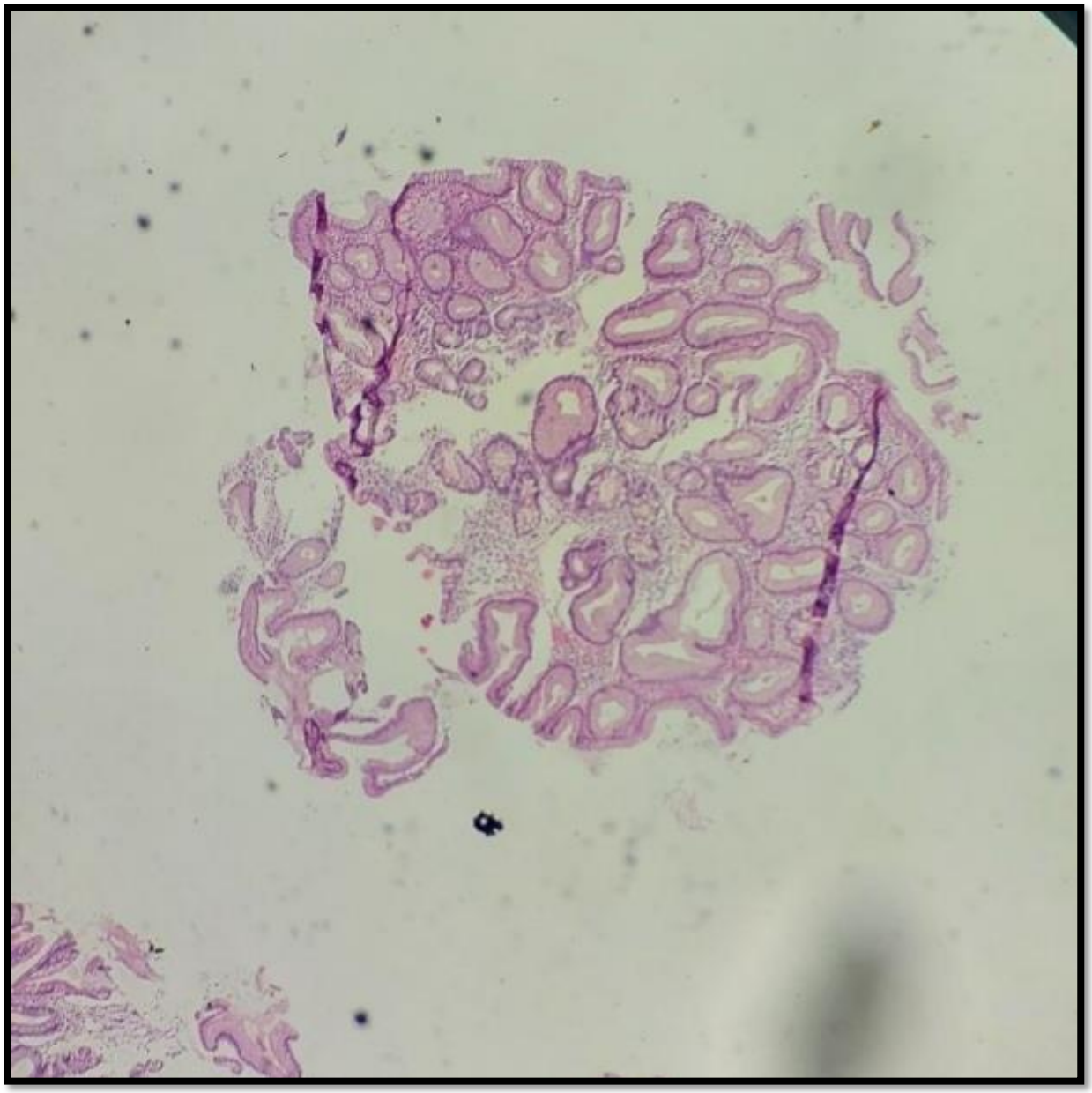


Figure : Muqueuse gastrique fundique de métaplasie intestinal associe à la maladie de biermer (HE* 10) (pris personnelle, 2022)



Figure : infection massive *d'H.pylori* sous forme d'arc et bâtonnets au contact des cellules épithéliales d'une cryptes dans la muqueuse gastrique **(fléches) coloration giemsa .** (pris personnelle, 2022)

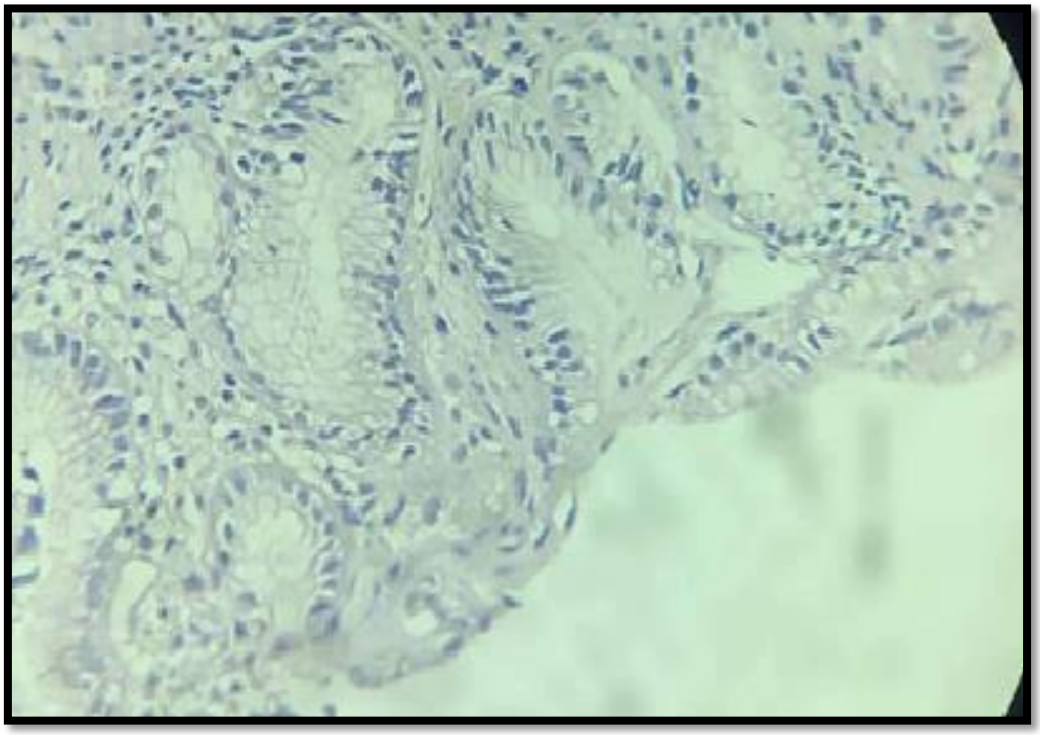


Figure : Muqueuse antral a infection à HP (*20) (pris personnelle, 2022)



Figure : gastrectomie (pris personnelle, 2022)



figure : différente étapes d'histologie d'estomac (pris personnelle, 2022)

Références

« American Cancer Society | Information and Resources ». 2022. 12 janvier 2022. https://www.cancer.org/.

Attia K A, Yoman N, Diomande I. Aspects cliniques, endoscopiques et histologiques des gastrites chroniques à Helicobacter pylori en Côte d'Ivoire : étude de 102 patients. Bull Soc Pathol Exot 2001; 94(1): 5-7.

Bessède, Par Emilie. 2012. « Helicobacter pylori », 196.

Bouyssou, C. (2014). Helicobacterpylori : L'essentiel pour comprendre. *Actualités Pharmaceutiques*, *53*(536), 20-24. https://doi.org/10.1016/j.actpha.2014.02.024

Carine K T S. Étude épidémiologique et histopathologique des gastrites chroniques au mali à propos de 1089 cas. *Thèse Med : Bamako, 2006- 06 M 190. 102*

Coulibaly B. Aspects épidémiologiques et histopathologiques des gastrites chroniques atrophiques au Mali. Mémoire CES ; Abidjan, 2012 :42.

Chatelain, Denis, Christophe Attencourt, et Jean-François Flejou. 2014. « Les classifications des gastrites: mise au point ». *Revue Francophone des Laboratoires* 2014 (458): 31‑40. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(14)72313-5.

Chaput C, GompertsBoneca I. Bases moléculaires de l'interaction de Helicobacterpylori avec les cellules épithéliales gastriques. Hépato-Gastro. 2006; 13:379-388

Daoud, HARZALLAH, KHENNOUF Seddik, AMIRA Smain, MEZIANE Toufik, BOUGHANDJIOUA Nadia, et MAALEM Leila. 2017. « Président Directeur Examinateurs », 204.

Delchier, Jean-Charles. 2008. « Manifestations digestives de l'infection à Helicobacter pylori chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique ». *La Presse Médicale* 37 (3): 519‑24. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2007.07.031.

Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie, Mourad Hanfer, Hassiba Menia, Etablissement Publique Hospitalier Ali N'Mer Merouana, Batna - Algérie, Hedda Djebabra, Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie, et Ghania Dris. 2019. « Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic

anemia) ». *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)* 6 (1): 22 - 26.https://doi.org/10.48087/BJMSra.2019.6107.

de Korwin, J.-D. (2006). La gastrite à Helicobacterpylori, une pathologie frontière. *La Revue de Médecine Interne*, *27*, S61−S63. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.021

Djouadi,L (2011).Mémoire :*Helicobacterpylori*: Etude bactériologique des premières souches isolées à l'Hôpital Bologhine Ibn Ziri. Faculté : Sciences de la nature et de la vie. Spécialité : Biologie cellulaire et moléculaire. Université : Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene.

Diomandé M, Flejou JF, Potet F, Dago-Akribi A et al. Gastrite chronique et infection à Helicobacter pylori en Côte d'Ivoire. Etude d'une série de 277 patients symptomatiques. Gastroenterol clin biol 1991 ; 15 : 711-716.

Doffou, Stanislas Adjéka, Aboubakar Demba Bangoura, Guillaume Dimitri Kouamé, Abdoulatif Yaogo, Henriette Kissi, KOUAMÉ Mahassadi Allassan, MAMERT Fulgence, Bathaix Yao, et Alain Koffi. 2019. « Corrélation entre l'intensité de l'infection à Helicobacter pylori et la sévérité de l'atrophie gastrique et de la métaplasie intestinale gastrique selon le système de Sydney / Correlation between the intensity of Helicobacter pylori infection and the severity of gastric atrophy and gastric intestinal metaplasia according to the Sydney system. », 7.

Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie, Mourad Hanfer, Hassiba Menia, Etablissement Publique Hospitalier Ali N'Mer Merouana, Batna - Algérie, Hedda Djebabra, Département de Biologie des Organismes, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Batna 2 - Algérie, et Ghania Dris. 2019. « Effect of vitamin B12 on macrocytic anemia (megaloblastic

anemia) ». *Batna Journal of Medical Sciences (BJMS)* 6 (1): 22 - 26. https://doi.org/10.48087/BJMSra.2019.6107.

de Korwin, J.-D. (2006). La gastrite à Helicobacterpylori, une pathologie frontière. *La Revue de Médecine Interne*, *27*, S61−S63. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2006.03.021

ENNEDDAM, Hind. 2008. « EPIDEMIOLOGIE DES CANCERS DE L'ESTOMAC DANS LA REGION DE MARRAKECH ». MARRAKECH: UNIVERSITE CADI AYYAD FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE MARRAKECH. file:///C:/Users/Pc/Desktop/these23-08.pdf

Flejou J, Francois P, Philippe R, Ruszneiewski. Les biopsies du tube digestif en pratique courante 1997 ; 1 : p61-120

GUERAR, ZAOUI, rekia, aicha. 2020. « Effets inhibiteurs de certaines huiles essentielles vis-à-vis Helicobacter pylori isolée à partir des biopsies gastriques ».

Hergli, I, N Sabbegh Znaïdi, Y S H Zidi, S Rammeh, F Maamouri, H Ben Rejeb, S Aloui, et al. 2012. « Intérêt de la pratique systématique de la chromogranine sur les biopsies de gastrite chronique atrophique d'origine auto-immune », 1.

Hafidi, R., Oubaha, S., El Gamrani, Y., Diffaa, A., Samlani, Z., &Krati, K. (2013). Infection à Hélicobacterpylori : Aspects épidémiologiques, cliniques et endoscopiques. *Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie*, *7*(2), 74−77. https://doi.org/10.1007/s12157- 013-0453-4

HELLAL Amina;HAMICHI Sabrina. 2017. « Evaluation de l'activité anti-ulcère de l'extrait brut de Ulmus campestris induit par HClEthanol sur un modèle animal.pdf ».

Houssam, M., & Melissa, S. (s. d.). *Etude histopathoétluodgeique des pathologies gastriques due à Helicobacterpylori*. 55.

Joutei, H.A.H., A. Hilali, T. Fechtali, N. Rhallabi, et H. Benomar. 2010. « Helicobacter pylori infection in 755 patients with digestive complaints: Pasteur Institute, Morocco, 1998-2007 ». *Eastern Mediterranean Health Journal* 16 (7): 778 - 82. https://doi.org/10.26719/2010.16.7.778.

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

Khouri K, Sayegh R, Yaghi C. Role of endoscopic gastric biopsies in the management of gastritis. A study of 250 consecutives cases. J Med Liban 2002 ; 50(4) : 149-56.

Kusters, Johannes G., Arnoud H. M. van Vliet, et Ernst J. Kuipers. 2006. « Pathogenesis of *Helicobacter Pylori* Infection ». *Clinical Microbiology Reviews* 19 (3): 449‑90. https://doi.org/10.1128/CMR.00054-05.

Lamarque, D. 2002. « Gastrite à H. Pylori et maladie de Biermer : les liens d une filiation », 2.

Lee, Sid. 2021. « Qu'est-ce que le cancer de l'estomac? » Société canadienne du cancer. 22 janvier 2021. https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is- stomach-cancer.

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- z.

Nafil, Hatim, Illias Tazi, Mohamed Sifessalam, Mohamed Bouchtia, et Lahoucine Mahmal. 2012. « Prévalence de l'infection à Helicobacter pylori au cours de l'anémie par carence en vitamine B12 à Marrakech (Maroc) ». *La Presse Médicale* 41 (10): 1042‑45. https://doi.org/10.1016/j.lpm.2011.11.015.

Nour, E., A. Sabbek, S. S.jardak, A. Ben Slama, H. Jaziri, H. Aya, B. Ahlem, S. Ajmi, M. Ksiaa, et J. Ali. 2017. « Quel est le rôle de l'infection par l' Hélicobacter pylori dans l'anémie ferriprive ? » *La Revue de Médecine Interne* 38 (décembre): A154‑55. https://doi.org/10.1016/j.revmed.2017.10.099.

Ndiaye B, Soumah F, Fall F. Indication et résultats de l'endoscopie oesogastroduodénale chez l'adulte à propos de 1612 examens réalisés en 1 an à l'Hôpital de Dakar. Méd Trop 2003; 63(3): 311.

Niakaté M. Aspects épidémiologique et histopathologiques des gastrites chroniques atrophiques au Mali. *Thèse Med : Bamako, 2013- 13 M 76. 70*

« Misra, Suniti, Paraskevi Heldin, Vincent C. Hascall, Nikos K. Karamanos, Spyros S. Skandalis, Roger R. Markwald, et Shibnath Ghatak. 2011. « Hyaluronan-CD44 Interactions as Potential Targets for Cancer Therapy: Targeting CD44 Variants in Tumors ». *FEBS Journal* 278 (9): 1429‑43. https://doi.org/10.1111/j.1742-4658.2011.08071.x.

Moussata, D. 2015. « Gastrites chroniques », 12.

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; 110:305-14.

Razafimahefa,Rabenjanahary, R.A. Rakotoarivelo, R.A.L. Rakotozafindrabe F. Zerbib, R.M. Ramanampamonjy R.H. Rajaona 2012., Infection à Helicobacter pylori : revue de la littérature et réalités à Madagascar 2012;2(2):125-131

Robinson, Karen, et John C. Atherton. 2021. « The Spectrum of *Helicobacter* - Mediated Diseases ». *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* 16 (1): 123‑44. https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-032520-024949.

Richard, N. 2019. « Cancers de l'estomac », 7.

Slama, Sana Ben, Dorra Ben Ghachem, Amen Dhaoui, Mohamed Taieb Jomni, Mohamed Hédi Dougui, et Khadija Bellil. 2016. « Gastrites chroniques à hélicobacter pylori: évaluation des systèmes OLGA et OLGIM ». *Pan African Medical Journal* 23. https://doi.org/10.11604/pamj.2016.23.28.8839.

Sarhin, D (2018).*Helicobacterpylori*: Global incidence of *H.pylori*infection.

Salaün, Laurence. 2001. « Etude de la structure génétique de l'espèce Helicobacter pylori par l'analyse comparative de plusieurs marqueurs moléculaires », 260.

Smith, S. M., A. P. Moran, *et al.* (2011). "Tribbles 3: anovelregulator of TLR2- mediated signaling in response to Helicobacter pylori lipopolysaccharide." J Immunol 186(4): 2462-2471.

Taharboucht, Said, Mustapha Lahcene, Abdelhalim Boudjlida, Amar Tebaibia, Fayçal Bouali, et Lotfi Makhlouf. 2013. « Conseillers Scientifiques », 66.

« ter-maquette-fiche-nutrition-copie.pdf ». s. d.

Timothé, B (2018). *Helicobacterpylori*: Physiopathologie et Stratégies thérapeutiques. Intérêt de la quadrithérapie Bismuthée. Thèse : Pharmacie, Lille : Université de Lille.24.