

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Abderrahmane Mira de Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences biologique
Option : Pharmacologie Moléculaire



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude histopathologique des pathologies
gastriques due à *Helicobacter pylori***

Présenté par :
MEKHENNACHE Houssam & SALHI Melissa
Soutenu le : 20 Juin 2017

Devant le jury composé de :

M ^{me} Sebaihi S.	MAA	Présidente
M ^{me} Ouhmed-boudaoud Hania	MCB	Promotrice
M ^{me} Bougoffa-Saadaoui K.	MCB	Examinatrice

Année universitaire : 2016 / 2017

Remerciements

Avant tout, nous remercions Dieu tout puissant de nous avoir donné la force, le courage, la persistance et nous a permis d'exploiter les moyens disponibles à fin d'accomplir ce travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous exprimons toute notre reconnaissance et notre plus grand respect à M^{me} Ouhmed H., pour avoir assuré l'encadrement de ce mémoire. Depuis les premiers instants, sa pédagogie, son écoute, et son ouverture d'esprit, ont été importants pour nous que ses connaissances et ont largement contribué à l'évolution de cette étude. On ne peut sincèrement vous exprimer nos respects et notre gratitude.

Nous exprimons nos profondes reconnaissances à M^{me} Sebaihi S., pour l'honneur qu'il nous a fait d'accepter de présider le jury d'évaluation et d'examiner ce mémoire, vos remarques ne feront qu'améliorer ce travail.

Nos plus sincères remerciements vont également à M^{me} Boughoffa Saadaoui K., pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner ce travail, qu'elle trouve ici l'expression de notre profond respect et de notre profonde reconnaissance.

Nous exprimons nos vifs remerciements pour les responsables du laboratoire d'anatomie pathologique d'Akbou de nous avoir accepté à réaliser un stage pratique au niveau de leur laboratoire, d'une durée de un moi sous la recommandation de notre université Abderrahmane Mira de Bejaia. Nous remercions particulièrement le directeur du laboratoire Dr : Meloui z. et également les personnes avec qui on a eu la chance de travailler au laboratoire : Youcef, samia, Zahra, Souad, Hassina, Yasmina et Ghania. Leur enthousiasme, leur disponibilité, les discussions scientifiques que nous avons pu avoir, qui ont rendu la vie au laboratoire agréable.

Nos remerciements s'adressent aussi à Mr. Ghidouche et les ingénieures pour leur accueil au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du campus Aboudaoue.

Ces remerciements seraient incomplets si notre famille n'y était pas associée. Sans eux nous n'aurions jamais pu envisager d'effectuer ce travail.

Enfin, on n'oublie pas la simple bactérie *H. pylori* qui était notre partenaire dans ce travail !

Merci

Dédicaces

*J*e dédie ce modeste travail à :

Tout d'abord je remercie dieu le tout Puissant de m'avoir donné la force et le courage et la volonté pour réaliser et d'avoir pu finir ce modeste travail.

Ce travail, et bien au-delà, je le dois à mes très chers parents au nom de reconnaissance envers tous ce qu'ils ont pu m'offrir, et qui souhaitent me voir réussir dans mes études.

A mes frères Abdelaziz, Karim, Fares, Walid et leurs familles et à ma sœur Hayet et ces petits poussins qui n'ont jamais cessés de m'encourager dans la poursuite de mes études en m'apportant soutien moral et financier.

A tous mes amis : Fouad, Jugou, Ayoub, tariiik, Sid Ali et a toutes les personnes que je porte dans mon cœur et qui ont, sans le savoir, participés de manière considérable à ma réussite,

Et bien sur à la copine de mon chemin, mon binôme Melissa qui est toujours à coté de moi jusqu'à la fin.

A ceux que ma plume a oubliés...

Houssam

Dédicaces

*J*e dédie ce modeste travail à :

Ma mère et ma Grand-Mère, les deux femmes les plus importantes de ma vie, je vous dis merci de m'inspirer, m'aider à me dépasser et de me faire croire que rien n'est impossible dans la vie.

A mon père, mon frère Amayes, mes oncles et tantes qui se reconnaîtront je vous remercie du soutien et de l'amour que vous me portez.

A mes amis, mon binôme Houssam, mes camarades de classe et professeurs, à tous ceux que j'ai eu l'occasion de connaître pendant ces cinq années qui resteront certes inoubliables.

A tous ceux que j'ai pu oublier.

« La définition de l'impossible est qu'il peut advenir »
Alexandre Jardin

Melissa

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction.....1

Chapitre I : Revue bibliographique

I.1. Rappel anatomique de l'estomac.....2

I.1.1. Anatomie de l'estomac.....2

I.1.2. Histologie de l'estomac.....3

➤ Les glandes gastriques.....3

❖ Les cellules à mucus.....4

❖ Les cellules pariétales (bordantes, oxyntiques).....4

❖ Les cellules principale.....4

❖ Les cellules endocrines.....4

I.1.3. Régulation de la sécrétion gastrique.....4

I.1.3.1. Phase céphalique (réflexe).....4

I.1.3.2. Phase gastrique.....4

I.1.3.3. La phase intestinale (duodénale).....5

I.2. *Helicobacter pylori*.....5

I.2.1. Généralités.....5

➤ Motilité.....6

➤ Adhérence.....7

➤ Acclimatation acide.....7

➤ La cytotoxine vacuolisante (VacA).....8

➤ L'ilot de pathogenicité (Cag : cytotoxin-associated antigen).....8

I.2.2. Classification selon le système de Sydney.....10

I.2.3. Traitements.....10

➤ IPP.....	10
➤ Clarithromycine	11
➤ Amoxicilline.....	11
➤ Tétracycline.....	12
➤ Métronidazole.....	12
➤ Bismuth subsalicylate	12

Chapitre II : Matériel et Méthodes

II.1. Réception.....	13
II.2. Protocole technique.....	13
II.2.1.Circulation.....	13
II.2.2. Inclusion.....	14
II.2.3. Coupe.....	15
II.2.4. Déparaffinage.....	15
II.2.5. Coloration.....	15
II.2.6. Montage.....	16

Chapitre III : Résultats et discussions

III.1.Etude d'un cas témoin exemple d'une muqueuse antro-fundique normale.....	17
III.2.Etude du cas n°1 exemple d'une gastrite chronique.....	20
III.3. Etude du cas n° 2 exemple d'une dysplasie	23
III.4. Etude du cas n°3 exemple d'un adénocarcinome.....	26
III.5. Etude du cas n°4 exemple d'une gastrite chronique traitée.....	29
➤ Avant traitement	29
➤ Après traitement.....	29
Conclusion	34

Références bibliographiques

Glossaire

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique;

ARNt : Acide ribonucléique de transfert ;

ATPase: Adénosine triphosphatase;

Cag: Cytotoxin-associated antigen;

HCl: Acide chlorhydrique ;

HE: Hématoxylines de Harris et l'éosine ;

H. pylori: *Helicobacter pylori* ;

IL-8: Interleukine 8 ;

IPP: Inhibiteurs de la Pompe à Proton ;

L: Litre ;

Lymphomes du MALT : Lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses ;

mL: millilitre ;

mm: millimètre ;

NF-kB: facteur nucléaire- kappa B;

OM: Omeprazole;

pH : potentiel d'Hydrogène ;

PNN : Polynucléaire neutrophile ;

QTS : La quadrithérapie séquentielle ;

VacA : La cytotoxine vacuolisante ;

µm: micromètre.

Liste des figures

Figure 01 : Les différentes parties de l'estomac	2
Figure 02 : Anatomie générale de l'estomac	3
Figure 03 : <i>Helicobacter pylori</i>	6
Figure 04 : Transit de <i>H. pylori</i> à travers le mucus	6
Figure 05 : Effets de la cytotoxine vacuolisante VacA.....	8
Figure 06 : Mécanisme de pathogénicité de l' <i>H. pylori</i>	9
Figure 07 : Evolution de la muqueuse gastrique après l'infection par <i>H. pylori</i>	9
Figure 08 : Représente la classification de Sydney telle qu'elle a été présentée au congrès en 1990.....	10
Figure 09 : Automate de circulation.....	14
Figure 10 : Appareil à inclusion.....	14
Figure12 : Muqueuse antrale saine, représente les cryptes gastriques(Gx10)	18
Figure13 : Glandes antrale normale (Gx20)	18
Figure 14 : muqueuse fongique saine (Gx20).....	19
Figure 15 : Glandes fundiques normales (Gx40).	19
Figure16 : Gastrite chronique atrophique à <i>H.pylori</i> (Gx4).....	21
Figure17 : Infiltrat inflammatoire fait de lymphocytes (1) et polynucléaires neutrophiles (2) (A:Gx10, B:Gx40).....	21
Figure 18 : Polynucléaire neutrophile(PNN) (Gx100).....	22
Figure 19 : <i>Helicobacter pylori</i> (Gx100).....	22
Figure 20 : Muqueuse antro-fundique siège d'une dysplasie modérée (Gx4).....	24

Figure 21 : a - Glandes adossés faites de cellules cubo-cylindrique à noyaux augmentés de taille vésiculeux et nucléolés (Gx10).....	24
Figure 22: Glandes adossées comportant des cellules à noyaux augmentés de taille siège d'anisocaryose modérée (Gx20).....	25
Figure 23: Glandes comportant des cellules à noyaux augmentés de tailles, vésiculeux et nucléolés (Gx20).....	25
Figure 24 : a,b représentent un adénocarcinome moyennement différenciée associé à une composante à cellules indépendantes (Gx4) (Gx10) c-cellules en bague à chaton mucosécrétantes (Gx40).....	27
Figure 25 : Cellules tumorales agencées en amas cellulaire en structure glandulaire ayant un cytoplasme éosinophile a clair et des noyaux arrondis ou ovulaire vésiculeux et fortement nucléoés (Gx20).....	28
Figure 26: a- Représente une muqueuse antrale présentant des structures glandulaires basophiles, raréfiées, d'atrophie modérée, b- Une lamina propria siège d'un infiltrat inflammatoire modérée et diffus avec présence d'un amas lymphoïde,c-présence d' <i>H.pylori</i> (a :Gx10,b :Gx4, c :Gx100).....	31
Figure 27: c, d Représentent une muqueuse antrale siège focalement d'une métaplasie intestinale au niveau des glandes gastriques (c : Gx4 ; d : Gx10).....	32
Figure 28 : Muqueuse antrale, légèrement atrophique et discrètement inflammatoire (Gx4).	33
Figure 29: Absence de métaplasie intestinale au niveau des glandes antrale gastrique (Gx10).....	33

Introduction

Le cancer gastrique touche une grande partie de la population mondiale principalement le sexe masculin. Son taux de mortalité est d'environ 800 000 décès par ans, il est classé en deuxième position des causes de mortalité. C'est l'un des cancers le plus répandu (4^{ième} place mondiale) (**Daniyal et al., 2015**). Son incidence reste variable à travers le monde, et est caractérisée par une importante disparité géographique (**Mellouki et al., 2014**).

Sa prévalence est liée fortement à la présence de *Helicobacter pylori*, qui a pour unique niche la muqueuse gastrique, largement étudiée depuis sa découverte par J. Robin Warren et Barry J. Marshall en 1982, ainsi qu'une alimentation non équilibrée avec un faible apport en fruits et légumes (**Daniyal et al., 2015 ; Lewinska et Wnuk, 2017**).

La majorité des patients atteint d'un cancer gastrique qui est généralement un adénocarcinome ont été diagnostiqués positif à l'*H. pylori* (**Horiuchi et al., 2014**), l'infection par ce dernier est fortement corrélée avec une inflammation chronique active de la muqueuse gastrique, qui peut mener à la perte des glandes gastriques causant ainsi une atrophie gastrique. Cette dernière est associée à des lésions telles que la dysplasie et la métaplasie intestinale qui sont considérées comme des lésions précancéreuses (**Kuiper, 1999**).

Le traitement de l'infection à *H. pylori* a subi différents remaniements ces dernières années, dues à la résistance de plus en plus importante de la bactérie envers les médicaments utilisés, qui sont principalement des antibiotiques et des inhibiteurs de la pompe à protons (**Lee et al., 2016**).

L'enquête nationale menée par **Hammouda et al., (2002)** sur l'incidence des cancers entre 1974 et 2002 en Algérie a indiqué que le cancer de l'estomac se classe en 6^{ième} position avec 74% des cas prévalent diagnostiqués par une étude anatomopathologique.

Helicobacter pylori est la seule bactérie à laquelle on attribue l'apparition d'un cancer, elle est responsable de différentes maladies gastriques causant un fardeau mondial considérable. Nous nous sommes intéressés dans ce qui suit à leurs causes, leurs aspects morphologiques et à l'efficacité des traitements mis en place dans le but d'éradiquer *H. pylori* et de prévenir l'apparition des lésions cancéreuses, et ceci après observation anatomopathologique.

Revue bibliographique

I .1. Rappels anatomique de l'estomac

I .1.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est une dilatation du tube digestif entre l'œsophage et l'intestin grêle en forme faciale de "J" majuscule, il mesure de 15 à 25 cm de longueur, et d'un diamètre et volume variable en fonction de la nourriture, environ 50mL vide et 4L plein (Figure 01) (Marieb et Hoehn , 2010).

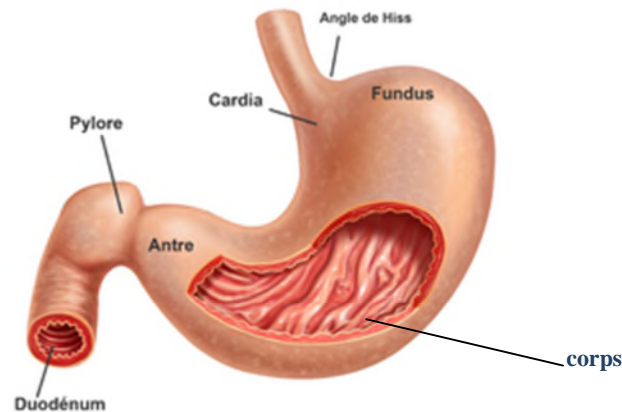


Figure 01 : Les différentes parties de l'estomac (Anonyme1).

Selon Manuelle,(2008) l'estomac est composé de 05 parties (Figure 01) :

- **Le cardia** : Qui comprend le sphincter œsophagien assurant la pénétration de la nourriture à l'estomac ;
- **Le fundus** : Appelé aussi grosse tubérosité en forme de dôme qui assure la production de la majorité des sécrétions gastriques et le stockage des aliments ;
- **Le corps** : Il est la région entre le fundus et l'antre. C'est la zone de réception des aliments. Il a le même rôle que le fundus ;
- **L'antre** : En forme d'entonnoir, c'est la zone du moulinage des aliments (digestion mécanique) ;
- **Le pylore** : Plus rétréci que l'antre, il comporte le sphincter pylorique qui contrôle la sortie du chyme vers le duodénum.

I.1.2. Histologie de l'estomac

Le tube digestif est composé de 04 tuniques cellulaires : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculaire muqueuse et la séreuse (Figure 02) (Marieb et Hoehn, 2010).

Dans ce qui suivra, nous nous intéresserons qu'à la muqueuse, car l'étude ultérieure de l'échantillon biopsique de l'estomac se focalisera sur celle-ci.

La muqueuse : Epithélium de 1 mm d'épaisseur revêtu par des cellules à mucus qui le protège par leurs sécrétions alcalines riches en bicarbonates contre l'acidité gastrique. Ce revêtement s'invagine à plusieurs endroits pour former des cryptes gastriques se prolongeant au quart de l'épaisseur de la muqueuse jusqu'aux glandes gastriques (Marieb et Hoehn, 2010).

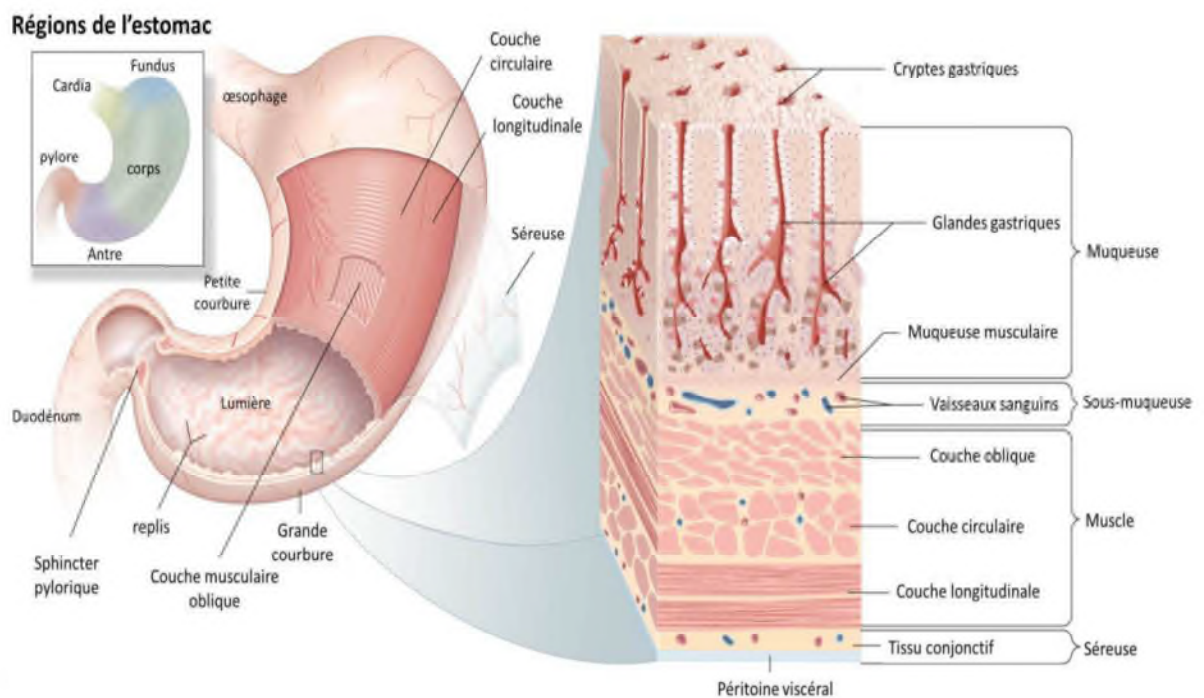


Figure 02 : Anatomie générale de l'estomac (Pascale, 2011)

➤ Les glandes gastriques

Les glandes gastriques diffèrent par leur composition en cellules en fonction de la région gastrique. Nous distinguons généralement 04 types de cellules (Marieb et Hoehn, 2010).

❖ **Les cellules à mucus** : Situées au niveau de la partie supérieure des glandes, produisant des mucines facilitant la lubrification ainsi que la protection de la muqueuse contre l'agression acide de l'estomac (**Corfield et al., 2000**).

❖ **Les cellules pariétales (bordantes, oxyntiques)** : 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 B₁₂ (**Marieb et Hoehn, 2010**).

❖ **Les cellules principales** : Se trouvent souvent dans les zones basales des glandes gastriques, elles sécrètent principalement le pepsinogène et des lipases (**Marieb et Hoehn, 2010**).

❖ **Les cellules endocrines** : Très fréquentes au niveau antrale, sécrètent plusieurs substances chimiques dans la lamina propria telles que : la gastrine, la somatostatine, l'histamine, la sérotonine, qui régulent les différents processus de la digestion (**Marieb et Hoehn, 2010**).

I .1.3. Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique est orchestrée par plusieurs facteurs hormonaux et nerveux, ces facteurs sont d'origine de 03 régions : l'encéphale, l'estomac et l'intestin grêle (**Marieb et Hoehn, 2010**).

I .1.3.1. Phase céphalique (réflexe)

Plusieurs facteurs olfactifs et sensoriels déclenchent la sécrétion gastrique en stimulant les nerfs vagues du bulbe rachidien qui provoque la sécrétion gastrique (**Manuelle, 2008**).

I .1.3.2. Phase gastrique

L'arrivée de la nourriture à l'estomac déclenche sa fonction mécanique produisant des réflexes locaux et des réflexes longs, qui provoquent la libération de l'acétylcholine qui augmente à son tour la sécrétion du suc gastrique. Néanmoins, la gastrine sécrétée par les cellules G antrales stimule une très importante sécrétion gastrique par une simple sensation de l'augmentation du pH (**Marieb et Hoehn, 2010**). La gastrine, l'acétylcholine et l'histamine aident les cellules pariétales à synthétiser l'HCl nécessaire à la digestion chimique (**Manuelle, 2008**). Les cellules pariétales ainsi stimulées pompent vers la lumière de l'estomac les ions H⁺ par H⁺/K⁺ ATPases, et les ions Cl⁻ diffusent en même temps par les canaux membranaires

(**Marieb et Hoehn, 2010**). Le pH gastrique devient alors très acide (1,5-3) se qui active les pepsinogènes (**Manuelle, 2008**).

I .1.3.3. La phase intestinale (duodénale)

Le duodénum contrôle par ces sécrétions excitatrices et inhibitrices (somatostatine, sécrétine...) la libération de chyme vers l'intestin et la régulation de la sécrétion gastrique, respectivement (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Le tractus gastro-intestinal humain est l'un des écosystèmes microbiens les plus complexes qui peut être modifié par des changements physiologiques sous l'influence de différents facteurs causant des pathologies immunologiques ou infectieuses (**Khosravi et al., 2016**), tel que *H. pylori* qui a été classé comme cancérogène humain par l'Agence internationale pour la recherche sur le cancer (International Agency for Research on Cancer (IARC) working group). Deux articles clés publiés en 1991 dans « the Journal of the National Cancer Institute » ont rapporté une association positive entre le cancer gastrique et l'infection à *H. pylori* (**Pandey et al., 2010**).

Les chiffres indique que plus de 50% de la population mondiale est infectée, avec environs 720 000 morts par ans (**Lee et al., 2016**).

I .2. *Helicobacter pylori*

I .2.1. Généralités

Helicobacter pylori fut découverte accidentellement en 1982 par deux chercheurs australiens, J. Robin Warren (pathologiste) et Barry J. Marshall (gastroentérologue), cette découverte leur a valut le prix Nobel de physiologie et de médecine 2005 (**Pandey et al., 2010**).

C'est un bacille Gram négatif spiralé, mesurant 2 à 4 µm de long et 0,5 à 1 µm de large et qui peut également exister sous une autre forme ronde dite coccoïde viable mais non cultivable (**Enroth et al., 1999**). Elle possède six flagelles unipolaires qui lui confèrent la motilité nécessaire pour coloniser la muqueuse gastrique (**Parra Cid et al., 2013**).

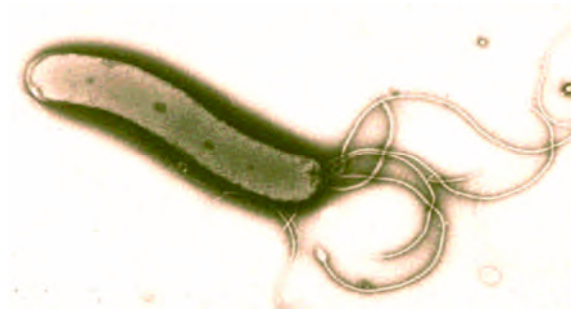


Figure 03 : *Helicobacter pylori* (Anonyme2).

L'*H. pylori* a une spécificité pour la muqueuse gastrique, les composantes clés pour la colonisation gastrique incluent la motilité, l'adhérence et l'acclimatation acide (Parra Cid et al., 2013).

➤ Motilité

L'infection à *H. pylori* est acquise dans l'enfance tôt par les itinéraires oral-oraux ou oral-fécaux. Dans un estomac à sécrétion acide normale *H. pylori* est prédominant dès les premiers 15 à 30 μm de l'antra, ce dernier s'aide avec sa forme spiralée et ses flagelles unipolaires pour transiter à travers le mucus recouvrant la surface des cellules épithéliales gastrique (Figure 04) (Marcus et Scott, 2016).

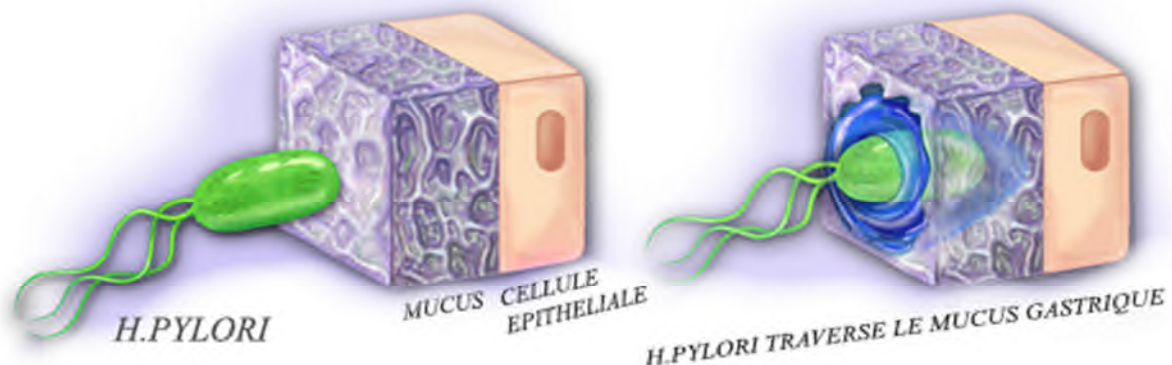


Figure 04 : Transite de *H. pylori* à travers le mucus (modifiée) (Anonyme3).

Pour coloniser cette niche, la bactérie s'oriente selon des facteurs attractifs ou répulsifs et se déplace en conséquence (Marcus et Scott, 2016).

➤ Adhérence

L'adhérence de *H. pylori* à l'épithélium gastrique est une étape nécessaire pour une infection réussie, parce qu'elle assure la protection contre des mécanismes de dégagement tels que l'écoulement liquide en bloc, le péristaltisme gastrique et le rejet et le remplissage continu de la couche de mucus (Marcus et Scott, 2016).

H. pylori a développé des facteurs de virulences spécifiques présents sur leur membrane externe qui reconnaissent les protéines, les protéolipides, ou les glucides exprimés sur les cellules épithéliales. Ces facteurs sont des adhésines qui se lient aux récepteurs sur la surface de la muqueuse gastrique (Parra Cid et al., 2013).

➤ Acclimatation acide

L'acide gastrique est un obstacle à la colonisation avec un pH inférieur à 2, en sachant que *H. pylori* est un neutrophile qui se développe entre un pH de 6 à 8 et survit entre 4 et 8, ceci implique qu'il possède un mécanisme unique qui lui permet de s'acclimater à cette acidité. *H. pylori* secrète différentes enzymes dont des catalase, protéase et phospholipidases, mais seul l'uréase est considérée comme élément principal dans la résistance à l'acidité, et joue donc un rôle central dans la colonisation et la persistance dans l'hôte. L'uréase, une métalloenzyme à nickel est un facteur de virulence essentiel du pathogène gastrique, l'activité uréase catalyse, en présence d'eau, la dégradation de l'urée en deux molécules d'ammoniaque et une molécule de dioxyde de carbone (Marcus et Scott, 2016).

L'uréase a été considérée récemment comme une enzyme constitutive et active en permanence, majoritairement cytoplasmique, elle représente 6 à 10% des protéines totales de *H. pylori*. L'ammoniaque neutralise partiellement l'acide gastrique et exerce une toxicité envers les cellules épithéliales. Le chimiotactisme bactérien est également un élément essentiel pour une colonisation réussie et l'établissement de l'infection, en particulier pour les populations de *H. pylori* qui pénètrent et se développent à mesure que les microcolonies associées aux cellules pénètrent profondément dans les glandes gastriques. La chimiotaxie permet à une bactérie de contrôler son comportement en nage en réponse aux signaux chimiques extracellulaires (Sgouras et al., 2016).

Les mécanismes de pathogénicité responsable de la longévité et la persistance de l'infection à *Helicobacter pylori* restent encore mal compris, car, ils sont multifactoriels et complexes (Kim et Blanke, 2012).

Parmi les facteurs bactériens qui contribuent à la pathophysiologie de la bactérie, deux jouent un rôle clé :

➤ **La cytotoxine vacuolisante (VacA)** : C'est une cytotoxine intracellulaire qui est considérée une des plus importantes facteurs qui contribue dans la carcinogénèse. 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 (Figure 05) (Kim et Blanke, 2012).

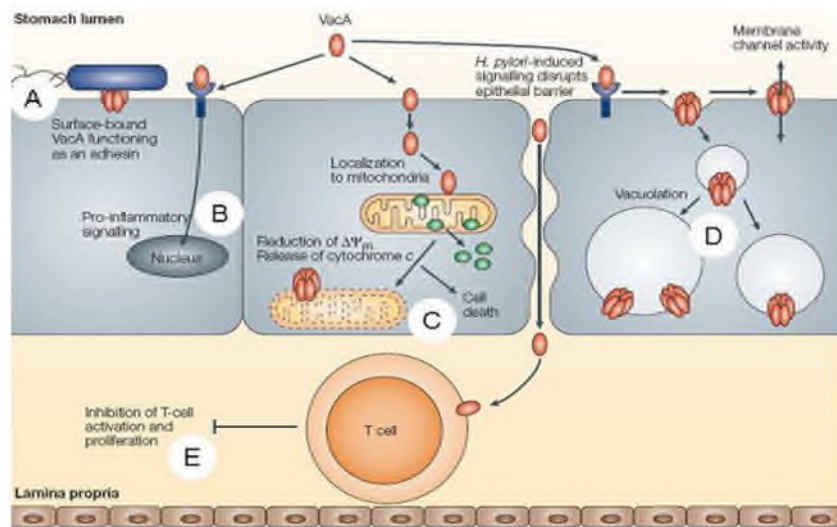


Figure 05 : Effets de la cytotoxine vacuolisante VacA. (Ferrand, 2009). **A)** La protéine VacA, niveau membranaire où elle joue le rôle d'adhésine. **B)** VacA peut également être sécrétée et activer des voies de signalisation pro-inflammatoires après activation de récepteurs cellulaires. **C)** induit au niveau de la mitochondrie un relarguage du cytochrome C et l'apoptose cellulaire. **D)** l'apparition de vacuoles qui proviendraient des vésicules d'endocytose après la liaison de VacA au niveau de la membrane cellulaire. **E)** La cytotoxine peut également interférer avec les lymphocytes T présents au niveau de la lamina propria.

➤ **L'îlot de pathogénicité (Cag : Cytotoxin-associated antigen)** : qui codent pour un système sécrétoire de type VI et différentes protéines de la famille Cag (CagA). Le système sécrétoire permet la translocation de CagA ainsi que d'autres éléments à l'intérieur de la cellule épithéliale, la protéine CagA neutralisée est phosphorylée causant différentes altérations morphologiques cellulaires, les souches d'*H. pylori* CagA positive représentent des taux plus élevés de IL-8 et active le facteur nucléaire- kappa B (NF- κ B) (voir figure 06) (Sepulveda A. R. et al., 2013).

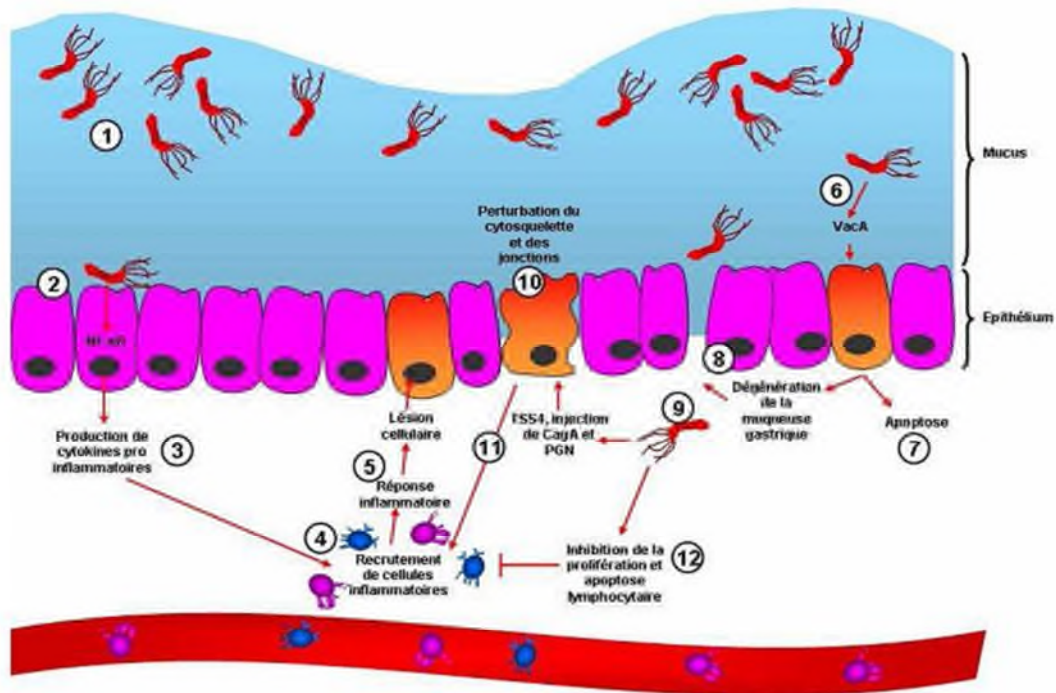


Figure 06 : Mécanisme de pathogénicité de *H. pylori* (Ferrand J., 2009).

H. pylori, armé de son pouvoir colonisateur et de ses facteurs de virulences, cause des gastrites chroniques à l’origine d’une inflammation de la muqueuse gastrique durant dans le temps pouvant causer des lésions précancéreuses telles que l’atrophie glandulaire et la métaplasie intestinale et conduisent généralement à des dysplasies et au cancer gastrique qui est classé en deuxième position à l’échelle mondiale (Kuipers, 1999).

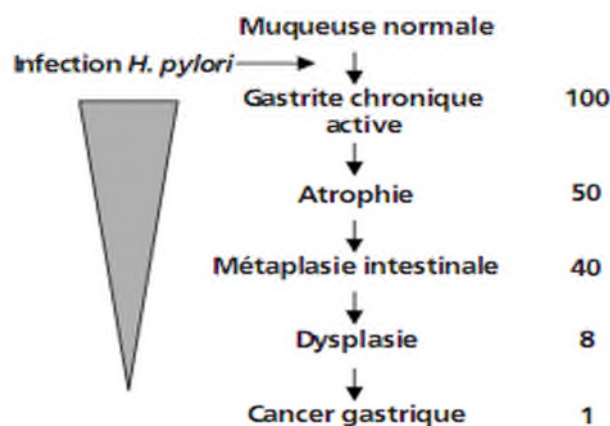


Figure 07 : Evolution de la muqueuse gastrique après l’infection par *H. pylori* (Kuipers, 1999).

La découverte d'*H. pylori* a changé de façon considérable l'approche et la compréhension des maladies touchant l'appareil digestif supérieur. De ce fait, beaucoup de médecins, microbiologistes et chercheurs se sont intéressés aux gastrites et à leur aspect morphologique, ce qui a donné lieu à des classifications très diverses et incomparables (Sipponen et Price, 2011).

I .2.2. Classification selon le système de Sydney

Il y a plus de vingt ans suite au congrès de gastroentérologie « Congress of gastroenterology » qui a eu lieu à Sydney en 1990, une nouvelle classification des gastrites a été introduite et publiée par la suite dans le journal de « Gastroenterology and Hepatology » sous le nom du système de Sydney (Sipponen et Price, 2011).

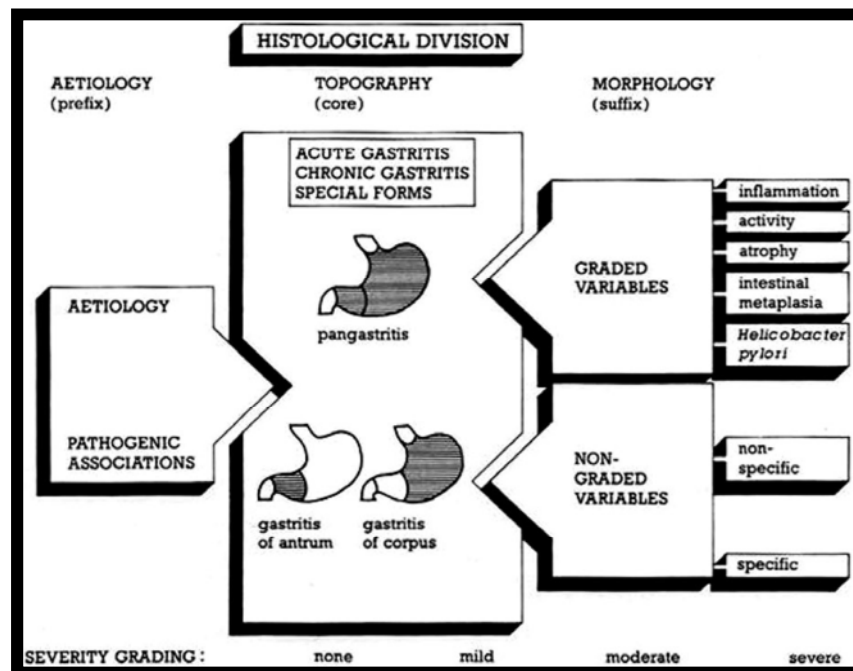


Figure 08 : Représente la classification de Sydney telle qu'elle a été présentée au congrès en 1990 (Sipponen et Price, 2011).

I .2.3. Traitements

Initialement *H. pylori* a été traité par une trithérapie standard de 7 jours qui associe un inhibiteur de pompe à proton (IPP), clarithromycine et amoxicilline (Shin et Sachs, 2008) :

➤ **IPP :** la pompe H⁺/K⁺ ATPase est la première cible pour le traitement des maladies liées à une hypersécrétion d'acide gastrique ou à un reflux gastro-œsophagien. Les IPPs qui sont activés par l'acidité, se lie de façon covalent à la pompe H⁺/K⁺ ATPase des cellules

pariétales et de ce fait inhibe la sécrétion acide qu'elle soit basale ou stimulée (**Shin et Sachs, 2008**).

➤ **Clarithromycine** : antibiotique bactériostatique qui joue un rôle important dans le traitement contre *H. pylori* car elle est bien absorbée par la muqueuse gastrique et relativement stable à pH acide ce qui lui permet d'être efficace (**Alarcón-Millán et al., 2016**).

➤ **Amoxicilline** : antibiotique β -lactamine bactéricide, il interrompt le processus de transpeptidation qui lie les peptidoglycanes de la paroi bactérienne (**Lee, 1991**).

Ceci a plutôt bien marché durant ce temps là, où le seuil de réponse au traitement était en dessous des normes acceptables, et étant dû à une résistance de la bactérie à ces médicaments. Une utilisation excessive et non contrôlée de ces substances a contribué largement à ce phénomène, comme l'indique une étude effectuée au Portugal en février 2017 qui annonce que plus de 50% de sa population est résistante à la clarithromycine (**Branquihno et al., 2017**) et une prévalence continentale qui tourne autour de 11.1% en Europe, 29.3% en Amérique et 92.3% en Afrique (**Alarcón-Millán et al., 2016**).

La résistance des bactéries aux macrolides peut être due soit (**Alarcón-Millán et al., 2016**):

- Synthèse d'enzymes inhibant les antibiotiques (estérases, phosphoesterase) ;
- Production d'enzymes modifiant le site ciblé (méthylases) ;
- Présence d'une pompe d'efflux.

Car des gènes codant pour une pompe d'efflux ont été trouvés chez *H. pylori* (**Alarcón-Millán et al., 2016**).

Le traitement et le diagnostic d'*H. pylori* a connu donc divers remaniements de puis ce temps comme le souligne le dernier « *the kyoto global consensus meeting* » qui a eu lieu au Japon en 2014 (**Lee et al., 2016**).

Pour remédier à cela les recommandations sont : (**Lee et al., 2016**) :

- Une quadrithérapie avec/sans bismuth subsalicylate.
- Une quadrithérapie séquentielle.

La quadrithérapie d'une durée de 10 à 14 jours consiste à administrer avec ou sans bismuth un IPP, tétracycline et métronidazole (**Lee et al., 2016**).

La quadrithérapie séquentielle (QTS) se différencie par administration IPP et pour les 5 premiers jours de l'amoxicilline qui sont suivit par 5 jours de tétracycline et métronidazole utilisé comme première ou seconde ligne de traitement elle est connue pour être rapidement abandonnée par les patients à cause de la complexité du traitement et des nombreux effets secondaires (Lee et al., 2016).

➤ **Tétracycline** : antibiotique bactériostatique qui empêche la fixation de l'aminocycl-ARNt entrant dans le site A du ribosome (Alarcón-Millán et al., 2016).

➤ **Métronidazole** : antibiotique antibactérien antiparasitaire de la famille des nitro-5-imidazoles, il doit être transporté dans la cellule, où il est chimiquement réduit en composés actifs, le mécanisme exact de la cytotoxicité n'est pas entièrement comprise, mais l'explication la plus répandue est que les métabolites réactifs réagissent avec l'ADN de l'espèce cible (Newton et al., 2013).

➤ **Bismuth subsalicylate** : un antiacide cytoprotecteur provoquant une augmentation de la sécrétion du mucus gastrique, possédant un effet bactéricide contre *H. pylori* empêchant son adhésion aux cellules épithéliales et pouvant inhiber certaines enzymes produites par ce dernier (Alarcón-Millán et al., 2016).

Cette quadrithérapie présente des alternatives en termes de molécules à utiliser qui présente une résistance basse telles que l'amoxicilline et la tétracycline dont les taux sont respectivement inférieurs à 2% et à 5% dans la plus part des pays (Lee et al., 2016).

Plusieurs études et méta-analyses européennes ont démontré la supériorité de la quadrithérapie séquentielle à la trithérapie conventionnelle, néanmoins les résultats des études restent relativement contradictoires quant à la détermination de la thérapie la plus efficace pour l'éradication totale d'*H. pylori* (Lee et al., 2016).

Matériels et méthodes

II .1.Réception

La biopsie a été reçue au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du Dr. Meloui au niveau de la commune d'Akbou, wilaya de Bejaia, dans un flacon contenant du formol à 10%. La fixation est réalisée par le gastroentérologue immédiatement après prélèvement, ceci par immersion du matériel dans un grand volume de formol dans le but de bloquer les réactions chimiques et d'éviter l'auto-dégradation des tissus.

Un numéro suivi de l'année actuelle a été attribué à l'échantillon et donc au patient au quel il appartient, qui est repris sur le flacon, l'ordonnance et le registre qui est destiné pour les biopsies et les pièces opératoire.

Les biopsies ont été traités minutieusement par le technicien de laboratoire, le nombre de fragments a été noté puis placé dans des cassettes histologiques.

II .2.Protocole technique

II .2.1.Circulation

Le passage dans l'appareil de circulation qui a pour but de déshydrater les tissus et les rendre plus solide pour permettre leur inclusion dans la paraffine. La circulation comprend trois étapes, soit la déshydratation, l'éclaircissement et l'imprégnation qui durent entre 13 et 14 heures:

- La déshydratation : représente le passage dans quatre cuves d'éthanol, dans le but d'enlever l'eau des tissus.
- L'éclaircissement : représente le passage dans quatre cuves de xylène, dans le but de remplacer l'alcool dans les tissus afin que celui-ci soit miscible avec la paraffine.
- L'imprégnation : consiste en l'immersion dans deux cuves de paraffine liquide.

Entre chacune des trois étapes une cuve vide est laissée pour égoutter le panier contenant les cassettes d'inclusion entre 5 et 10 minutes ce qui permet d'éviter la contamination des cuves suivantes et d'optimiser la qualité du rendement de chaque étape effectuée. En totalité l'appareil de circulation contient 12 cuves dont le temps de séjour varie de 1 à 4 heures.



Figure 09 : Automate de circulation.

II .2.2.Inclusion

L'inclusion dans de la paraffine liquide a pour but de donner un bloc rigide enrobant l'échantillon.

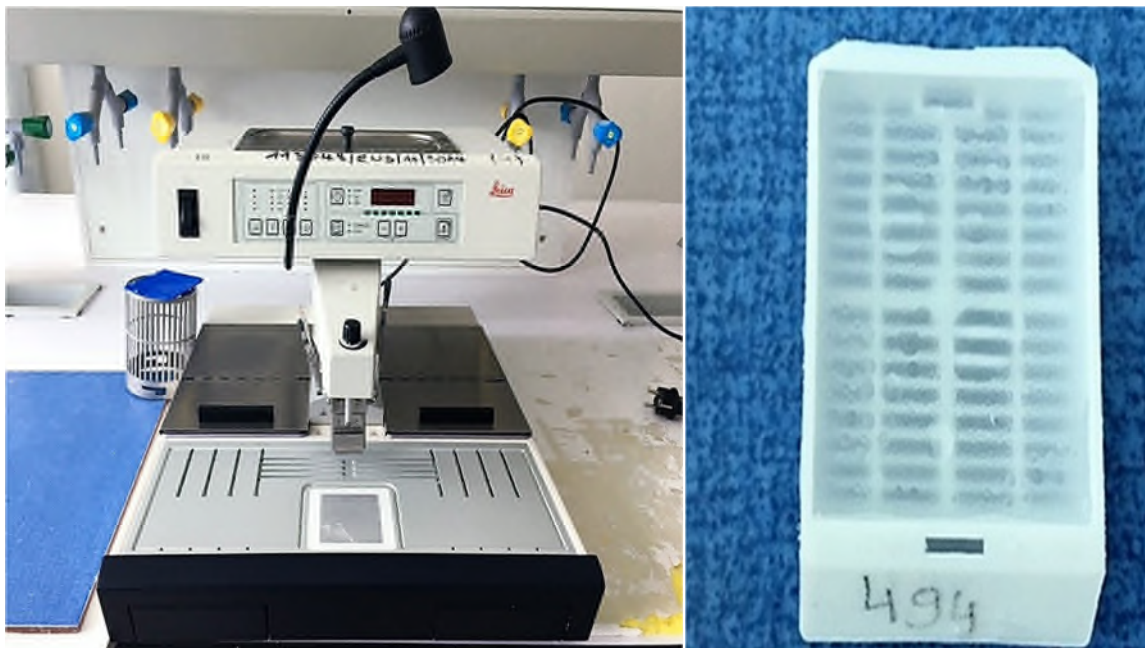


Figure 10 : Appareil à inclusion.

II .2.3.Coupe

Le bloc de paraffine permet une coupe fine et régulière de l'échantillon contenu à l'intérieur donnant des rubans de 3 à 5 micromètre.

Les rubans sont placés dans de l'eau tiède pour faciliter l'étalement sur lames.



Figure 11 : Microtome.

II .2.4.Déparaffinage

Les lames sont placées dans l'étuve pendant une heure suivit par un passage de 15 min dans quatre cuves de xylène, ceci permet d'éliminer la paraffine (hydrophobe) pour rendre le tissus perméables aux colorants (hydrophiles).

II .2.5.Coloration

On effectue une coloration, qui permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau et cytoplasme), dite standard ou HE qui combine l'hématoxylines de Harris et l'éosine qui sont respectivement un colorant nucléaire dit basique possèdent une affinité pour les éléments cellulaire chargés négativement qu'il colore en bleu violet et un colorant cytoplasmique dit acide qui colore les éléments cellulaire chargés positivement en rose.

La coloration passe par différentes cuves contenant :

- Deux bacs d'alcools (quelque secondes) ;
- la solution d'hématoxyline (une coloration progressive) de 3 à 4 minutes ;
- Lavage à l'eau ;
- L'alcool qui permet une différenciation rapide ; (quelques secondes)
- L'eau ammoniaquée qui permet de bleuir les noyaux ; (quelques secondes)
- Lavage à l'eau ;
- La solution d'éosine localise le cytoplasme (une coloration régressive) de 30 s ;
- Lavage à l'eau ;
- Deux bacs d'alcools (3 à 5 secondes) ;
- Sécher les lames a l'air libre.

II .2.6.Montage

Permet de protéger l'échantillon, sur lame et lamelle grâce à une colle spéciale dédié à cet usage, contre la décoloration la détérioration de la couleur causée par l'oxydation.

L'étude anatomopathologique des lames a été réalisée en utilisant un 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* comme suit :

- ◆ **Cas témoin** : représente une muqueuse antro-fundique normale.
- ◆ **Cas n°1** : Gastrite chronique modérée, atrophique modérée, d'activité marquée à *H.pylori* (+++) selon le système de Sydney.
- ◆ **Cas n°2** : Dysplasie modérée.
- ◆ **Cas n°3** : Adénocarcinome moyennement différencié associé à une composante à cellules indépendantes.

Ainsi qu'une comparaison entre une muqueuse gastrique atteinte par l'infection à *H.pylori*, avant et après traitement d'éradication :

- ◆ **Cas n°4** :

Avant traitement: d'une gastrite antrale chronique modérée, atrophique modérée, d'activité marquée à *H.pylori* selon le système de Sydney.

Après traitement : une muqueuse antrale discrètement inflammatoire, d'atrophie légère, non active à *H.pylori* selon le système de Sydney.

Résultats et discussion

III.1. Cas témoin : muqueuse antro fundique normale :

La muqueuse antro-fundique normale que nous avons étudié est bien différenciée, comportant un épithélium qui se compose de glandes non atrophiques, une lamina propria peu inflammatoire avec absence de polynucléaires neutrophiles, absence d'*H. pylori* ou espèces apparentés.

❖ Comparaison entre la muqueuse antrale et fundique :

	Muqueuse antrale	Muqueuse fundique
Cryptes	Profondes, riches en cryptes.	Peu profondes, peu de cryptes
Glandes	- Lumière large -tubuleuses ramifiées, sinueuses dans leur partie profonde.	- lumière étroite -tubuleuses droites, simples ou bifurquées, contournées dans leur partie profonde.

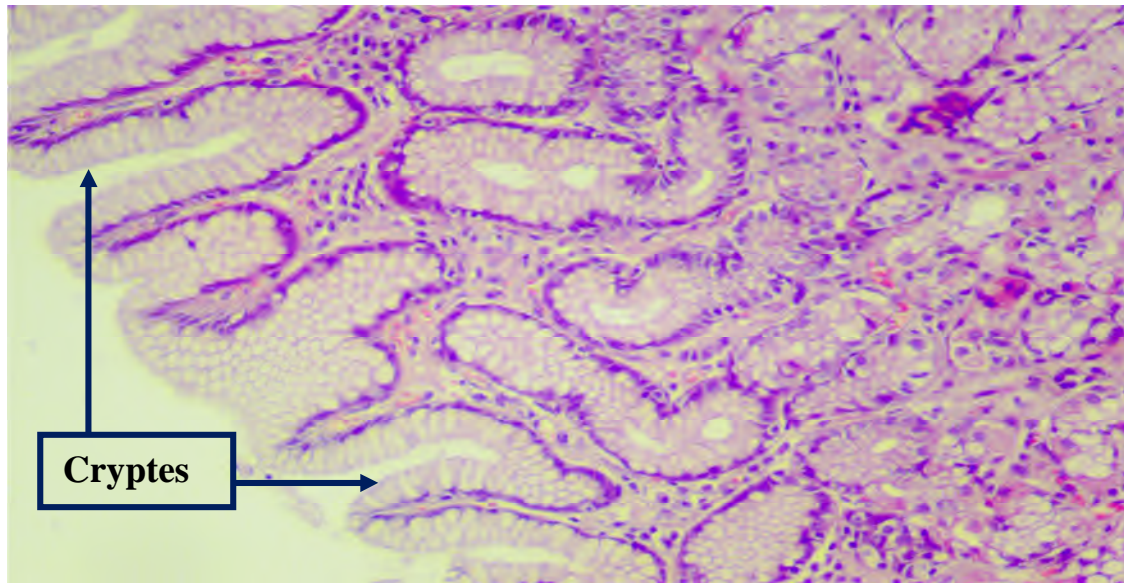


Figure 12 : Muqueuse antrale saine, représentant les cryptes gastriques (Gx10).

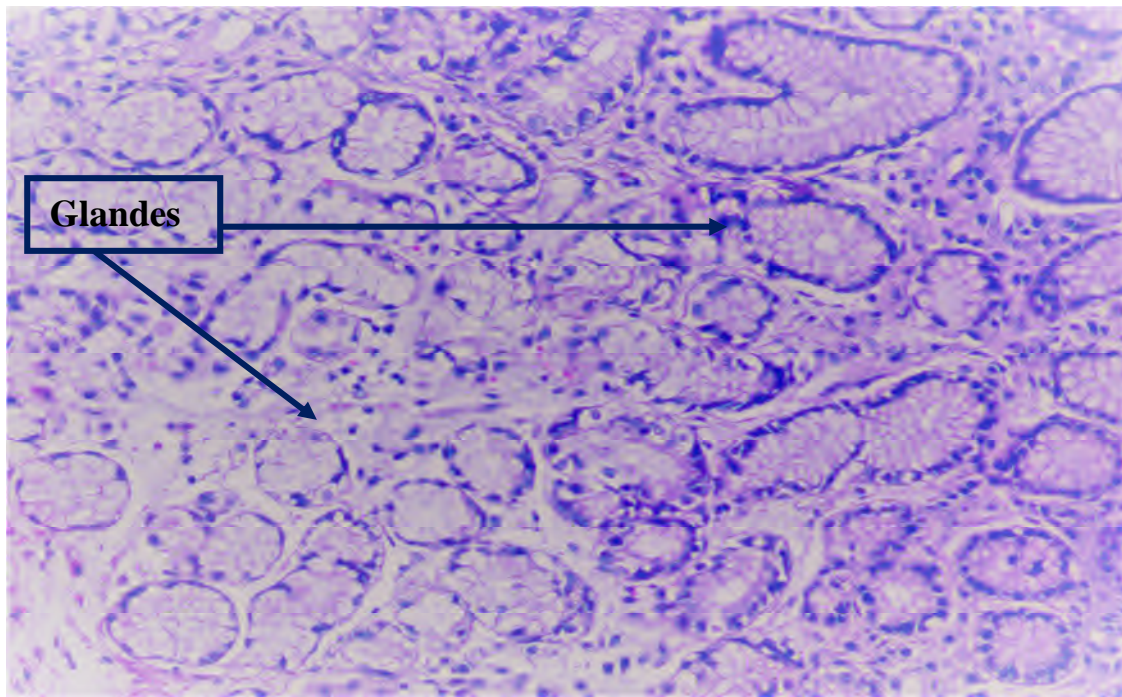


Figure 13 : Glandes antrales normales (Gx20).

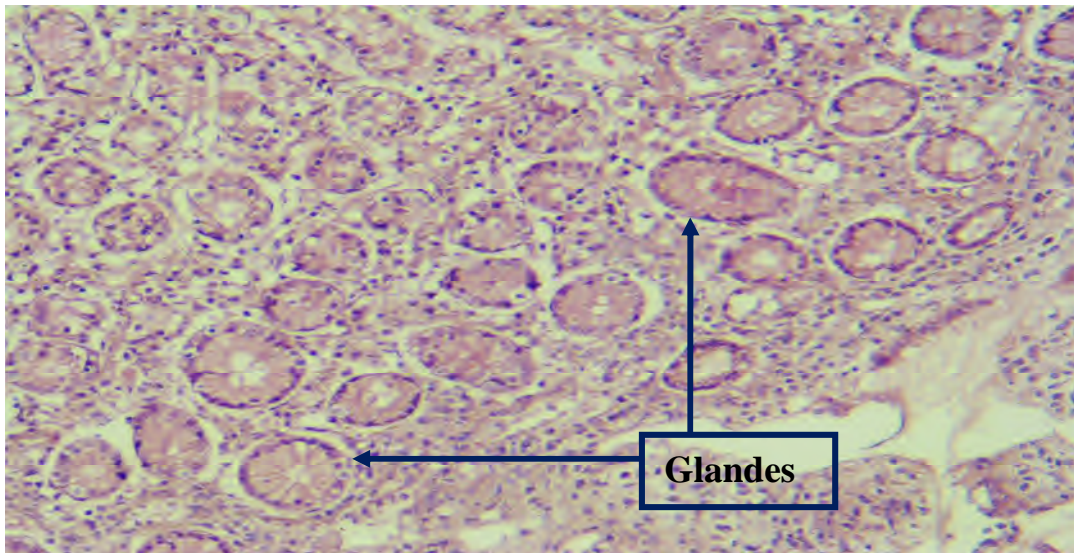


Figure 14 : Muqueuse fundique saine (Gx20).

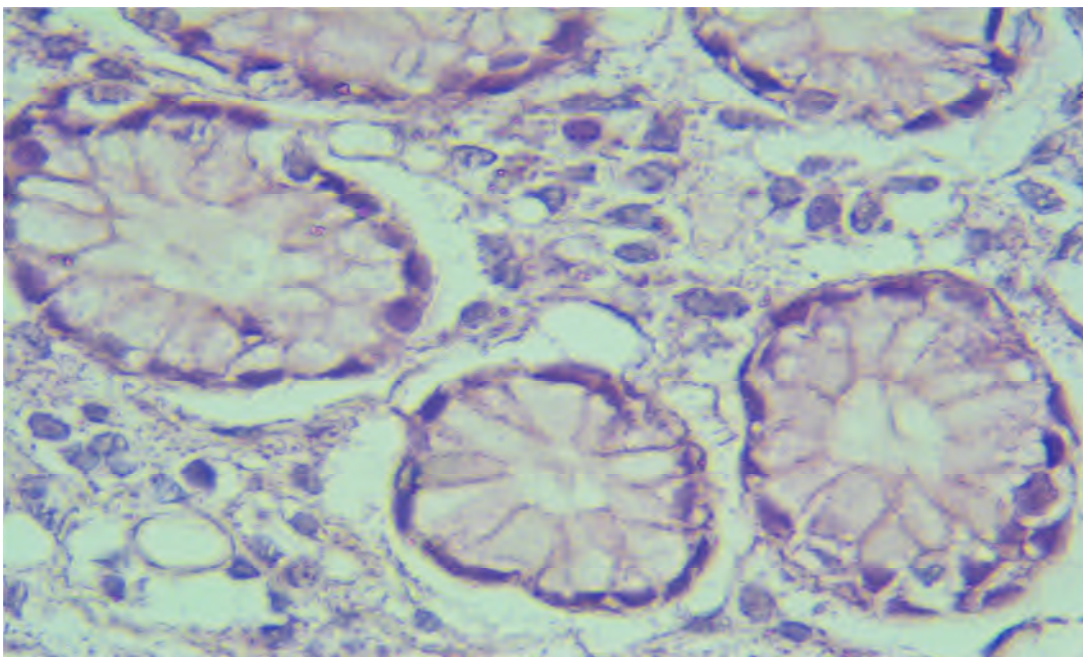


Figure 15 : Glandes fundiques normales (Gx40).

III.2. Etude du cas n°1 exemple d'une gastrite chronique :

Le premier cas au quel nous nous sommes intéressés est celui d'une gastrite chronique, pathologie qui apparaît généralement en premier lieu lors d'une infection par *H.pylori*.

Nous avons étudiés une biopsie antrale d'un homme de 83 ans qui a révélée une muqueuse comportant des glandes raréfiées basophiles par endroit, (figure16), la lamina propria est très inflammatoire avec présence d'un amas lymphocytaires comportant des polynucléaires neutrophiles (figure17et18) et la présence d'*H. pylori* (+++) a été diagnostiqué (figure19).

Les observations sont en faveur d'une gastrite chronique modérée, atrophique modérée, d'activité marquée à *H. pylori* selon le système de Sydney.

Nos résultats sont soutenus par l'étude histopathologique de **Parvez,(2015)** pratiquée au nord de l'inde en 2015 qui a montré que sur 310 patients 144 ont été diagnostiqués avec une gastrite chronique à *H. pylori* localisée au niveau de l'antra ou de la grande courbure, des changements morphologiques propres à une infection à *H. pylori* ont été observés tel que : atrophie des glandes, amas lymphoïdes et une muqueuse gastrique irrégulière et atypique. Ceci concorde avec les observation de **Courillon-Mallet,(2000)** qui explique que L'adhérence de l'*H. pylori* aux cellules épithéliales induit une cascade inflammatoire qui est constituée de lymphocytes, plasmocytes et polynucléaires neutrophiles qui définissent l'activité , une accélération de l'apoptose conduisant à la destruction de l'épithélium glandulaire superficielle ce qui nous donne l'atrophie qui apparait surtout chez les populations à faible niveau socio-économiques car il existe un rôle particulier de l'alimentation dans la survenu de l'atrophie (défaut de prises de légumes et de fruit frais, consommation excessive de sel) cette dernière ne semble pas pouvoir régresser si elle est définie strictement d'un point de vu histologique.

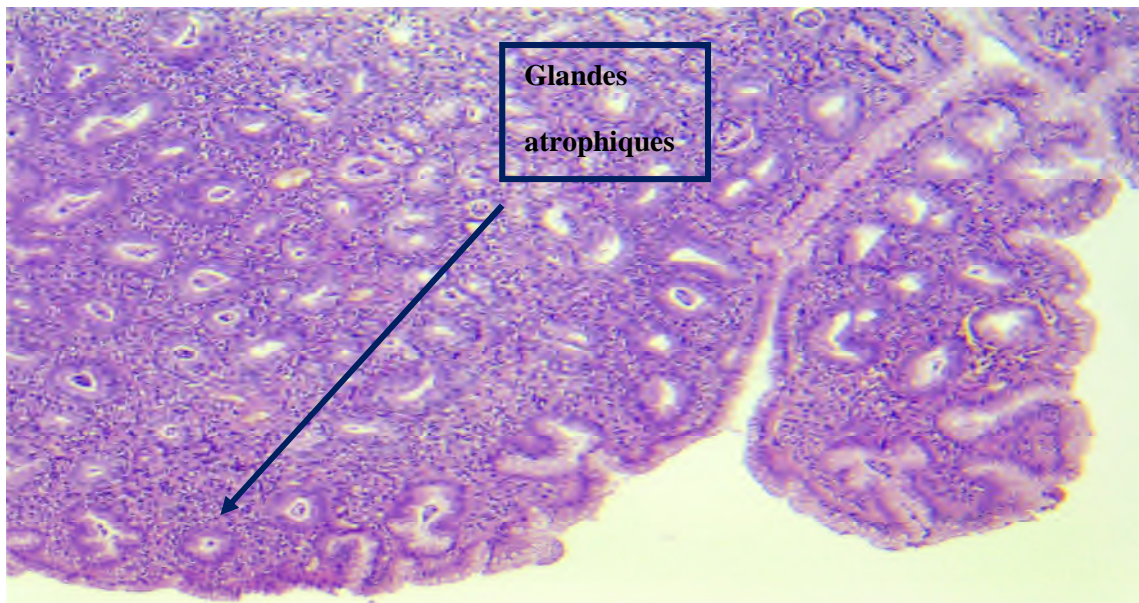


Figure16 : Gastrite chronique atrophique à *H.pylori* (Gx4).

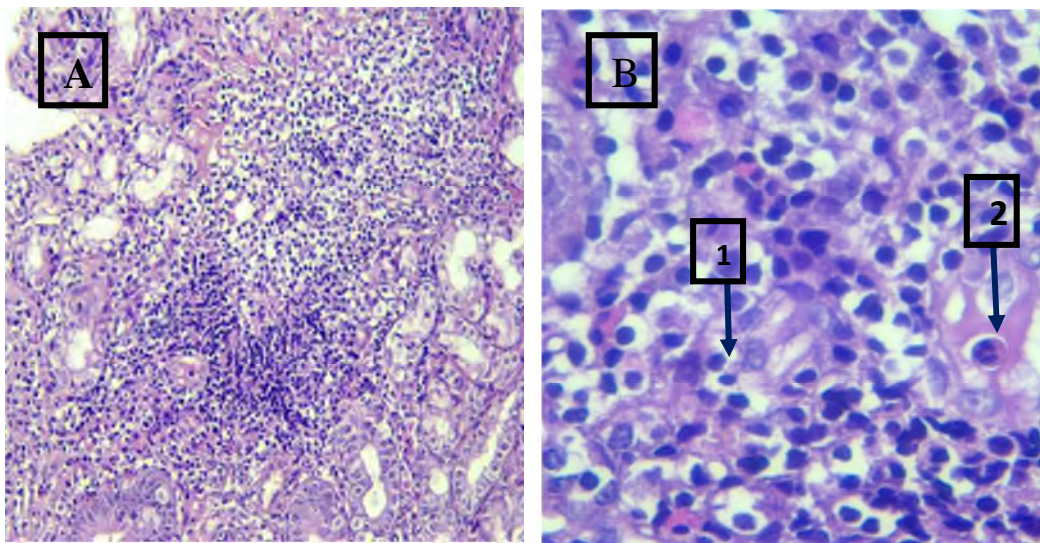


Figure17 : Infiltra inflammatoire fait de lymphocytes (1) et polynucléaires neutrophiles (2)
(A : Gx10, B : Gx40).

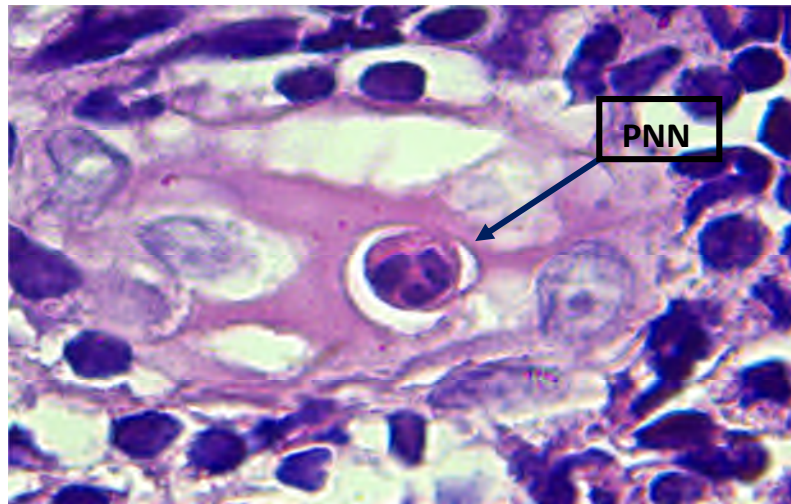


Figure 18 : Polynucléaire neutrophile(PNN) (Gx100).

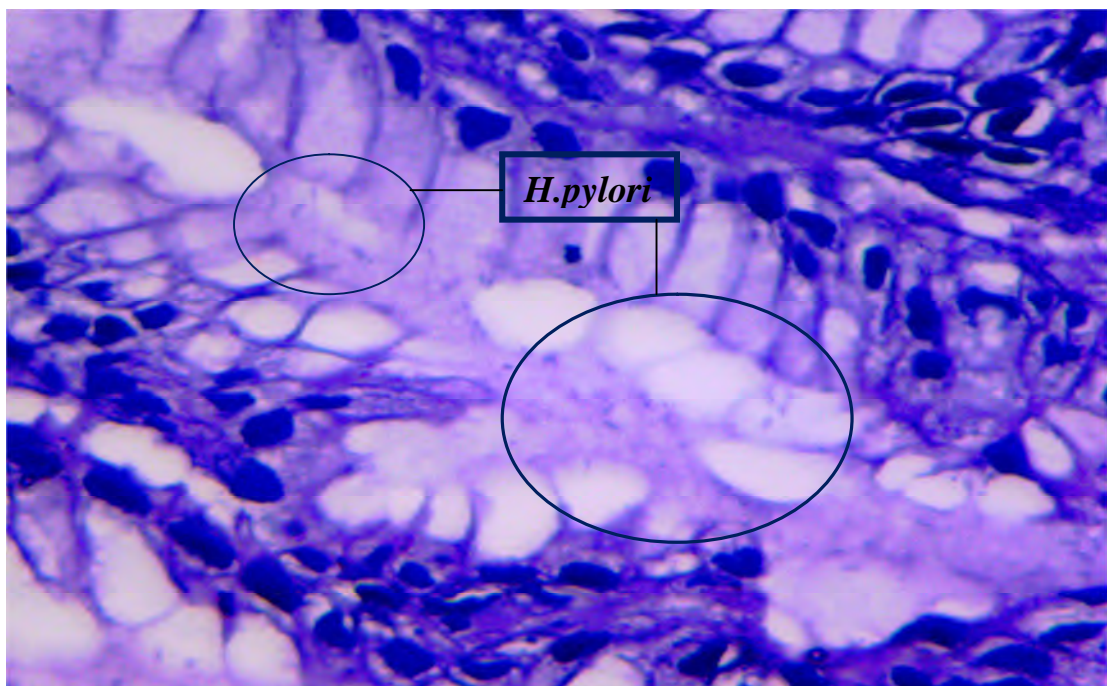


Figure 19 : *Helicobacter pylori* (Gx100).

III.3. Cas n° 2 exemple d'une dysplasie:

Le deuxième cas sélectionné est celui d'une dysplasie modérée, nous avons observé une biopsie antro-fundique d'une femme de 77 atteinte d'une gastrite antro-fundique chronique modérée, atrophique modérée, non active à *H. pylori* selon le système de Sydney, correspond à une muqueuse antro-fundique remaniée, fibreuse, avec présence par endroit de glandes adossés faites de cellules cubo-cylindriques à noyau augmenté de taille vésiculeux et nucléolé (figure 20 et 21) , et la présence focalement de glandes adossées comportant des cellules à noyaux, siège d'anisocaryose modérée (figure 22 et 23).

Ces aspects sont compatibles avec une dysplasie modérée, nécessitant une surveillance endoscopique du malade.

Ceci concorde avec les dires de **Ector,(2000)** et **Lamarque,(2016)** qui décrivent généralement la dysplasie épithéliale comme une transformation néoplasique non équivoque, limitée à la muqueuse sans dépasser la membrane basale, du point de vue histologique la dysplasie est caractérisée par des degrés variables (légère modéré, sévère) d'anomalies cytologiques (variation des tailles de noyau de cellules d'une population homogène) et architecturales qui sont indicatrices de malignités, son apparition est liée à l'inflammation chronique due à l'*H. pylori* qui cause des lésions précancéreuses (atrophie glandulaire) de la muqueuse gastrique qui se produisent dans un quart des cas, ces dernières peuvent devenir des dysplasies dans 90% des cas.

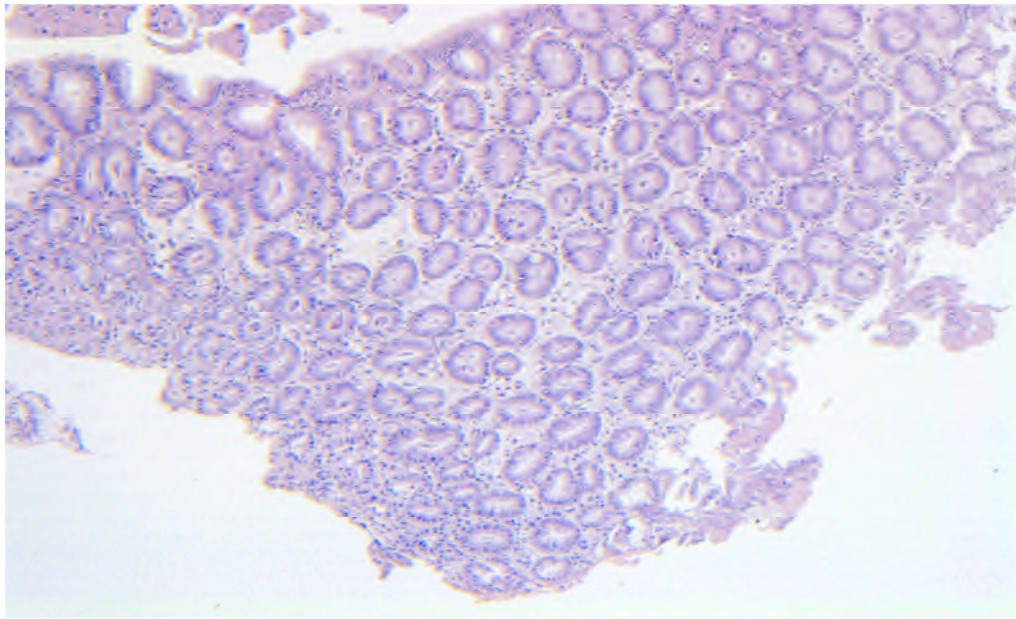


Figure 20 : Muqueuse antro-fundique siège d'une dysplasie modéré (Gx4).

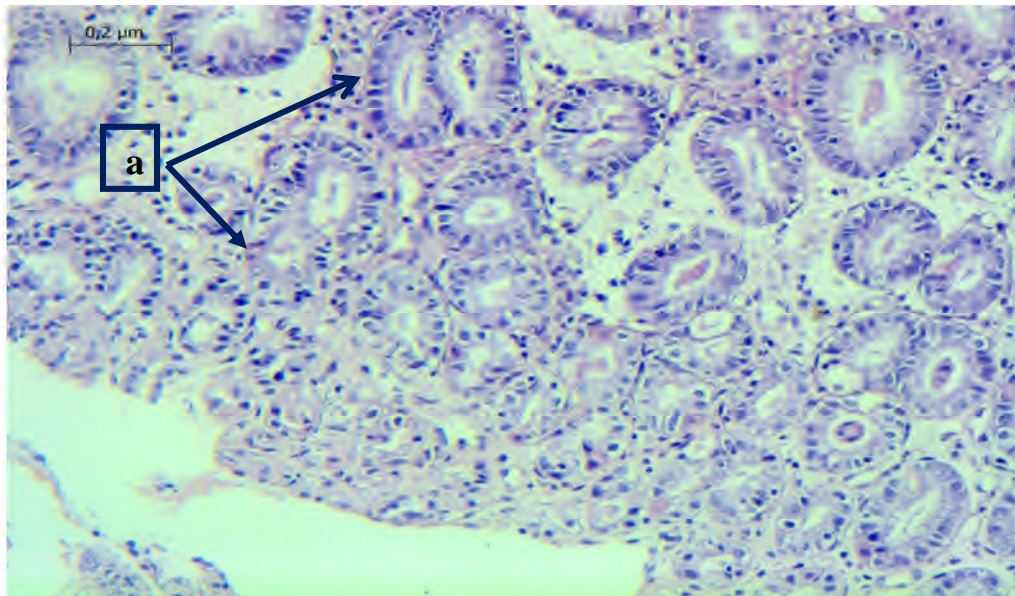


Figure 21 : **a** - Glandes adossés faites de cellules cubo-cylindriques à noyaux augmentés de taille vésiculeux et nucléolés (Gx10).

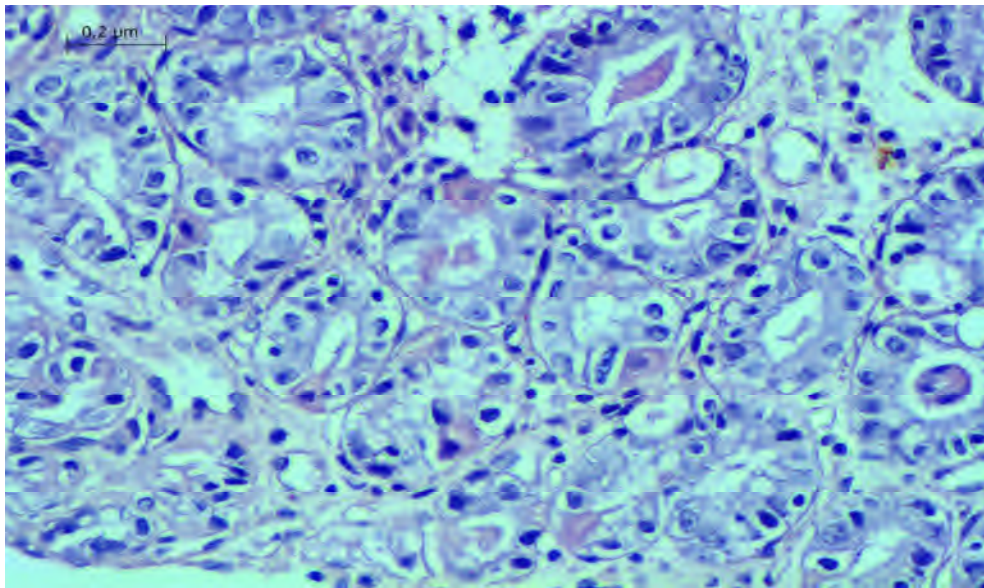


Figure 22: Glandes adossées comportant des cellules à noyaux augmentés de taille siège d'anisocaryose modéré (Gx20).

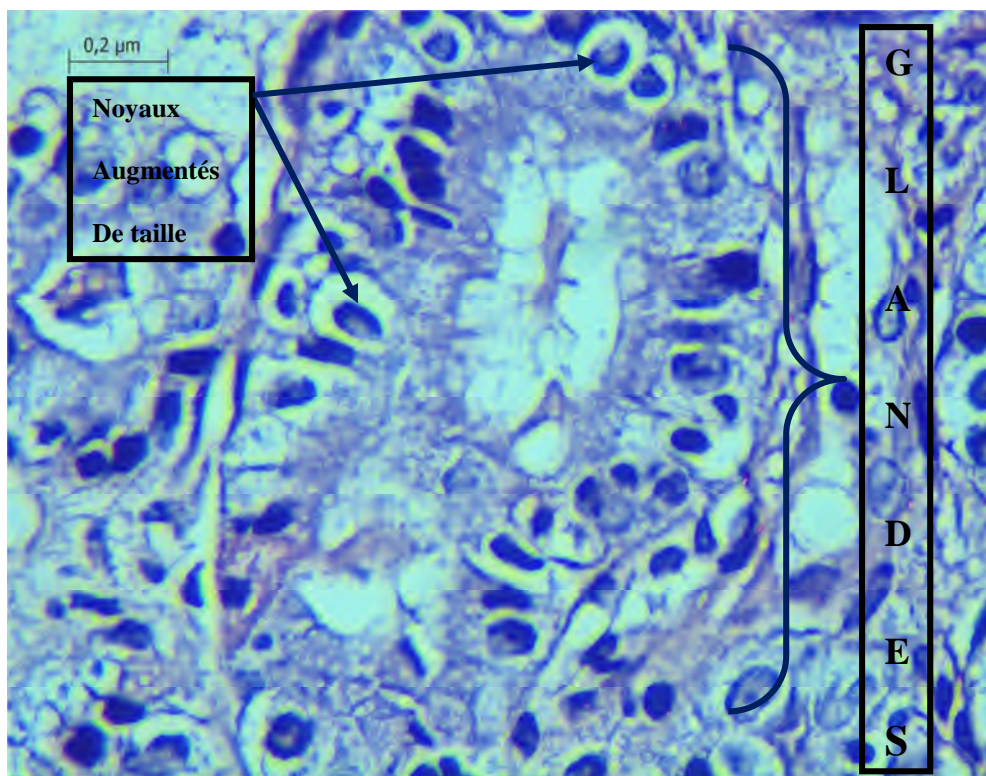


Figure 23: Glandes comportant des cellules à noyaux augmentés de tailles, vésiculeux et nucléolés (Gx20).

III.4. Cas n°3 exemple d'un adénocarcinome :

L'étude histopatologique du troisième cas a portée sur huit fragments gastrique d'un homme âgé de 82 ans a montré : une muqueuse gastrique siège d'une prolifération tumorale maligne de nature épithéliale, qui est agencée en amas cellulaire en structure glandulaire et parfois en cellules isolées ayant un cytoplasme éosinophile à clair et des noyaux arrondis ou ovulaire vésiculeux et fortement nucléolés (figure 24), des cellules mucosécrétantes en bague à chaton sont aussi retrouvées (figure 25) ainsi qu'un stroma tumorale peu abondant est de type fibreux.

Les observations qui sont en faveur d'un adénocarcinome moyennement différencié associé à une composante à cellules indépendantes concorde avec les études de (Courillon -Mallet, 2000 ; Stoicov *et al.*, 2009 ; Sepulveda *et al.*, 2013) qui disent qu'un facteur important dans ces infections causant le cancer est l'initiation et la perpétuation d'une réponse immunitaire néfaste, les conséquences à long terme de l'inflammation chronique au niveau cellulaire, est l'altération considérable du réseau local de cytokines, influençant les programmes apoptotiques et prolifératifs orientant la différenciation et le remodelage avec un impact profond sur la structure des tissu ; Cet environnement, directement et par impact sur la signalisation cellulaire, induit des changements épigénétiques qui peuvent générer également des modifications génétiques.

La mutation du génome des cellules épithéliales, qui est une caractéristique du cancer, s'est révélée s'accumuler dans l'estomac infecté par *H.pylori* en partie en raison d'une réparation insuffisante de l'ADN, et que la présence des facteurs de virulence de *H.pylori*, en particulier les génotypes spécifiques de CagA qui induisent une signalisation intracellulaire altérée dans les cellules épithéliales, et VacA qui semble être liée à la nature chronique de cette l'infection jouent un rôle important dans la carcinogénèse.

Les interactions potentielles des produits inflammatoires ou des facteurs libérés directement par *H.pylori* avec les cellules souches et progénitrices restent inconnues.

Histologiquement, les adénocarcinomes gastriques sont très polymorphes, l'adénocarcinome à cellules muco-sécrétantes désigne celui qui possèdent des cellules ayant un mucus abondant intra-cytoplasmique avec un noyau poussé à une extrémité de la cellule, cette caractéristique facilite la reconnaissance du point de vue histologique.

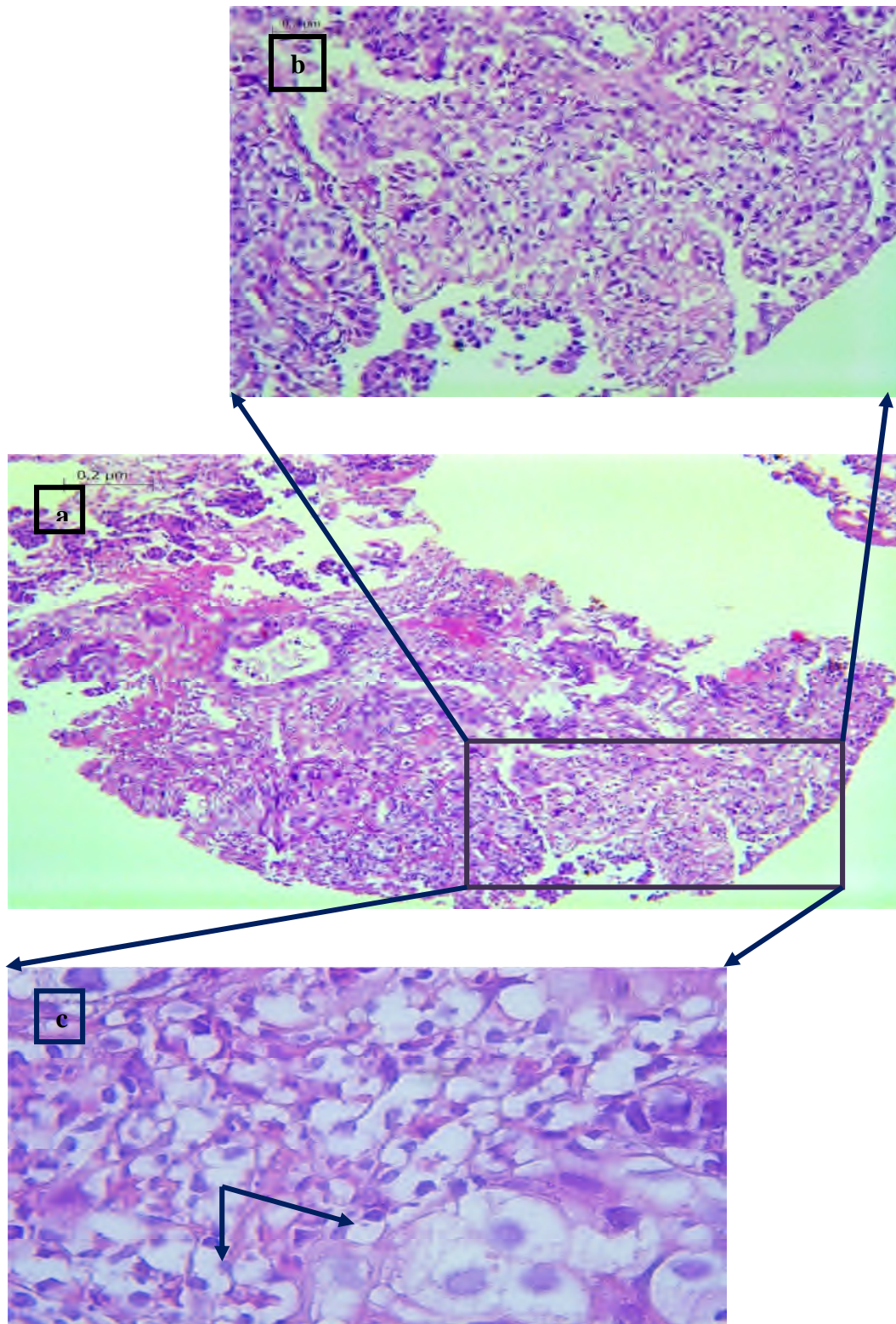


Figure 24 : a,b représentent un adénocarcinome moyennement différencié associé à une composante à cellules indépendantes (Gx4) (Gx10) c-cellules en bague à chaton mucosécrétantes (Gx40).

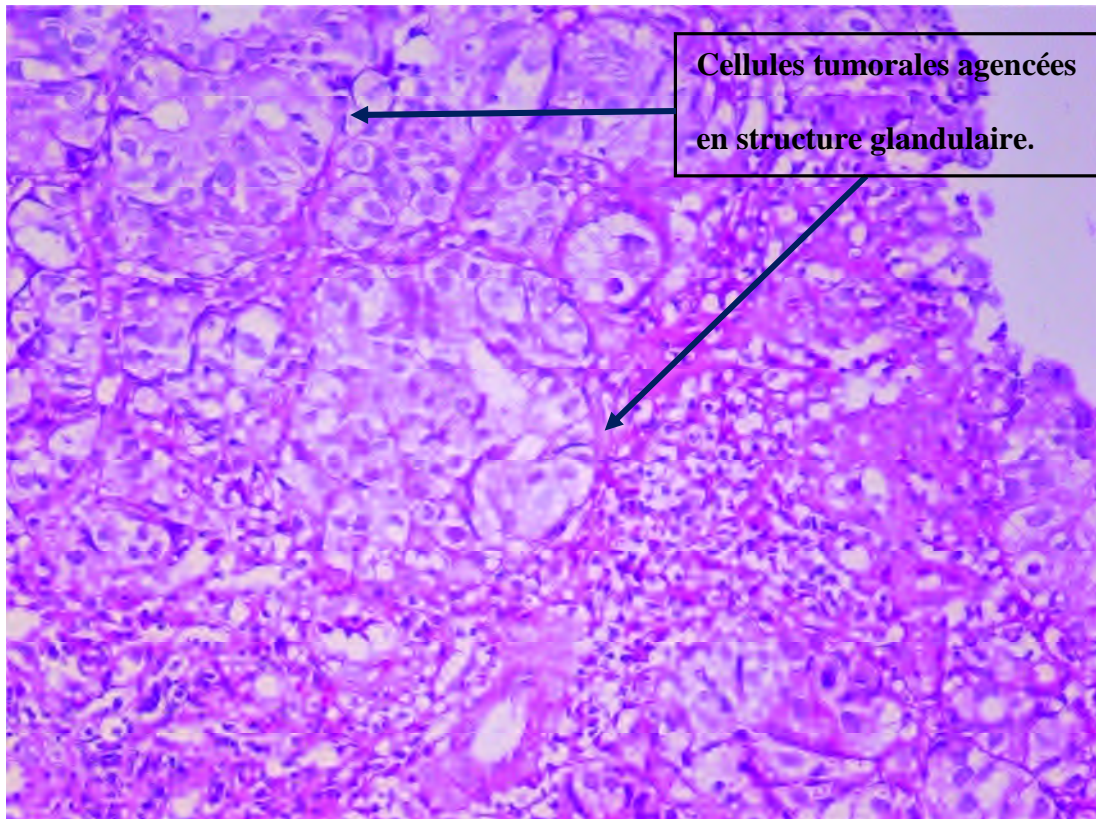


Figure 25 : Cellules tumorales agencées en amas cellulaire en structure glandulaire ayant un cytoplasme éosinophile à clair et des noyaux arrondis ou ovulaires vésiculeux et fortement nucléés (Gx20).

III.5. Cas n°4 exemple d'une gastrite chronique traitée:

Le dernier cas sur le quelle nous nous sommes penchés est celui d'une patiente atteinte d'une gastrite chronique au niveau de la muqueuse antrale suite à une infection par *H.pylori*. Pour ce cas, les observations ont été réalisées avant et après traitement de trithérapie (éradication de *H. pylori*) afin d'établir et de confirmer le pouvoir thérapeutique de ce dernier.

➤ Avant traitement :

L'étude histopathologique des fragments biopsique d'une femme de 45 ans montre une muqueuse antrale tapissé par un épithélium cylindrique souvent régulier, siège focalement d'une métaplasie intestinale (plus fréquente au niveau des glandes) (figure 27), les structures glandulaires sont généralement d'une coloration basophiles contrairement au normal ou on trouve la muqueuse antrale souvent très claire, ces glandes sont raréfiées par endroit, elles présentent une atrophie modérée (figure 26).

Au niveau de la lamina propria nous avons trouvé quelques signes de l'inflammation tels que : la présence d'amas lymphoïdes, et une infiltration inflammatoire modérée et diffus, nous avons retrouvé aussi l'*H. pylori* et/ ou une espèce apparentée à (+) (figure 26).

Les observations sont en faveur d'une gastrite antrale chronique modérée, atrophique modérée, d'activité modérée à *H. pylori* selon le système de Sydney.

➤ Après traitement :

Après une période de traitement prescrite par le gastro-entérologue, le médecin recommande une biopsie de contrôle pour le patient afin de s'assurer de l'éradication de la bactérie et de suivre l'état histologique de la muqueuse (figure 28 et 29).

Les observations sont en faveur d'une muqueuse antrale discrètement inflammatoire, d'atrophie légère, non active à *H.pylori* selon le système de Sydney.

L'étude histopathologique des fragments biopsiques de contrôle a bien montré plusieurs améliorations considérées comme signes de guérison, elles principales étant la disparition totale de la métaplasie intestinale avec une légère atrophie glandulaire.

Ce qui concorde avec les de (**Kokkola et al, 2002 ; Kilcier et al, 2011 ; Kong et al, 2014 ; Sánchez-Cuén et al, 2016**).

D'autres changements histologiques remarquables ont été constatés au niveau de la lamina propria qui est discrètement inflammatoire sans amas lymphoïdes, l'absence de *H.pylori* a aussi été observé ce qui a démontré l'efficacité du traitement anti bactérien prescrit par le médecin.

L'étude de **Tepěš et al., (1999)** sur 63 patients atteints d'ulcères duodénaux chroniques positifs à *H.pylori* après l'éradication réussite des bactéries (absence d'*H.pylori*) par un traitement équivalent au traitement administré aux patients que nous avons étudié qui consiste en la trithérapie (colloïdal de bismuth, amoxicilline et métronidazole) appliqués pendant au moins 14 jours confirme notre résultat, assurant dans leur résultat que l'infiltration par les neutrophiles et les granulocytes a disparu en 2 mois, l'infiltration cellulaire mononucléaire quant à elle n'a disparu qu'à la deuxième année et une muqueuse normale a été observée dans la majorité des patients au cours de la quatrième année de suivi.

De plus **Kuipers et al., (2004)**, ont montré aussi par leur étude faite sur 231 patients (126 homme et 105 femme) *H.pylori* positif traité par l'omeprazole (OM) seul (120 patients → 52%) et trithérapie (111 patients → 48%), afin d'évaluer les symptômes gastriques selon la classification de Sydney (l'activité, l'inflammation, l'atrophie, la métaplasie intestinale et la densité de *H. pylori*) sachant que les deux groupes ne diffèrent pas concernant les caractéristiques du départ (activité de la gastrite était modéré à sévère au début).

Chez le groupe de trithérapie, *H.pylori* a été éradiquer chez 90 patients (88%), l'activité de l'inflammation a diminué considérablement dans l'antre et le corps ; l'atrophie gastrique c'est amélioré surtout dans le corps. Chez le groupe à OM seul, il n'y a eu aucun changement de l'activité de la gastrite ou d'atrophie dans l'antre et le corps, alors que l'inflammation augmente.

Ce qui démontre bien que le traitement d'éradication de *H. pylori* est efficace, agissant sur la diminution de l'inflammation et la restauration d'une muqueuse gastrique saine et même la disparition totale du facteur infectieux.

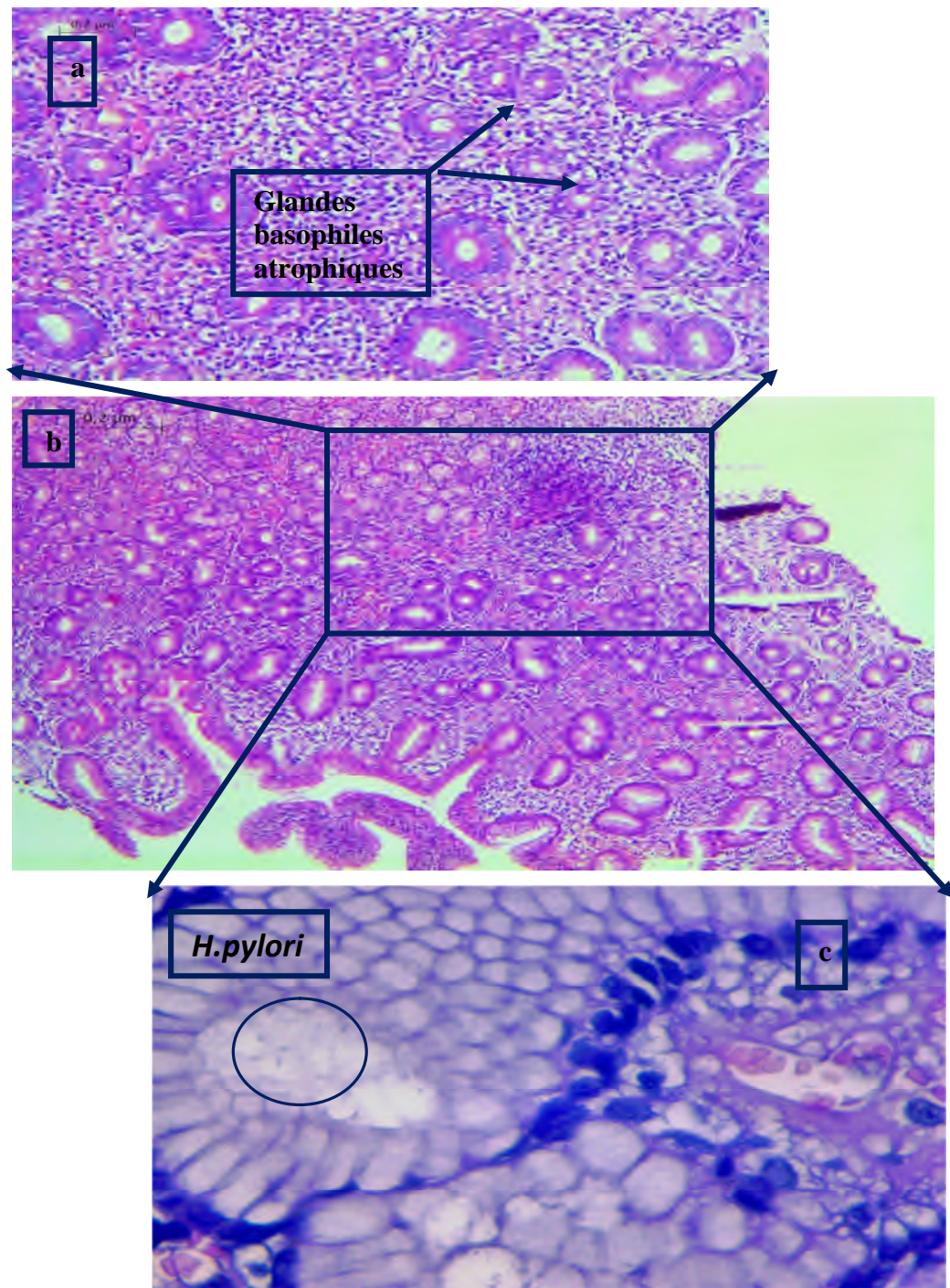
Avant traitement :

Figure 26: a- Représente une muqueuse antrale présentant des structures glandulaires basophiles, raréfiées, d'atrophie modérée, b- Une lamina propria siège d'un infiltrat inflammatoire modérée et diffus avec présence d'un amas lymphoïde, c- présence d'*H.pylori* (a : Gx10, b : Gx4, c : Gx100).

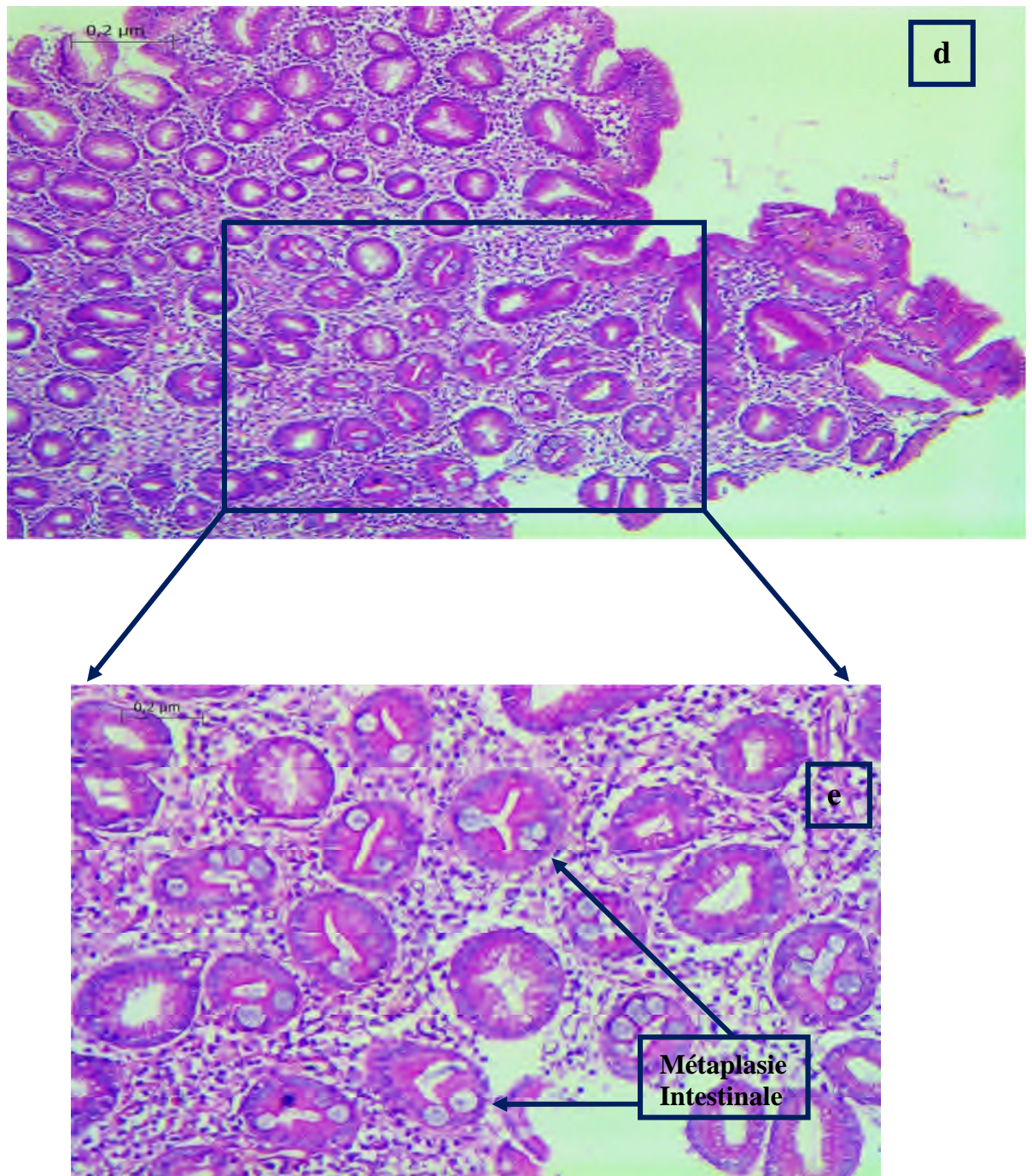


Figure 27: **d, e** Représentent une muqueuse antrale siège focalement d'une métaplasie intestinale au niveau des glandes gastriques (**d** : Gx4 ; **e** : Gx10)

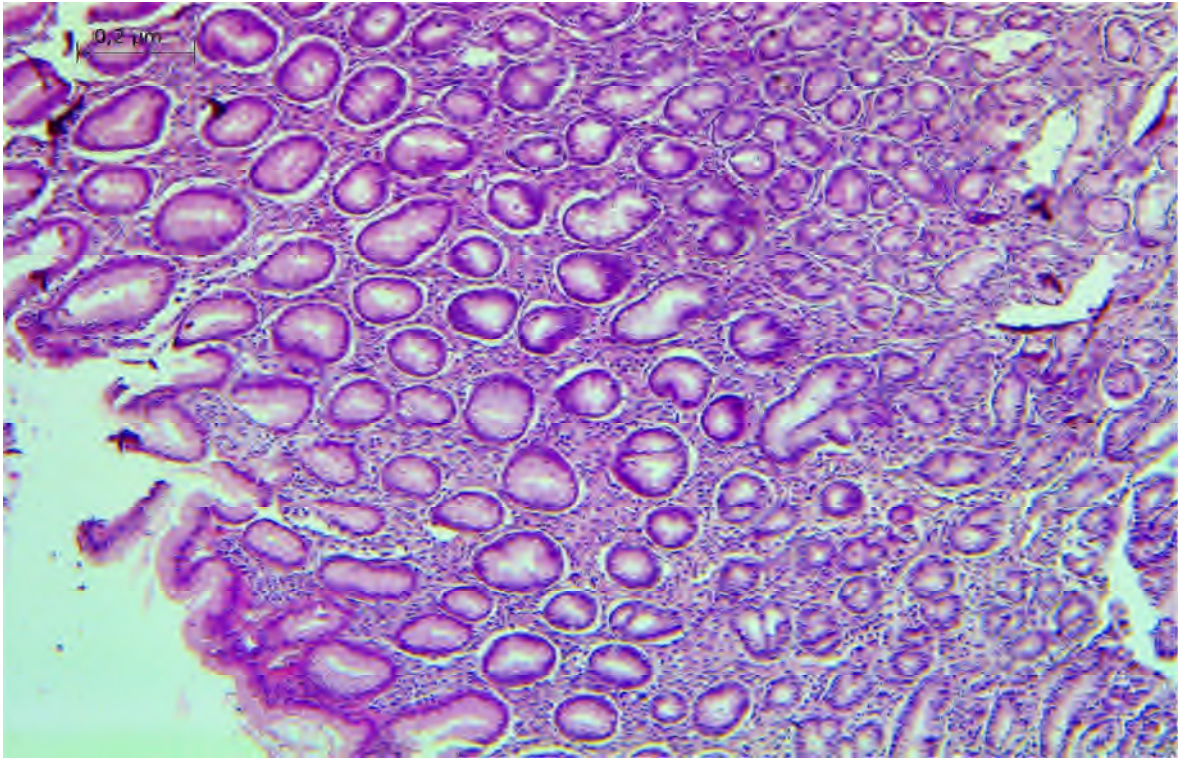
Après traitement :

Figure 28 : Muqueuse antrale, légèrement atrophique et discrètement inflammatoire (Gx4).

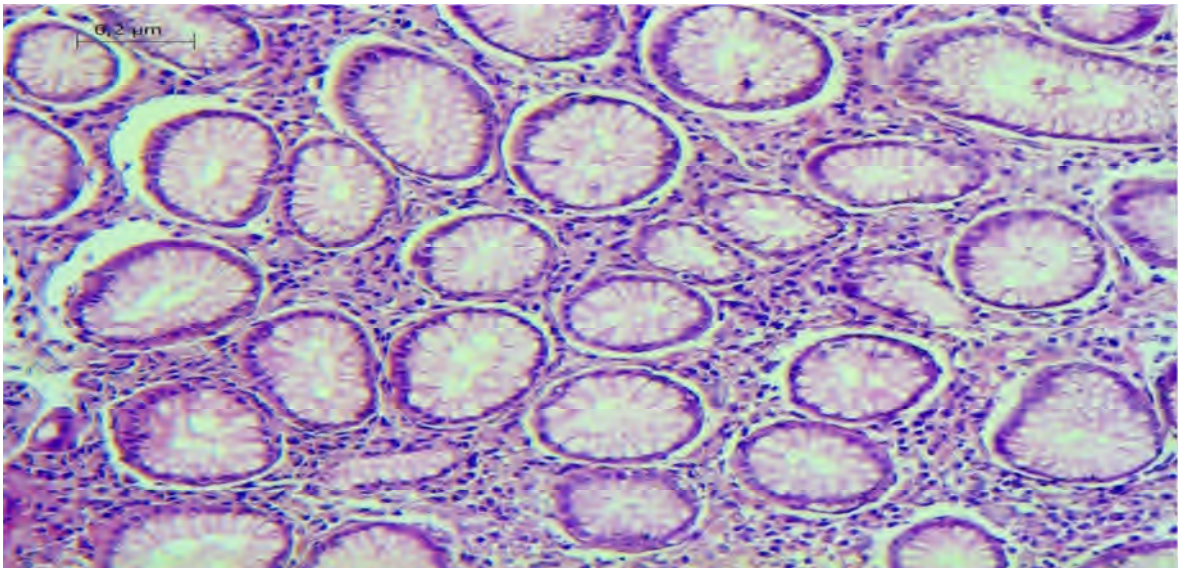


Figure 29: Absence de métaplasie intestinale au niveau des glandes antrales gastriques

(Gx10).

Conclusion

L'infection à *Helicobacter pylori* est fréquente, car elle a la capacité de survivre dans les environnements extrêmement acide (l'estomac), Elle peut causer une gamme de maladies gastriques allant de la gastrite chronique jusqu'à l'adénocarcinome. Dans la présente étude, nous nous sommes intéressé aux lésions causées par *H. pylori* . il a été observé qu'a chaque atteinte nous avons toujours retrouvé la présence d'*H.pylori*.

En effet les cas ont démontré des changements morphologiques au niveau des cellules épithéliales propres à l'adhérence d'*H.pylori*, qui sont généralement des inflammations marquées de la muqueuse, une atrophie glandulaire, une dysplasie qui est reconnue comme une lésion précancéreuse et enfin un adénocarcinome moyennement différenciée.

Les cas aux quels nous nous sommes penchés sont : une gastrite chronique, une dysplasie modérée, un adénocarcinome, ainsi que le suivi d'une gastrite chronique active atrophique avant et après traitement d'éradication.

En fin, on peut dire que l'inflammation, la métaplasie intestinale et l'atrophie sont réversibles avec un traitement d'éradication précoce, cela suggère que l'élimination de *H. pylori* est importante pour prévenir la propagation du cancer et qu'un suivi minutieux est nécessaire.

Pour cela, afin de répondre aux attentes des patients et dans le but d'éradiquer les cancers gastriques dus à *H.pylori*, il serait judicieux de :

- Prendre en charge et de faire le suivi endoscopique ;
- De préciser, sur le compte rendu anatomo-pathologique, le risque évolutif de la gastrite ;
- De réaliser des études épidémiologiques prospectives et multicentriques ;
- D'utiliser d'autres méthodes pour contrôler l'éradication d'*H. pylori*, comme le test respiratoire à l'urée marqué au ¹³C et la recherche d'antigène dans les selles ;
- D'utiliser le test immunohistchimique pour confirmer le diagnostique de l'adénocarcinome;
- De prescrire un traitement de troisième ligne qui peut être entrepris s'il y a un échec d'éradication, il doit être effectué après isolement de la bactérie et mise en évidence d'un antibiogramme qui permet d'éprouvé la sensibilité de la bactérie;
- Faire des campagnes de sensibilisation pour faire prendre conscience à la société des dangers d' *H. pylori*, l'implication d'une bonne hygiène de vie et du dépistage précoce.

Cette étude aussi modeste que soit elle ouvre des axes à approfondir tels que :

- L'accès au suivi de la progression pathologique du diagnostique jusqu'à la fin du traitement de manière détaillée ;
- De pouvoir faire des cultures cellulaires à fin d'étudier l'effet de nouvelles molécules quelles soient végétales ou synthétiques ;
- Etudier d'autres pathologies liées à *H. pylori* tel que : les ulcères gastroduodénaux et les lymphomes de MALT.

Références bibliographiques

- Alarcón-Millán J., Fernández-Tilapa G., Cortés-Malagón E. M., Castañón-Sánchez C. A., De Sampedro-Reyes J., Cruz-del Carmen I., Betancourt-Linares R et Román-Román A. (2016). Clarithromycin resistance and prevalence of *Helicobacter pylori* virulent genotypes in patients from Southern México with chronic gastritis. *Genetics and Evolution*, **44**: 190–198.
- Anonyme 3 (https://en.wikipedia.org/wiki/Helicobacter_pylori).
- Bauer B. et Meyer T. F. (2011). The Human Gastric Pathogen *Helicobacter pylori* and Its Association with Gastric Cancer and Ulcer Disease. *Ulcers*, p: 1-14.
- Ben Slama S., Ben Ghachem D., Dhaoui A., Jomni M., Dougui M, Bellil K. (2016). Gastrites chroniques à *Helicobacter pylori*: évaluation des systèmes OLGA et OLGIM. *Helicobacter pylori* gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *Pan African Medical Journal*, p: 23-28.
- Branquinho D., Almeida N., Gregorio C., Cabral J.E.P., Casela A., Donato M.M. et Tomé L. (2017). Levofloxacin or Clarithromycin-based quadruple regimens: what is the best alternative as first-line treatment for *Helicobacter pylori* eradication in a country with high resistance rates for both antibiotics?. *Gastroenterology*, **17**: 31.
- Corfield A. P., Myerscough N., Longman R., Sylvester P., Arul S. et Pignatelli M. (2000). Mucins and mucosal protection in the gastrointestinal tract: new prospects for mucins in the pathology of gastrointestinal disease. *Gut*, **47**: 589–594.
- Courillon-Mallet A. (2000). Gastrites chroniques et *Helicobacter pylori*. *La Lettre de l'Hépto-Gastroentérologue*, **3**(3) : 138-142.
- Daniyal M., Ahmad S., Ahmad M., Asif H. M., Akram M., Ur Rehman S. et Sultana S. (2015). Risk Factors and Epidemiology of Gastric Cancer in Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **16**(12): 4821-4824.
- Ectors N. (2000). Histopathological diagnosis of epithelial dysplasia of the stomach. *Acta Endoscopica*, **30**(2): 133-143.
- Enroth H., Wreiber K., Rigo R., Risberg D., Uribe A. et Engstraiid L. (1999). In vitro aging of *Helicobacter pylori*: changes in morphology, intracellular composition and surface properties. *Helicobacter*, **4**(1):7-16.
- Ferrand J. (2009). *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogenèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. Thèse pour le Doctorat, Biologie Cellulaire et Physiopathologie, université Bordeaux 2, 288p.
- Hammouda D., Aït-Hamadouche N., Afiane M. et Bouhaded A. (2002). Enquête nationale sur l'incidence et la prévalence des cancers. INSP, Alger.

- Horiuchi Y., Fujisaki J., Yamamoto N., Shimizu T., Miyamoto Y., Tomida H., Taniguchi C., Morishige K., Omae M. et al (2014). Biological behavior of the intramucosal *Helicobacter pylori*-negative undifferentiated-type early gastric cancer: comparison with *Helicobacter pylori*-positive early gastric cancer. *Gastric Cancer*, **19**: 160–165.
- Khosravi Y., Bunte R. M., Chiow K. H., Tan T. L., Wong W. Y., Poh Q. H., Doli Sentosa I. M., Seow S. W., Amoyo A. A. et al (2016). *Helicobacter pylori* and gut microbiota modulate energy homeostasis prior to inducing histopathological changes in mice. *Gut Microbes*, **7**(1): 48–53.
- Kilciler G., Polat Z., Uygun A., Kantarcioğlu M. et Gülhane M. G. (2011). The Effect of *Helicobacter pylori* Eradication on Atrophic Gastritis and Intestinal metaplasia. *Journal of Clinical and Analytical Medicine*, **2**(1): 17-20.
- Kim I.-J et Blanke S. R. (2012). Remodeling the host environment: modulation of the gastric epithelium by the *Helicobacter pylori* vacuolating toxin (VacA). *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, **2** (37): 1-18.
- Kokkola A., Sipponen P., Rautelin H., Härkönen M., Kosunen T. U., Haapiainen R. et Puolakkainen P. (2002). The effect of *Helicobacter pylori* eradication on the natural course of atrophic gastritis with dysplasia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **16**: 515-520.
- Kong Y.-J., Yi H.-G., Dai J.-C. et Wei M.-X. (2014). Histological changes of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication: a systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, **20**(19): 5903-5911.
- Kuipers E. J. (1999). Article: exploring the link between *Helicobacter pylori* and gastric cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, **13** (Suppl. 1): 3-11.
- Kuipers E. J., Nelis G. F., CKlinkenberg-Knol E., Snel P., Goldfain D., Kolkman J. J., Festen H. P. M., Dent J., Zeitoun P. et al (2004). Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomised controlled trial. *Gut*, **53**: 12–20.
- Lamarque D. (2016). Dysplasie de bas grade sur une biopsie : que faire ? Low-Grade Dysplasia on Biopsy: What to Do?. *Acta Endoscopica*, **46**: 187-189.
- Lee J. Y., Kim N., Park K. S., Kim H. J., Park S. M., Baik G. H., Shim K.-N., Oh J. H., Choi S. C. et al (2016). Comparison of sequential therapy and amoxicillin/tetracycline containing bismuth quadruple therapy for the first-line eradication of *Helicobacter pylori*:

- a prospective, multi-center, randomized clinical trial. *Bio Med Central Gastroenterology*, **16**: 79.
- Lee SP. (1991). The mode of action of colloidal bismuth subcitrate. *Scandinavian Journal of Gastroenterology. Supplement*, **185**: 1-6.
 - Lee Y.-C., Chiang T.-H., Chou C.-K., Tu Y.-K., Liao W.-C, Wu M.-S. Et Graham D. Y. (2016). Association Between *Helicobacter pylori* Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-analysis. *Gastroenterology*, **150**: 1113-1124.
 - Lewinska A. et Wnuk M. (2017). *Helicobacter pylori*-induced premature senescence of extragastric cells may contribute to chronic skin diseases. *Biogerontology*, **18**: 293–299.
 - Manuelle C. (2008). *Les 5 fonctions vitales du corps humain. Anatomie-physiopathologie*. 1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot 92500 Rueil-Malmaison : Lamarre. 327p.
 - Marcus E. A. et Scott D. R. (2016). *Gastric Colonization by H. pylori*. Los Angeles : Nayoung Kim. 547p.
 - Marieb E. N. et Hoehn K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. 47 bis rue des Vinaigriers 75010 Paris : Editions Du Renouveau Pédagogique Inc., 8^e Ed américaine. 1294p.
 - Mellouki I., Lazar N., Benyachou B., Aqodad N. et Ibrahimi A. (2014). Epidémiologie du cancer gastrique: expérience d'un centre hospitalier marocain. *Pan African Medical Journal*, **17**:42.
 - Mujawar P., Nikumbh D. B., Suryawanshi K. H., Pagare P. S., Surana A. (2015). *Helicobacter pylori* Associated Gastritis in Northern Maharashtra, India: A Histopathological Study of Gastric Mucosal Biopsies. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**(6): EC04-EC06.
 - Newton D. F., Macfarlane S. et Macfarlane G. T. (2013). Effects of Antibiotics on Bacterial Species Composition and Metabolic Activities in Chemostats Containing Defined Populations of Human Gut Microorganisms. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, **57** (5): 2016–2025.
 - Pandey R., Misra V., Misra S. P., Dwivedi M., Kumar A., Kumar Tiwari B. (2010). *Helicobacter pylori* and Gastric Cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, **11**: 583-588.
 - Parra Cid T., Calvino Fernandez M., Benito Martínez S. et L. Jones N. (2013). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* Infection. *Helicobacter*, **18** (Suppl. 1): 12–17.

Références bibliographiques

- Pascale M. (2011). *Etude des interactions entre Helicobacter pylori et les cellules épithéliales gastriques*. Thèse Pour l'obtention du Grade de Docteur de l'Université de Poitiers. Faculté de Médecine et de Pharmacie. Ecole Doctorale : BioSanté N°524, p. 12.
- Sánchez-Cuén J. A., Irineo-Cabrales A. B., Bernal-Magaña G. et Peraza-Garay F. J. (2016). Regression of gastric intestinal metaplasia after the eradication of *Helicobacter pylori* infection in a hospital in Mexico. *Revista Espanola De Enfermedades Digestivas*, **108**(12): 770-775.
- Sepulveda A. R., D. M., D. Ph. (2013). *Helicobacter*, Inflammation, and Gastric Cancer. *Current Pathobiology Reports*, **1**(1): 9–18.
- Sgouras D. N., Trang T. et Yamaoka Y. (2016). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, **20**(01): 8–16.
- Shin J.M. et Sachs G. (2008). Pharmacology of proton pump inhibitors. *Current Gastroenterology Reports*, **10**(6): 528–534.
- Sipponen P. et Price B. A. (2011). The Sydney System for classification of gastritis 20 years ago. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, **26**(1): 31–34.
- Stoicov C., Li H., Cerny J. et Houghton J. M. (2009). How the study of *Helicobacter* infection can contribute to the understanding of carcinoma development. *Clinical Microbiology and Infection*, **15**: 813–822.
- Tepeš B., Kavčič B., Zaletel L. K., Gubina M., Ihan A., Poljak M. et Križman I. (1999). Two to four year histological follow-up of gastric mucosa after *Helicobacter pylori* eradication. *The journal of pathology*, **188**(1): 24–29.

Glossaire

- **Adénocarcinome** : est une tumeur maligne développée aux dépens d'un épithélium glandulaire. Une tumeur est reconnue comme adénocarcinome lorsque son analyse microscopique anatomo-pathologique démontre un aspect de glande (tubes glandulaires) ou la présence de sécrétions mucineuses (muco-sécrétions).
- **Anisocaryose** : est un état pathologique des noyaux au sein d'une tumeur. Cet état décrit l'inégalité de taille des noyaux au sein d'une population cellulaire homogène, observée sur une préparation histologique ou cytologique donnée.
- **Atrophie glandulaire** : désigne la diminution du nombre de glandes au sein d'un épithélium glandulaire pathologique.
- **Epithéliums** : sont des tissus constitués de cellules étroitement juxtaposées (ou jointives), sans interposition de fibre ou de substance fondamentale.
- **Epithélium glandulaire** : c'est un tissu composé de cellules élaborant des substances au profit de l'organisme. Ces cellules n'utilisent pas elles-mêmes ce produit de sécrétion mais le mettent à disposition d'autres éléments de l'organisme par excrétion.
- **Gastrite** : correspond à une inflammation de la muqueuse de l'estomac.
- **Gastrite active** : selon le système de Sydney, elle correspond à une inflammation de la muqueuse de l'estomac avec présence de polynucléaires neutrophiles dans la lamina propria.
- **Lamina propria** : est un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives, respiratoires ou urogénitales. Les muqueuses sont des membranes humides qui sont constituées d'un épithélium de revêtement sous lequel se situe un tissu conjonctif de soutien appelé lamina propria ou encore chorion.

Résumé

Les pathologies gastriques liées à *H.pylori* sont un fardeau économique et social mondiale, ce dernier cause une inflammation chronique persistante représentant la cause principale du cancer gastrique, deuxième cancer le plus meurtrier au monde. Le traitement contre l'*H.pylori* se base principalement sur l'administration d'antibiotiques et inhibiteur de la pompe à protons, néanmoins les taux de résistance de la bactérie envers ces molécules sont de plus en plus élevés. Diagnostiqués principalement par une étude anatomopathologique, cette dernière se fait par examen microscopique des tissus sur biopsie après application d'un protocole spécifique ainsi qu'une coloration hématoxyline-éosine permettant une mise en évidence architecturale et cellulaire de la muqueuse gastrique. L'étude anatomopathologique des cas étudiés se fait selon la chronicité d'apparition et l'évolution des lésions après infection par ce bacille gram négatif c.-à-d. : une gastrite chronique atrophique active, une dysplasie modéré et un adénocarcinome gastrique qui le type histologique le plus fréquent. Ainsi qu'une comparaison histologique de la muqueuse gastrique avant et après traitement d'éradication qui a montré une régression de l'inflammation et des lésions gastrique après élimination de la bactérie.

Mots clés : Cancer gastrique, *H. pylori*, inflammation, gastrite, infection.

Abstract

H. pylori related gastric pathologies are a global economic and social burden, causing persistent chronic inflammation that is the leading cause of gastric cancer, the second most deadly cancer in the world. The treatment against *H. pylori* is mainly based on the administration of antibiotics and proton pump inhibitor; nevertheless the resistance levels of the bacteria towards these molecules are increasingly higher. Diagnosed mainly by an anatomopathological study, the latter is done by microscopic examination of the tissues on biopsy with application of a specific protocol as well as a haematoxylin-eosin staining allowing an architectural and cellular evidence of the gastric mucosa. The anatomopathological study of the cases studied is carried out according to the chronicity of onset and the evolution of the lesions after infection by this gram negative bacillus, : Chronic active atrophic gastritis, moderate dysplasia and gastric adenocarcinoma, the most frequent histological type. As well as a histological comparison of the gastric mucosa before and after eradication treatment that showed a regression of inflammation and gastric lesions after elimination of the bacteria.

Key words: Gastric cancer, *H. pylori*, inflammation, gastritis, infection.

الملخص

الأمراض المعدية المتعلقة هيليكوباكتر بيلوري هي عبئا اقتصاديا و اجتماعيا للعالم ، فإنه يسبب الالتهاب المزمن المستمر الذي يمثل السبب الرئيسي لسرطان المعدة، والثاني الأكثر دموية السرطان في جميع أنحاء العالم. ويستند هذا العلاج ضد بيلوري أساسا على إدارة المضادات الحيوية ومثبطات مضخة البروتون، ومع ذلك، فإن مستويات المقاومة للبكتيريا لهذه الجزيئات مرتفعة على نحو متزايد. التشخيص يتم أساسا عن طريق الفحص النسيجي، وهذا الأخير هو عن طريق الفحص المجهرى للخزعة الأنسجة مع التطبيق المتشدد للبروتوكول معين وتلطخ الهيماتوكسيلين ايزون لتسليط الضوء على البنية الخلوية والمعمارية للغشاء المعدى. ويتم الدراسة النسيجية للحالات التي تمت دراستها وفقا لظهور و تطور الإصابة بعد غزو بيلوري للمعدة : الالتهاب المزمن الضموري النشط للمعدة ، والنمو الشاذ وسرطان الغدد المعدية وهو النوع الأكثر شيوعا. وأظهرت المقارنة النسيجية من الغشاء المخاطي في المعدة قبل وبعد العلاج القضاء على الانحدار من التهاب وآفات المعدة بعد إزالة البكتيريا.

كلمات مفتاحية: سرطان المعدة ، هيليكوبكتري بيلوري، التهاب، التهاب، معدى عدوى.