

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Microbiologie
Spécialité Microbiologie Appliquée



Réf :.....

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

MASTER

Thème

**Infection par *Helicobacter pylori* et ses
conséquences**

Présenté par :

KHODJA Zahoua & MERGHIT Alima

Soutenu le : 20 Juin 2018

Devant le jury composé de :

M^{me} Chibane N.
M^{me} Benachour k.
M^{me} Bendali F.

MAA	Présidente
MAA	Promotrice
Professeur	Examinatrice

Année universitaire : 2017 / 2018

Remerciements

On tient à remercier par le biais de ce travail Dieu le tout puissant, pour la patience dont il nous a fait usage, le courage ainsi que la volonté pour la réalisation de ce travail.

La première personne que nous tenons à remercier, est notre promotrice M^{me} **Benachour K.**, en la remerciant de nous avoir pris sous son aile, de nous avoir orienté, ainsi que pour sa patience, sa confiance, pour ses bonnes explications et ses conseils, qui nous ont guidé et éclairé dans nos recherches afin d'accomplir au mieux ce travail.

Nous exprimons nos profondes reconnaissances à M^{me} **Chibane N.**, pour l'honneur d'avoir accepté de juger notre modeste travail.

Nous tenons également à remercier M^{me} **Bendali F.**, 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 remercions particulièrement la directrice du laboratoire d'anatomie pathologique d'Akbou Dr : **Meloui Z.** et également les personnes avec qui on a eu la chance de travailler au laboratoire : Youcef, Samia, Zahra, Nabila, Souad, Hassina et Ghania pour leur disponibilité et leur enthousiasme.

Merci également à tous ceux qui ont participé de loin ou de près à la réalisation de ce travail, qu'ils trouvent ici notre profonde reconnaissance.

Enfin nos remerciements sont adressés plus particulièrement à nos familles et nos amis(es) qui ont su nous soutenir, nous encourager, nous aider et nous supporter tout au long des années.

Dédicaces

Avec tout respect et amour je dédie ce travail

A' mes chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être.

Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours.

A' mes chères sœurs Ibtissam et Imene pour leurs encouragements

A' mes frères Yasser, Abdelhadi et Oussama pour leurs soutiens

A' mes copines Souhila , Hana et hanane.

A' ma chère binôme Zahoua ainsi que sa famille qui est toujours à coté de moi jusqu'à la fin

A' tout mes enseignants depuis le primaire

A' tous ceux qui m'ont aide de près ou de loin à réaliser ce modeste travail

A' tous ceux qui me sont chers

M^{elle} ALIMA M.

Dédicaces

Avec l'aide de Dieu, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie à :

Mes chers parents, pour leurs dévouements, leurs amours, leurs sacrifices et leurs encouragements jusqu'au bout, que Dieu leur accorde une longue vie.

A mes deux frères Hakim et Ahmed.

A mes sœurs Malika, Nadira, Nabila, Lynda et Sarah.

A ma belle sœur Tassaadit et mes beaux frères Aziz, Salim et Hocine.

A mes petits poussins Anis, Mehdi, Anies, Feriel et Chanez.

A ma binôme Alima, mes camarades et mes copines Louiza et salima.

A toutes les personnes qui comptent pour moi, intervenues dans ma vie à un moment ou à un autre et qui m'ont accompagnés et soutenus.

« Le succès sourit à ceux qui peuvent transformer l'impossible en possible »

James W. Pence

M^{elle} Zahoua Kh.

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Introduction	1
--------------------	---

Revue bibliographique

I-<i>Helicobacter pylori</i>	2
1-Rappels historiques	2
2- Classification de la bactérie	2
3-Caractères bactériologiques de <i>Helicobacter pylori</i>	3
3.1-Morphologies	3
3.2-Caractères biochimiques	4
3.3-Caractères cultureux.....	4
4-Virulence et pathogénicité de <i>Helicobacter pylori</i>	4
4.1- Facteur de colonisation et persistance bactérienne	4
4.1.1-Motilité.....	5
4.1.2-Adhérence	5
4.1.3-Acclimatation acide.....	5
4.2- Facteur de lésion tissulaire	6
4.2.1-L'îlot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA	6
4.2.2-La cytotoxine vacuolisante (VacA).....	7
5-Mode de Transmission de l'infection.....	8
5.1-Fécale-Orale	8
5.2-Orale-Orale	8
6-Aspects Cliniques des pathologies liées à l' <i>Helicobacter Pylori</i>	8
II-Rappel Anato-Histo-physiologique de l'estomac	9
1-Anatomie.....	9
2-Histologie	9

2.1-Les glandes gastriques.....	10
• Les cellules à mucus.....	10
• Les cellules pariétales.....	10
• Les cellules principale.....	11
• Les cellules endocrines.....	11
3-Classification des gastrites selon le système de Sydney.....	11

Partie expérimentale

I-Matériel et Méthodes

1-Réception	12
2- Les étapes de la réalisation des coupes histologique du prélèvement	12
2.1- Déshydratation, Circulation	12
2.2- Inclusion, enrobage	13
2.3-découpage.....	14
2.4-Déparaffinage.....	15
3- Coloration	15
4-Montage	16

II-Résultats et discussions

1- Etude d'un cas témoin exemple d'une muqueuse antro-fundique normale	17
2- Etude du 1 ^{er} cas d'une gastrite chronique	20
3- Etude 2ème cas d'une métaplasie intestinale	23
4- Etude 3ème cas d'une dysplasie.....	26
5- Etude 4ème Cas d'un lymphome du MALT	28
6- Etude 5ème cas d'un adénocarcinome	30
Conclusion	32

Références bibliographiques

Glossaire

Liste des abréviations

ADN: Acide Désoxyribonucléique

Cag A: Cytotoxin associated Gene A

Cag-PAI : Cytotoxin associated Gene-PAthogenicity Island

DNase : Désoxyribonucléases

HCl: Acide chlorhydrique

HE: Hématoxylines de Harris et l'éosine

H. pylori: *Helicobacter pylori*

IL-8: Interleukine 8

Lymphomes du MALT : Lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses

NF-κB: facteur nucléaire- kappa B

pH : potentiel d'Hydrogène

p21-kinase : Kinase activé par p21

TSS4 : Système de Sécrétion de Type 4

VacA : La cytotoxine vacuolisante

Liste des figures

Figure 01 : Morphologie de <i>H.pylori</i> en microscope électronique (X 30 000).....	3
Figure 02 : Mécanisme de pathogenicité de <i>H.pylori</i>	7
Figure 03 : Schéma représentant les différentes activités de la protéine VacA de <i>H.pylori</i> sur les cellules épithéliales de la barrière gastrique	7
Figure 04 : Anatomie générale de l'estomac.....	10
Figure 05 : Automate de circulation (Leica)	13
Figure 06 : Appareil à inclusion (Leica)	14
Figure 07: Cassette en plastique.....	14
Figure 08 : Microtome (Leica).....	15
Figure 09 : Muqueuse fundique saine représentant les cryptes et glandes gastriques	18
Figure 10 : Cryptes fundiques	18
Figure 11 : Glandes fundiques normales.....	18
Figure 12 : Muqueuse intrale saine représentant les cryptes et glandes gastriques	19
Figure 13 : Cryptes antrales	19
Figure 14 : Glandes antrales normales	19
Figure 15: Gastrite chronique atrophique à <i>H. pylori</i>	21
Figure 16: Infiltrat inflammatoire avec présence de lympho-plasmocytes (1) et de polynucléaire neutrophiles (2).....	21
Figure 17 : <i>Helicobacter pylori</i>	22

Figure 18: Représentent une muqueuse antrale siège focalement d'une métaplasie intestinale au niveau des glandes gastriques (A, B).....	25
Figure 19 : Muqueuse antro-fundique siège d'une dysplasie modérée avec focalement des glandes adossées (a) avec image de stratification nucléaire	27
Figure 20 : Mitose atypique	27
Figure 21 : Lymphome gastrique avec lésion lympho-épithéliales (a).....	29
Figure 22 : Lésion lympho-épithéliales(b).....	29
Figure 23 : représente un adénocarcinome à cellules indépendantes (a) et cellules en bague à chaton (b)	31

Introduction

Introduction

L'infection à *Helicobacter pylori* est universellement répandue, touche la moitié de la population mondiale avec une répartition hétérogène mais elle est plus élevée dans les pays en voie de développement, dont 78 % en Algérie (**Joutei et al., 2010**). Elle est la seule bactérie responsable d'un cancer chez l'homme (**Bouyssou, 2014**).

La majorité des cancers gastriques sont liée à la présence de *H. pylori* qui a pour unique niche la muqueuse gastrique humaine (**Chaput et Boneca, 2006**).

Le cancer de l'estomac est l'un des cancers les plus fréquents dans le monde ; avec près d'un million de nouveaux cas diagnostiqués chaque année. Il se situe au quatrième rang des cancers ; c'est la deuxième cause de mortalité par cancer au monde. Il touche plus souvent les personnes âgées de plus de 65 ans et plus souvent les hommes (**Chollet et al., 2014**).

Généralement sa dominance la plus fréquente est les adénocarcinomes suivis des lymphomes alors que les autres types histologiques sont plus rares. L'incidence de l'adénocarcinome gastrique a fortement diminué depuis les années 1980 avec l'amélioration des conditions de vie, la diminution de la consommation de sel et l'amélioration des conditions de conservation des aliments (**Diop et al., 2017**).

Selon **Abid, (2009)**, la prévalence du cancer de l'estomac en Algérie (adénocarcinome et lymphome gastrique) reste faible, soulignant l'intervention d'autres facteurs que l'infection à *H.pylori* dans cette pathologie. Il reste cependant, le second cancer digestif masculin et le 3ème cancer digestif chez la femme.

Helicobacter pylori joue un rôle important dans la genèse des cancers gastriques dont le but de cette étude est de montrer, après une présentation du pathogène, la relation entre *H.pylori* et le cancer gastrique en faisant le point sur les différentes études histopathologique réalisées et en analysant le rôle que peut jouer *H.pylori* au cours des différentes étapes de l'évolution de la gastrite chronique vers le cancer.

Revue bibliographique

I-Helicobacter pylori

1- Rappels historiques

En 1875 des scientifiques Allemands constatèrent la présence d'une bactérie hélicoïdale dans des estomacs humains. Ils abandonnèrent les recherches car ils n'arrivent pas à la cultiver. Il a fallu attendre jusqu'à 1982 pour que deux chercheurs Australiens J.Robin Warren et Barry Marshall au cours des recherches consistant aient pu isoler et cultiver des organismes à partir d'estomacs humains (**Kidd et Modlin, 1998**).

Cette bactérie fut d'abord classée avec les *Campylobacters* en raison de ses caractères culturels, morphologiques, métaboliques et écologiques, et fut successivement dénommée *Campylobacter pyloridis* puis *Campylobacter pylori*. En 1989, elle a été renommée *helicobacter pylori* (**Goodwin et al., 1989**).

La découverte de *H. pylori* a valu le prix Nobel de médecine à ces deux chercheurs Australiens et maintenant, il est clairement établi que toute colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori* entraîne un état inflammatoire de gastrite, pouvant évoluer vers des formes plus sévères d'ulcération ou de transformation maligne (cancer gastrique et lymphome du MALT) (**Pascal, 2011**).

Aujourd'hui, il est clairement établi que *H.pylori* est un germe pathogène de la muqueuse gastrique de l'Homme (**Gottrand et al., 2000**).

2- Classification de la bactérie

Selon **Garrity et al., (2005)** cette bactérie est classée dans le :

- Règne : *Eubactéries*
- Embranchement : *Proteobacteria*
- Classe : *Epsilonproteobacteria*
- Ordre : *Campylobacterales*
- Famille : *Helicobacteraceae*
- Genre : *Helicobacter*
- Espèce : *Helicobacter pylori*

3- Caractères bactériologiques

3.1- Morphologie :

C'est un bacille Gram négatif spiralé, mesurant 2 à 4 μm de longueur et 0,5 à 1 μm de largeur et qui peut également exister sous une autre forme ronde dite coccoïde viable mais non cultivable (**Enroth et al., 1999**). Sa définition se résume en trois mots : Hélico (du grec helikoïde, qui veut dire spiralé) ; bacter (bâtonnet) ; pylori (désigne le pylore), ce qui donne un bâtonnet spiralé du pylore (**Bigard, 2004**). La forme en spirale est la forme la plus commune impliquée dans la colonisation de l'estomac Humain (**Shahamat et al., 1993**).

C'est une bactérie non sporulée (**Ferrand, 2009**), mobile grâce à ses multiples flagelles (5 à 7) entourés d'une gaine et disposés selon une ciliature polaire (**O'Rourke et Günter, 2001**) et se terminant par un bulbe (**Raymond, 2000**). Le flagelle de *H.pylori* est composé de trois parties ; un moteur rotatif intégré dans l'enveloppe de la cellule, un filament qui fonctionne comme une hélice et un crochet servant de joint flexible entre moteur et filaments (**Qin et al., 2016**). Ces flagelles sont recouverts d'une gaine permettant une protection contre l'acidité gastrique (**Josenhans et al., 1995**) qui lui confèrent la motilité nécessaire pour coloniser la muqueuse gastrique (**Parra Cid et al., 2013**) (Figure 01).



Figure 01: Morphologie de *H.pylori* en microscope électronique (x 30 000)

(**Breurec, 2011**)

3.2- Caractères biochimiques

H. pylori est une bactérie asaccharolytique bien que certains travaux laissent supposer qu'elle pourrait utiliser faiblement le glucose par la voie des pentoses. Les colonies ne deviennent visibles qu'en 3 à 5 jours (**Baldwin et al, 2006**).

Cette bactérie possède des enzymes qui lui permettent de coloniser la muqueuse gastrique, d'assurer l'équilibre de métabolisme bactérien et d'exercer son pouvoir pathogène : une catalase, une oxydase, des amidases, des peptidases, des phosphatases, des phospholipases, DNase, gamma glutamyl transférase, et surtout produit une uréase extracellulaire en quantité extrêmement importante (**Sobhani et al., 1995**).

Elle est micro-aérophile avec une croissance optimale dans une atmosphère contenant 5 % d'oxygène et 5 à 10 % de dioxyde de carbone (**Marbaix, 2013**).

3.3- Caractères cultureux

Les cultures de *H. pylori* poussent de façon optimale à une température de 37°C après 3 à 5 jours d'incubation. Le pH de prédilection se situe entre 6,9 et 8 (**Razafimahefa et al., 2012**). C'est une bactérie fragile, exige des conditions particulières (microaérophile) et des milieux de cultures adaptés. Les milieux de culture développés pour cette bactérie contiennent une base d'agar, des suppléments de culture afin d'apporter à la fois des facteurs de croissance et d'assurer la sélectivité du milieu. Les principales bases d'agar utilisées sont la gélose « cœur-cerveau », la gélose Columbia et la gélose Wilkins Chalgren. Le sang est un supplément de culture idéal pour cette bactérie comme source de vitamines et d'oligoéléments (**Korwin et Lehours, 2010**).

De plus, *Helicobacter pylori* peut posséder des plasmides ou des systèmes d'import d'ADN qui lui permettent d'augmenter son adaptabilité (**Ferrand, 2009**).

La mise en culture de biopsies gastriques est la technique de référence pour mettre en évidence la colonisation de l'estomac par *H. pylori* (**Tan et al., 2009**).

4- Virulence et pathogénicité de *Helicobacter pylori*

4.1-Facteur de colonisation et persistance bactérienne : *Helicobacter pylori* est uniquement adapté pour coloniser la muqueuse gastrique. Les éléments clés de cette colonisation comprennent la motilité, l'adhérence et l'acclimatation à l'acide (**Marcus et Scott, 2016**).

4.1.1- Motilité :

H. pylori est un micro-organisme activement motile qui a la capacité de se déplacer entre différentes régions de l'estomac, principalement répartie dans environ 30 µm des cellules épithéliales des muqueuses et ses effets histopathologiques peuvent être observés dans les cryptes gastriques (Abadi et al., 2017). La bactérie doit donc abréger son séjour dans la lumière gastrique et se diriger rapidement vers la muqueuse où le pH est plus élevé (Schneider et al., 2005). Il est devenu de plus en plus évident que sa motilité unique est essentielle qui est entraînée par plusieurs flagelles unipolaires pour coloniser cette niche (Marcus et Scott, 2016).

4.1.2- Adhérence :

L'adhérence de *H. pylori* à l'épithélium gastrique est une étape nécessaire pour une infection réussie, car 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). Les capacités d'adhérence bactérienne sont indispensables à une bonne colonisation et à la persistance de l'infection. Plusieurs adhésines ont été décrites parmi lesquelles les plus étudiées sont BabA (*Blood group antigen-binding adhesin*) et SabA (*Sialic acid-binding adhesin*). Ce pathogène possède d'autres adhésines qui sont des protéines de membrane externe (OMP, *Outer Membrane Protein*) leur rôle est difficile à estimer dû au manque de connaissances de leurs récepteurs spécifiques (Floch, 2016).

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

4.1.3- Acclimatation acide :

La survie de *H. pylori* en milieu acide dans l'estomac est possible grâce à l'uréase qu'elle produit qui hydrolyse l'urée présente dans l'environnement gastrique, permettant une production d'ammoniac et de carbonate (Bertholom, 2018).

Cet enzyme est une caractéristique clé de la capacité de *H. pylori* pour éviter l'acidité gastrique. La libération de l'uréase est une stratégie intelligente adoptée par *H. pylori* pour affaiblir l'intégrité du mucus afin de faciliter la pénétration profonde pour atteindre la

région enrichie en nutriments. En présence d'urée, le pH varie de 2 à 6 et la bactérie peut survivre dans la microniche gastrique. En revanche, en l'absence d'urée, il peut croître entre un pH de 6 à 8 et peut même survivre entre 4 et 8,55 (neutralophile). En général, dans un pH plus acide, le mucus est plus fort qu'à pH 4. L'activité enzymatique régie par *H. pylori* facilite la pénétration bactérienne dans le mucus agrégé. Grâce à la diffusion subséquente de l'ammoniac dans l'estomac, ce pathogène permet de pénétrer profondément en utilisant la propulsion du tire-bouchon grâce à ses flagelles. Ce bacille ne survivrait pas dans l'estomac sans sa capacité à échapper à une acidité élevée qui n'est pas observée dans aucun autre micro-organisme (Abadi, 2017).

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).

4.2- Facteur de lésions tissulaires

Parmi les facteurs bactériens qui contribuent à la pathophysiologie de la bactérie on site les lipopolysaccharides (LPS), peptidoglycane (PG), autres protéines pro-inflammatoires (la protéine OipA) et Cag PAI et VacA qui jouent un rôle clé.

4.2.1- Ilot de pathogénicité Cag PAI et la protéine CagA

Le gène *cagA* fait partie d'un îlot de pathogénicité qui code également pour les composants d'un appareil de sécrétion de type (TSS4) qui est une structure semblable à une seringue (Ngomi, 2016).

Cet appareil de sécrétion permet la translocation de CagA ainsi que d'autres éléments à l'intérieur de la cellule épithéliale (Sepulveda et al., 2013). La protéine CagA cause des altérations de nombreux systèmes de signalisation cellulaire, qui influencent profondément la physiologie de la cellule hôte (Ngoyi, 2016).

Cet appareil de sécrétion permet aussi l'induction de la synthèse d'IL-8 à partir des cellules épithéliales. *H. pylori* active cette production par la voie du facteur nucléaire Nuclear Factor κ B (NF- κ B) via l'activation de la p21-kinase (Figure 02) (Roesler et al., 2014).

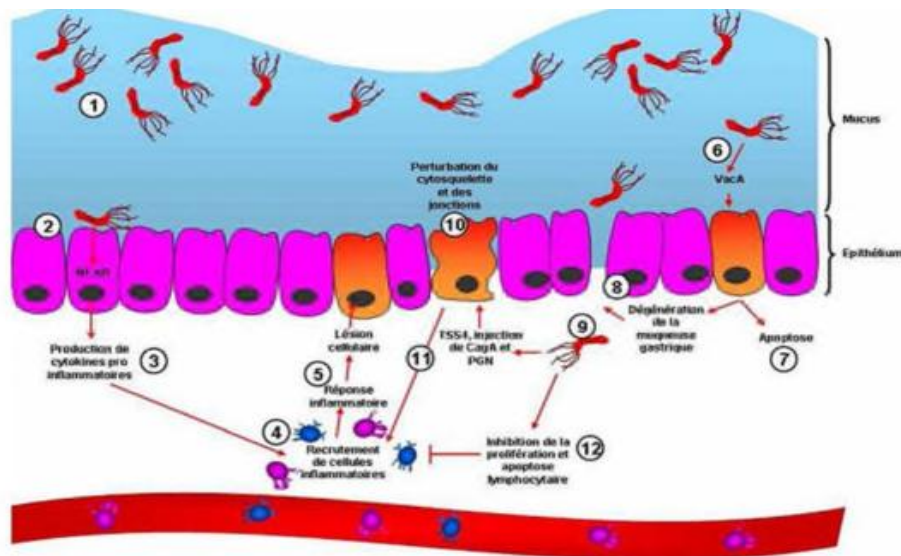


Figure 02 : Mécanisme de pathogénicité de *H.pylori* (Ferrand, 2009)

4.2.2- La cytotoxine vacuolisante (VacA)

VacA est une cytotoxine multifonctionnelle considérée comme l'une des plus importantes facteurs qui contribue dans la carcinogenèse. Elle assure le dysfonctionnement mitochondrial par la formation de canaux membranaires intracellulaire conducteur d'ions conduisant à l'apoptose, perturbe la voie endolysosomale pour former de grandes vacuoles intracellulaires et altère l'autophagie de la cellule hôte pour générer la niche intracellulaire et inhiberait l'activation et prolifération des lymphocytes T (Figure 03) (Kim et Blanke, 2012 ; Capurro et *al.*, 2018).

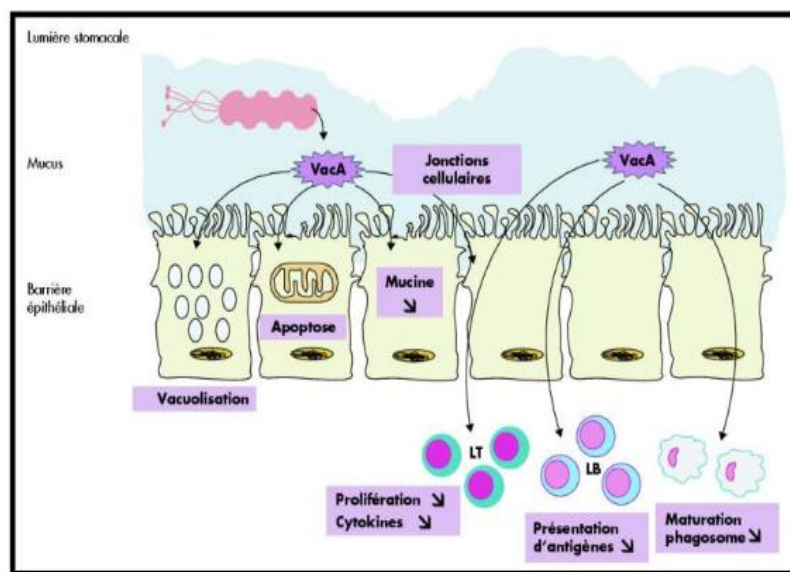


Figure 03 : Schéma représentant les différentes activités de la protéine VacA de *H.pylori* sur les cellules épithéliales de la barrière gastrique (Chaput et Boneca, 2006).

5- Mode de Transmission de l'infection :

L'infection à *H. pylori* est acquise dans l'enfance tôt par les itinéraires oral-oraux ou oral-fécaux (**Marcus et Scott, 2016**).

5.1- Fécale-Orale : La transmission à un autre hôte à partir des selles pourrait se faire directement, en cas d'hygiène déficiente notamment, par les mains ou indirectement via l'eau et les aliments. Certaines diarrhées en diminuant le transit intestinal vont permettre l'élimination de formes viables de *H. pylori* et donc augmenter le risque de transmission. C'est la principale voie de transmission dans les pays en développement où les conditions d'hygiène sont déficientes (**Mégraud, 2003**).

5.2- Orale-Orale : La transmission pourrait se faire par les vomissements et ou la salive des parents à l'enfant et entre enfants. C'est la principale voie de transmission dans les pays développés (**Parsonnet et al., 1999 ; Mégraud, 2003**).

6- Aspects Cliniques des pathologies liées à l'*Helicobacter Pylori* :

L'infection à *H. pylori* persistera toute la vie s'il n'y a pas de traitement d'éradication (**Mégraud, 2010**). Chez tous les sujets infectés, il en résulte rapidement une gastrite aiguë suivie d'une gastrite chronique (**Émile, 2008**).

Dans la majorité des cas, environ 90 %, la gastrite chronique évolue sans autre conséquence et reste asymptomatique (**Varon et Megraud, 2013 ; Korwin, 2004**). Cependant dans environ 10 % des cas cette gastrite chronique évolue vers d'autres pathologies sévères et symptomatiques en fonction de sa localisation dans l'estomac, de sa sévérité, du sujet infecté et de la durée d'infection (**Mégraud, 2010**). Ces autres pathologies sont principalement des ulcères (duodénal et gastrique) et des néoplasies gastriques (cancer gastrique) (**Mégraud, 2010**).

La durée d'apparition de ces pathologies peut être de plusieurs dizaines d'années environ 40 ans pour le cancer gastrique (**Breurec, 2011**).

II-Rappel Anatomo-Histo-physiologique de l'estomac

1- Anatomie :

L'estomac est la portion du tube digestif en forme de poche, située entre l'œsophage et le duodénum. Chez l'adulte, il mesure 20 cm de long et se trouve en rapport avec le foie, la rate, le pancréas, le diaphragme et les intestins. Elle permet d'assurer une partie de la digestion par des fonctions mécaniques (brassage) et chimiques, et par mélange des aliments au suc gastrique. Le pH de l'estomac varie entre 1,5 et 5 (**Pascale, 2011**), elle possède un diamètre et un volume variable en fonction de la nourriture, environ 50mL vide et 4L plein (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Selon Manuelle, (2008) l'estomac est composé de 05 parties (Figure 04) :

- **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** : est la région entre le fundus et l'antré. C'est la zone de réception des aliments. Il a le même rôle que le fundus ;
- **L'antré** : En forme d'entonnoir, c'est la zone du moulinage des aliments (digestion mécanique) ;
- **Le pylore** : Plus rétréci que l'antré, il comporte le sphincter pylorique qui contrôle la sortie du chyme vers le duodénum.

2- Histologie :

A partir de l'œsophage, la paroi du tube digestif est constituée de 4 tuniques concentriques : la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et l'adventice (ou séreuse). On parle d'adventice dans la portion supra-diaphragmatique et de séreuse dans la portion sous-diaphragmatique du tube digestif (Figure 04) (**Mabo et Pellete, 2014**).

La muqueuse : La surface de la muqueuse est une couche de cellules épithéliales simples prismatiques non ciliées appelées cellules à mucus superficielles. Les cellules épithéliales s'enfoncent vers l'intérieur et forment des colonnes de cellules sécrétrices appelées glandes gastriques qui débouchent sur un grand nombre de dépressions étroites, les cryptes de

l'estomac. Les sécrétions des glandes gastriques se déversent dans chacune des cryptes, puis dans la lumière de l'estomac (**Tortora et Derrickson, 2016**).

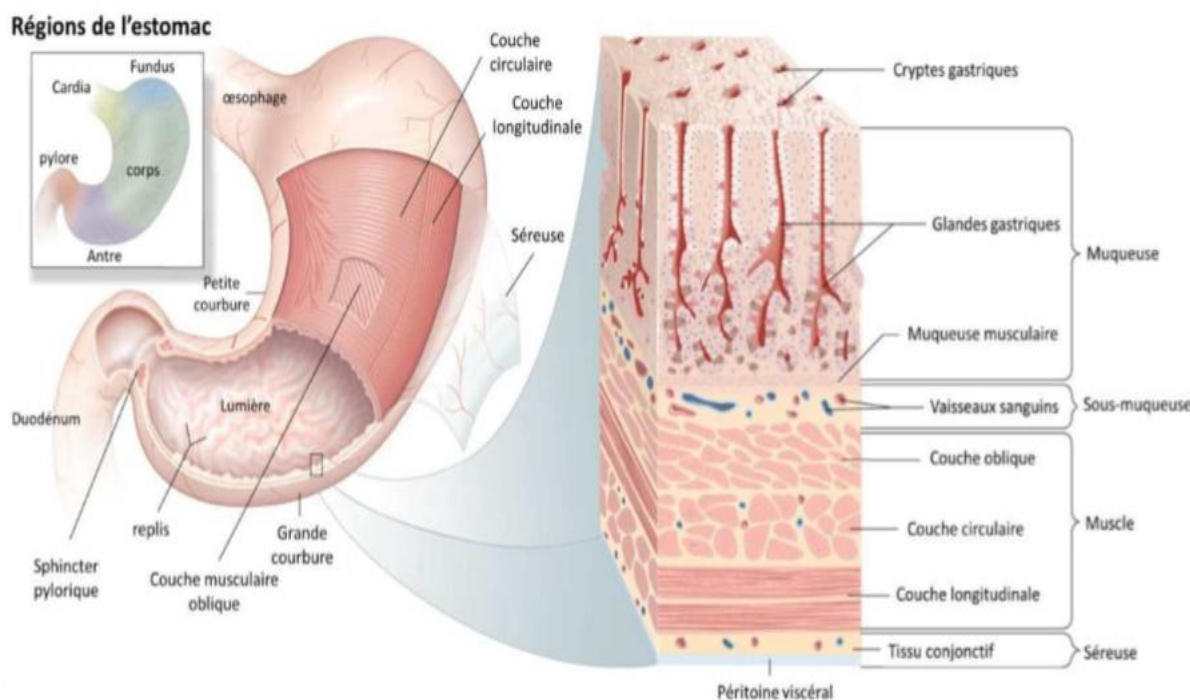


Figure 04 : Anatomie générale de l'estomac (Pascale, 2011).

2.1- Les glandes gastriques :

Les glandes gastriques contiennent trois types de cellules exocrines dont les sécrétions se jettent dans la lumière de l'estomac : les cellules à mucus du collet, les cellules pariétales et les cellules principales (**Tortora et Derrickson, 2016**).

- **Les cellules à mucus :** sécrètent un mucus riche en glycoprotéines : les mucines. Le mucus joue un rôle dans la lubrification et la protection de la muqueuse contre l'autodigestion en formant un film protecteur neutralisant l'acidité et empêchant la pepsine d'entrer en contact direct avec la paroi gastrique (**Allen et Flemstrom, 2005**). Les mucines joueraient également un rôle dans la défense antimicrobienne contre le pathogène gastrique *Helicobacter pylori* (**Kawakubo et al., 2004 ; Fakuda et al., 2006**).
- **Les cellules pariétales :** produisent de l'acide chlorhydrique (HCl), qui tue de nombreux microorganismes présents dans les aliments et aide à convertir le pepsinogène en sa forme active, la pepsine. Les cellules pariétales sécrètent

également le facteur intrinsèque, qui est nécessaire à l'absorption de la vitamine B12. Une production insuffisante de facteur intrinsèque peut causer l'anémie pernicieuse car la vitamine B12 est nécessaire à la production d'érythrocytes (**Tortora et Derrickson, 2016**).

- **Les cellules principales :** sécrètent deux enzymes digestives : une enzyme digestive inactive appelée pepsinogène et une enzyme active, la lipase gastrique (**Tortora et derrickson, 2016**).

L'ensemble de ses 3cellules cité forment le sac gastrique. De plus, il y a d'autres cellules très fréquentes au niveau antrale qui sont intercalées entre les cellules exocrines ;

- **Les cellules endocrine :** 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**).

3- Classification des gastrites selon le Système de Sydney:

Selon **Slavik, (2014)** le système de Sydney est la classification actuellement acceptée de la gastrite. Il a été présenté au 9^{ème} Congrès International des Gastroentérologues en août 1990.

La classification est descriptive basée principalement sur des données morphologiques, en raison du fait que la gastrite est un concept morphologique. Elle convient de préciser *Helicobacter pylori* (-) ou *Helicobacter pylori* (+).

La gastrite est différenciée selon le système de Sydney comme suit:

- **Forme:** formes chroniques, aiguës et spéciales (éosinophiles et granulomateuses).
- **Sur l'étiologie:** auto-immune, associée à *Helicobacter pylori*, idiopathique et réactive.
- **Localisation:** fondation, antral et pangastrit.
- **Par la nature des modifications endoscopiques:** érosives (avec érosions plates et surélevées), érythémateuses (superficielles), atrophiques, hyperplasiques, hémorragiques.
- **Selon les données histologiques:** avec un degré d'inflammation léger, modéré et sévère, une métaplasie intestinale, une atrophie.

Matériel et méthodes

I-Matériel et méthodes

Cette étude a été effectuée au niveau du laboratoire d'anatomopathologie du **Dr .Meloui**, situé au niveau de la commune d'Akbou, wilaya de Bejaia, d'une durée d'un mois.

L'objectif de ce stage est l'étude de l'évolution des lésions de la muqueuse gastrique après l'infection par *H.pylori* chez cinq cas différents :

- **Cas témoin** : qui représente une muqueuse antro-fundique normale.
- **Cas n°1** : une gastrite antrale chronique modérée, atrophique modérée, d'activité marquée à *H.pylori* selon le système de Sydney.
- **Cas n°2** : Métaplasie intestinale.
- **Cas n°3** : Dysplasie modérée.
- **Cas n°4** : Lymphome du MALT.
- **Cas n°5** : Adénocarcinome mucineux associé à une composante à cellules indépendantes.

1-Réception :

Après une biopsie, le prélèvement est fixé immédiatement par le gastroentérologue, ceci par immersion du matériel dans un grand volume de formol à 10% pour éviter l'auto-dégradation des tissus et bloquer les réactions chimiques.

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

Les biopsies ont été traitées minutieusement avec un guidage par le technicien de laboratoire, le nombre de fragments a été noté et mis dans des cassettes histologiques.

2- Les étapes de la réalisation des coupes histologiques du prélèvement :

Ces étapes s'effectuent comme suit :

2.1-Déshydratation, Circulation :

C'est le passage des fragments tissulaires dans l'appareil de circulation (figure 05) qui a pour but de les déshydrater et de les rendre plus solide pour permettre leur inclusion dans la

paraffine. La circulation comprend trois étapes, la déshydratation, l'éclaircissement et l'imprégnation qui durent entre 12 et 14 heures :

- La déshydratation : représente le passage dans 4 cuves d'éthanol (70%, 80%, 90%, 100 %), dans le but d'enlever l'eau des tissus.
- L'éclaircissement (clarification) : représente le passage dans 4 cuves de xylène à 100%, dans le but de remplacer l'alcool dans les tissus afin que celui-ci soit miscible avec la paraffine.
- L'imprégnation : représente le passage dans 2 cuves de paraffine liquéfié à 60°C, dans le but de la fixation et solidification des cellules.

En général l'appareil de circulation contient 12 cuves dont le temps de séjours varie de 1 à 4 heures. Entre chacune des 3 étapes précédents, une cuve vide est laisser pour égoutter le panier contenant les cassettes d'inclusion entre 5 et 10 minutes dans le but d'éviter la contamination des cuves suivante et d'optimiser la qualité du rendement de chaque étapes effectuées.



Figure 05 : Automate de circulation (Leica).

2.2-Inclusion, enrobage:

A la sortie de l'automate, le prélèvement est sorti de sa cassette en plastique (Figure 07) et déposé dans un moule rempli de paraffine liquéfié, c'est la phase d'enrobage. En

refroidissant, la paraffine durcira, ce qui formera un bloc dans lequel l'échantillon de tissus est inclus. On procède alors au démoulage puis les mettre dans le congélateur à -4°C pour sa solidification pour faciliter la coupe du bloc. Ces étapes sont automatisées dans l'appareil à inclusion Leica (Figure06).

Tout excès de paraffine en dehors de la cassette devra être supprimé afin de garantir que le bloc soit solidement maintenu pendant la découpe.



Figure06 : Appareil à inclusion **Figure 07 :** Cassette en plastique.

2.3-Découpage :

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome (Figure 08) permettant de réaliser des tranches de sections (coupes fine et régulière) pour donner des rubans de 3 à 5 micromètres d'épaisseur. Ces rubans sont placés dans de l'eau tiède (40 à 45°C) pour faciliter l'étalement sur lames en verre.



Figure 08 : Microtome (Leica).

2.4-Déparaffinage :

Les lames sont placées dans l'étuve Blinder pendant 30min suivit par un passage de 15min dans 4 cuves de xylène à 68°C, ceci permet d'éliminer la paraffine (très hydrophobe) dans le but de rendre le tissus perméables aux colorants (hydrophiles).

3-Coloration :

Une coloration combinée est effectuée, ce qui permet de visualiser la morphologie des cellules (noyau et cytoplasme), qui combine l'hématoxyline de Harris et l'éosine (HE) qui sont respectivement un colorant nucléaire dit basique qui a 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 est réalisée dans plusieurs étapes :

Il s'agit de faire passer les lames dans deux bacs d'alcool à 100% pendant quelque seconde puis les lames sont misent dans un bac à Hématoxyline (une coloration progressive) à 1% de 3 à 4 minutes suivi d'un rinçage à l'eau de robinet, un passage à l'acide chlorhydrique pendant quelques secondes qui permet de diminuer l'excès de colorants (une coloration régressive), et un passage dans l'eau ammoniacuée à 1% qui permet de bleuir les noyaux (quelque seconde) et puis un rinçages à l'eau de robinet est effectuée.

Ensuite, un passage dans la solution d'éosine à 1% qui permet de localiser le cytoplasme pendant 30s, un lavage à l'eau de robinet suivi d'un passage dans deux bacs d'alcool (3 à 5s) qui permet une différenciation rapide puis en terminant par un séchage à l'air libre.

4- Montage :

Le montage est fait dans une boîte qui permet de protéger l'échantillon, sur lame et lamelle grâce à une colle spéciale dédiée à cet usage (le kit), contre la décoloration de la couleur causée par l'oxydation.

Un microscope optique (BioElite) couplé à un appareil photo numérique relié à un ordinateur a été utilisé pour l'étude anatomopathologie des lames qui nous a permis de prendre les différentes photos des zones ciblées (Gx10, Gx20, Gx40, G100).

Résultats et discussion

II-Résultats et discussion

L'intérêt apporté à la muqueuse gastrique dans cette étude a révélé des phénomènes histologiques très importants.

Chaque cas est étudié et caractérisé selon les anomalies observées.

1- Cas témoin : une muqueuse antro-fundique normale

Nous avons étudié une muqueuse antro-fundique normale (Figure 09, 10, 11,12, 13 et 14) bien différenciée comportant :

- ✓ Un épithélium qui se compose de glandes non atrophiques.
- ✓ Une lamina propria peu enflammée avec absence de polynucléaires neutrophiles (PNN).
- ✓ Absence d'*Helicobacter pylori*.

	Muqueuse fundique	Muqueuse antrale
Glandes	• Lumière étroite • Tubuleuses droites, bifurquées ou simple, contournées dans leur partie profonde.	• Lumière large • Tubuleuses ramifiées, Sinueuses dans leur partie profonde.
Cryptes	• Peu de cryptes. • Peu profondes.	• Riches en cryptes • Profondes.

Tableau : La différence entre la muqueuse fundique et antrale.

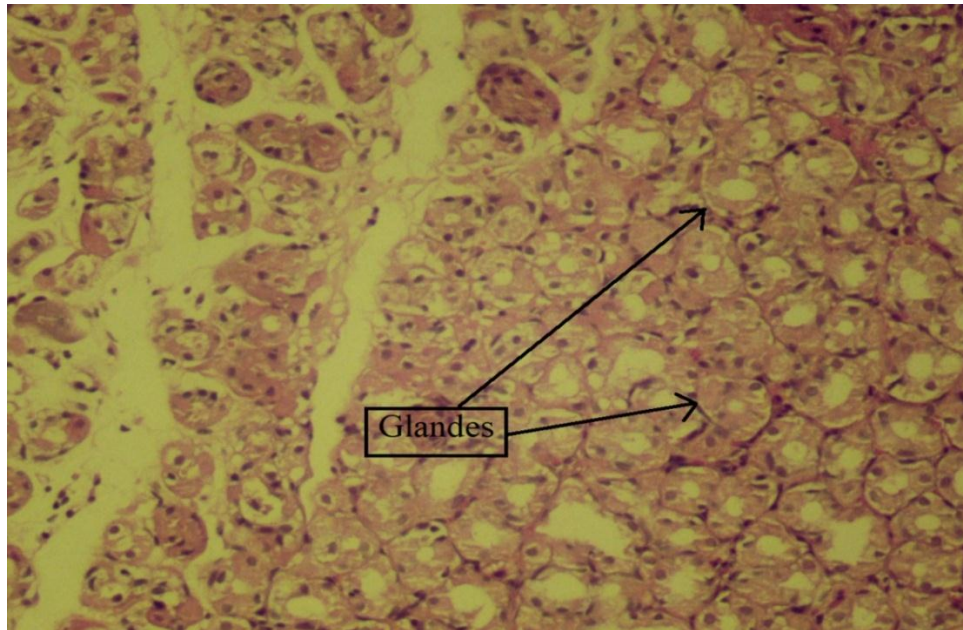


Figure 09 : Muqueuse fundique saine représentant les cryptes et glandes gastrique (Gx20).

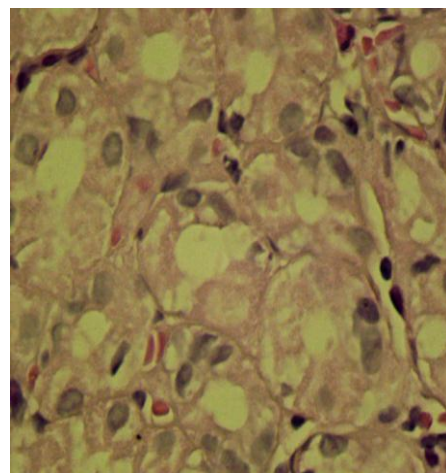
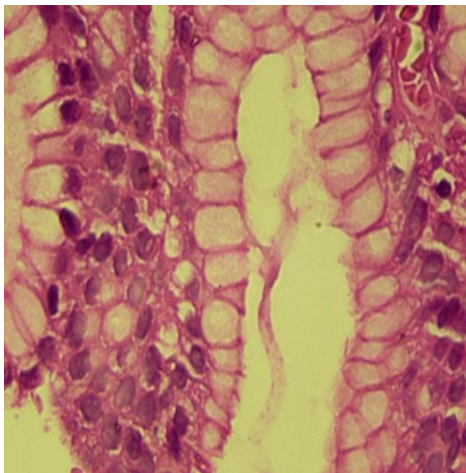


Figure 10 : Cryptes fundiques(Gx40). **Figure 11 :** Glandes fundiques normale (Gx40).

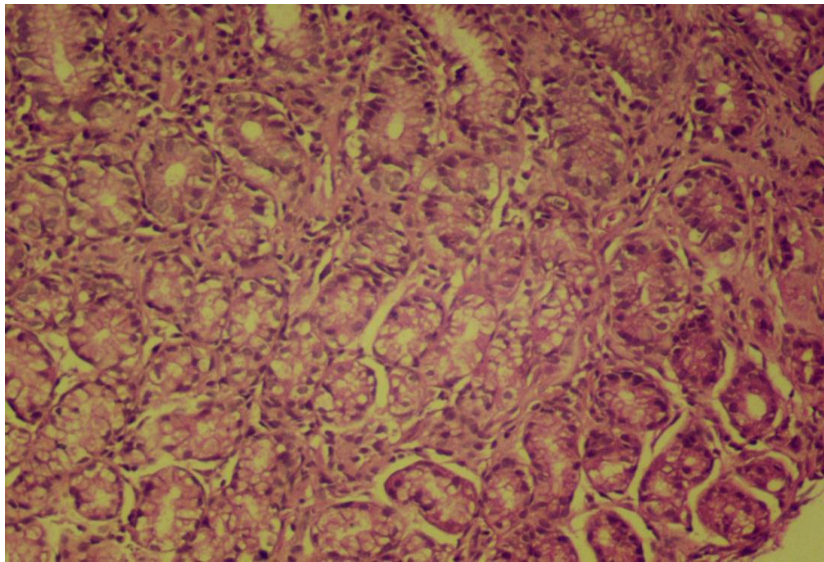


Figure 12 : Muqueuse antrale saine représentant les cryptes et glandes gastrique (Gx20).

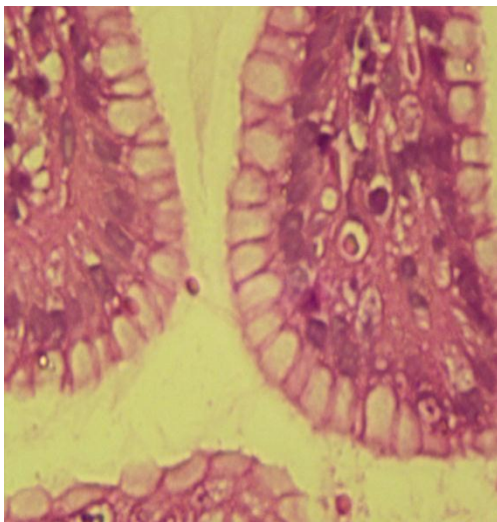


Figure 13 : Cryptes antrales (Gx40).

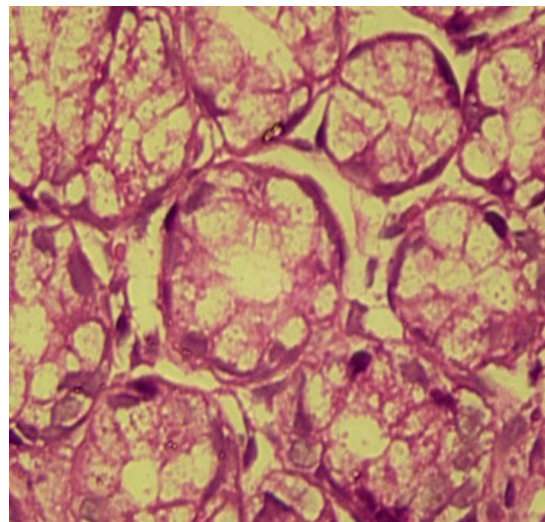


Figure 14 : Glandes antrales normales (Gx40).

2- Eude du 1^{er} Cas d'une gastrite chronique :

Ce cas est détecté chez une patiente de 46 ans atteinte d'une gastrite chronique, pathologie qui apparait généralement en 1^{er} lieu lors d'une infection par *H.pylori*.

La biopsie antrale de ce cas à révélée une muqueuse comportant des glandes raréfiées basophiles par endroit, la lamina propria est très inflammatoire avec présence de lympho-plasmocyte, polynucléaire neutrophiles et la présence d'*H.pylori* (fréquemment au niveau de l'antra).

Aspect histopathologique en faveur d'une gastrite chronique modérée (++ à +++), atrophique modérée, d'activité marquée à *H.pylori* selon le système de Sydney (Figure 15, Figure 16 et Figure 17).

Ces résultats sont en accord avec ceux de l'étude menée de **Slama et al. (2016)** pratiquée au nord de Tunis sur une période d'un an portant sur 100 cas de gastrite chronique à *H.pylori* localisée au niveau de l'antra, de l'angle de la petite courbure et du corps gastrique. De point de vue histologique, la gastrite chronique est caractérisé par : Inflammation, activité, Atrophie. L'atrophie était présente dans 76 cas dont 13 cas était modérée, au niveau de l'antra l'atrophie retrouvée dans 62 cas dont 12 cas était modérée. Nos résultats concordent avec celle de **Delchier, (2008)** qui explique que la présence de l'infection à *H. pylori* à la surface de la muqueuse entraîne, une part un afflux de polynucléaires neutrophiles au niveau de l'épithélium, et d'autre part une réaction inflammatoire du chorion sous la forme d'une augmentation de la population lympho-plasmocytaire. L'importance de l'afflux de polynucléaires permet de déterminer l'activité de la gastrite et celle de l'infiltration lymphoplasmocytaire liée à la gastrite et au cours du temps apparaissent des signes d'atrophie qui sont plus ou moins associés à une métaplasie intestinale.

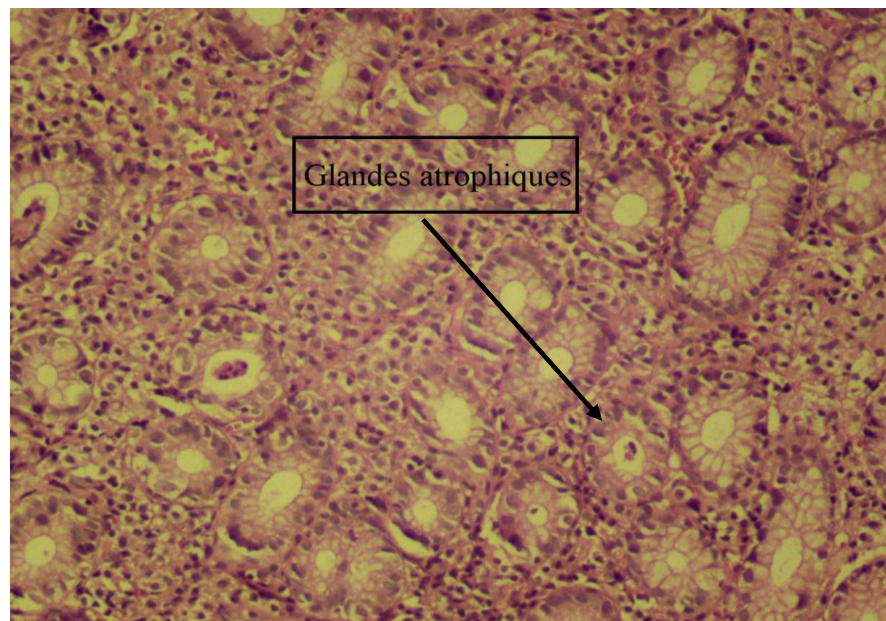


Figure 15 : Gastrite chronique atrophique à *H.pylori* (Gx20).

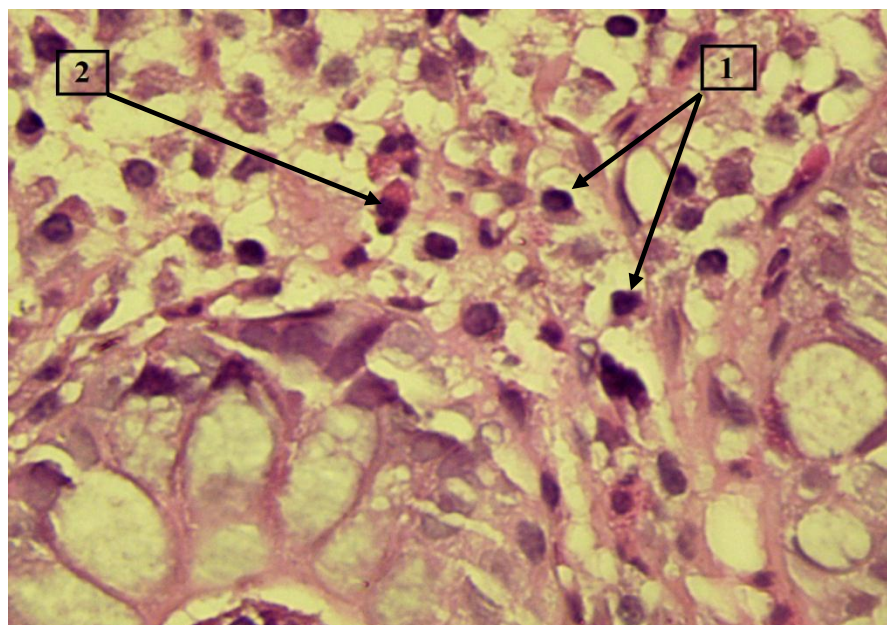


Figure 16 : Infiltrat inflammatoire avec présence de lympho-plasmocyte (1) et de polynucléaire neutrophiles (2) (Gx40).

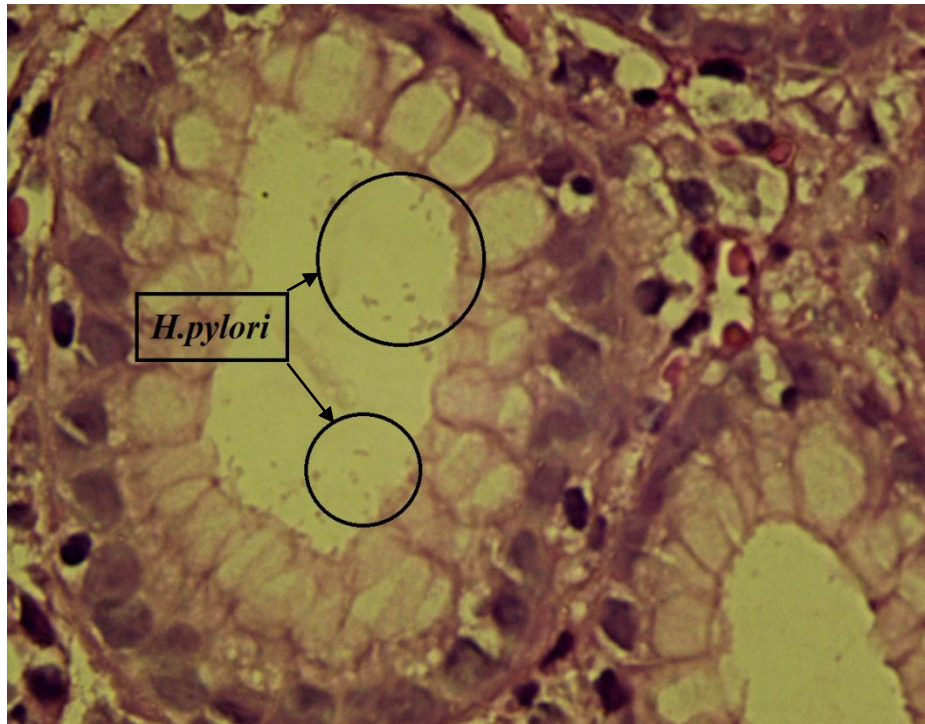


Figure 17 : *Helicobacter pylori* (Gx100).

3- 2ème cas d'une métaplasie intestinale :

Le deuxième cas étudié est celui d'une métaplasie intestinale, nous avons observé une biopsie d'ulcération angulaire gastrique d'un homme de 55 ans montrant une muqueuse de type antrale largement érodée, cellules caliciformes à mucus ouverts, siège d'un infiltrat inflammatoire modéré à dense, diffus, polymorphe, présence de foyers de métaplasie intestinale complète et incomplète avec présence d'*Helicobacter pylori* (Figure 18).

Les observations sont en faveur d'une gastrite chronique modérée, érosive, atrophique modérée à sévère, d'activité modérée à *H.pylori* et/ou espèces apparentées selon le système de Sydney.

Ceci correspond avec la synthèse de **Sobhani, (2004)**, qui montre que la métaplasie intestinale s'agit d'une muqueuse de type intestinale qui prend place au sein d'une muqueuse gastrique faisant suite en général à une étape d'atrophie des glandes gastrique. Selon l'observation de **Laquière, (2016)**, la métaplasie intestinale correspond à un stade de transformation ultérieure de la gastrite atrophique. Cette transformation de la muqueuse gastrique est peu réversible. Comme pour l'atrophie de la muqueuse gastrique, le risque évolutif de la métaplasie intestinale va dépendre de son extension dans l'estomac et de son stade. Il existe également quatre stades pour la métaplasie intestinale (MI) : pas de MI, MI minime (complète), MI modérée, MI marquée (incomplète). Plus la MI est marquée, plus le risque de dégénérescence augmente. Lorsque la MI est modérée et n'atteint que l'antrum aucune surveillance n'est indiquée mais lorsque la MI est diffuse (avec atteinte du corps) et sévère, une surveillance est indiquée tous les trois ans avec biopsie selon le protocole de Sydney.

Selon **Chatelain et al. (2014)**, de point de vue morphologique, la métaplasie intestinale est caractérisée par l'apparition au sein de la muqueuse gastrique de cellules caliciformes et d'entérocytes. La MI complète, était caractérisée par la présence de cellules absorbantes non sécrétantes, et de cellules caliciformes sécrétant des sialomucines. Il a, depuis, été montré que la MI complète était caractérisé par une diminution de l'expression des mucines gastriques. Correspond à la MI incomplète, était caractérisée par des glandes ramifiées, bordées par des

cellules cylindriques sécrétantes contenant des sulfomucines, avec des cellules caliciformes contenant des sialomucines ou des sulfomucines. Celle-ci désigne que la MI incomplète est caractérisée par une co-expression des mucines de type gastrique.

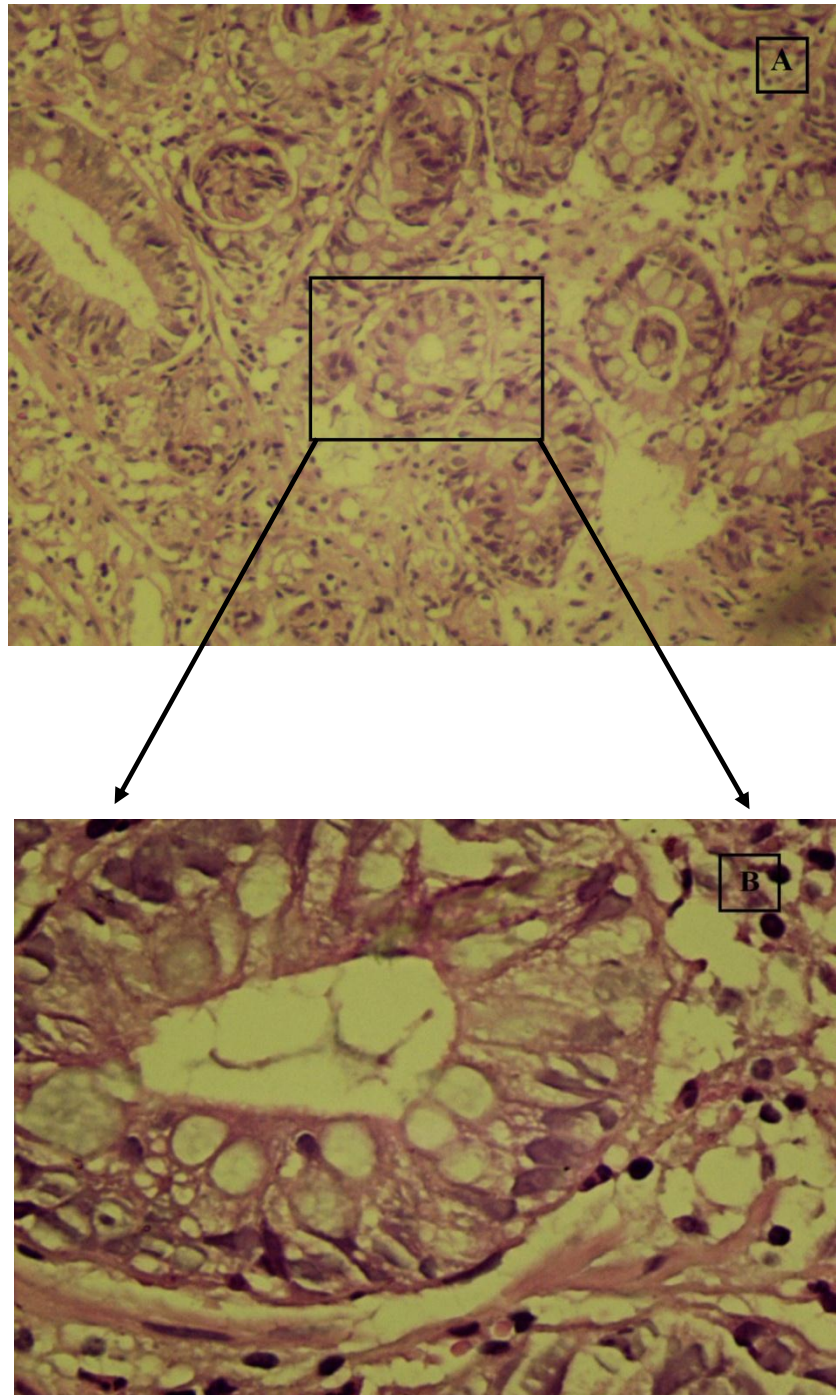


Figure 18: Représentent une muqueuse antrale siège focalement d’une métaplasie intestinale au niveau des glandes gastriques **A, B** (**A** : Gx10 ; **B** : Gx40).

4- 3ème cas d’une dysplasie :

Le troisième cas sélectionné est celui d'une dysplasie modérée, nous avons observé une biopsie gastrique d'une femme de 61 ans atteinte, montrant une muqueuse antrale fibreuse comportant quelques foyers de métaplasie intestinales, mitose atypique, avec focalement des glandes adossées avec noyaux légèrement augmentés de tailles associées à des images de stratification nucléaire et présence d'*H.pylori* (Figure 19 et 20).

Les observations sont en faveur d'une gastrite antro-fundique chronique modérée (+), atrophique modéré, non active à *H.pylori* selon le système de Sydney.

Nos résultats concordent avec les études de **Svrcek, (2011) et Lamark, (2016)** qui rapportent que ; de point de vue histologique la dysplasie correspond à des lésions secondaires, à une transformation néoplasique de l'épithélium, univoque non invasive, limitée à la muqueuse sans dépasser la membrane basale. Elle est caractérisée par des degrés variables (légère, modéré, sévère) des altérations épithéliales et des anomalies cytologiques et architecturales (retard de différenciation, mitoses, anomalies nucléaires), qui en résultent, tels que l'augmentation de taille de noyau, la stratification nucléaire, l'hyperchromasie ou la diminution de la mucosécrétion.

Une inflammation chronique de la muqueuse gastrique à *H.pylori* peut, en effet causer des lésions précancéreuses (le plus souvent atrophie glandulaire et moins fréquemment de la métaplasie intestinale dans l'épithélium glandulaire), dans ces lésions peuvent se développer une dysplasie dans 90 % des cas.

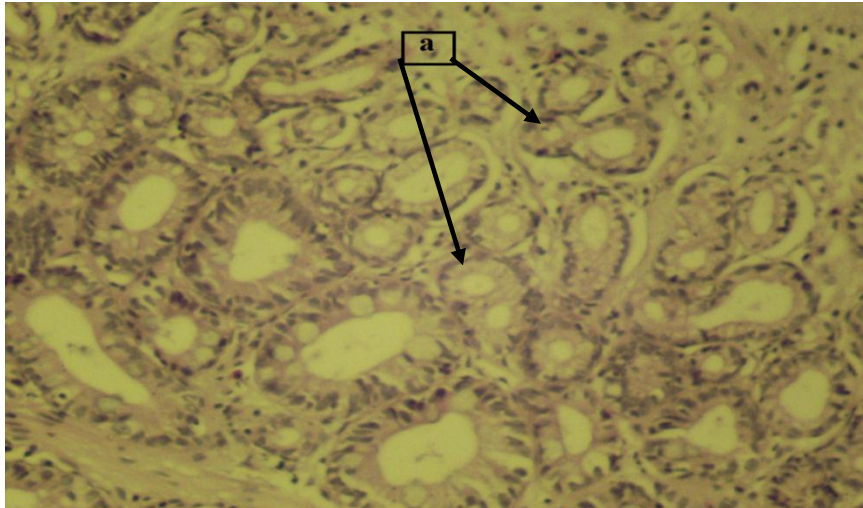


Figure 19 : Muqueuse antro-fundique siège d'une dysplasie modéré avec focalement des glandes adossées (a) avec image de stratification nucléaire (Gx10).



Figure 20 : Mitose atypique (Gx40).

5- 4ème Cas d'un lymphome du MALT :

L'étude histopathologique a porté sur sept fragments biopsiques d'une femme de 82 ans montrant une muqueuse gastrique siège d'une prolifération tumorale à cellules rondes, diffuse, monomorphe de taille moyen à petite, les noyaux sont irréguliers parfois encochés et comporte un cytoplasme réduit peu abondant éosinophiles. Nous avons observé aussi une destruction des structures glandulaires par ces cellules correspondant ainsi à des lésions lympho-épithéliales, une différenciation plasmocytaire par endroit, polynucléaires éosinophiles et présence d'*H.pylori* (Figure 21 et 22).

L'aspect histopathologique en faveur d'une muqueuse gastrique d'une tumeur à cellules rondes d'allure lymphoïde, compatible avec un lymphome diffus, active à *H.pylori* selon le système de Sydney.

Ceci concorde avec l'étude de **Delchier, (2003)**, qui décrit le lymphome de type MALT ou lymphome du MALT comme des lymphomes de faible degré de malignité, d'évolution indolente, généralement localisés et pouvant se transformer en lymphome de haut degré de malignité lorsqu'il apparaît un ou plusieurs contingents de grandes cellules.

Selon **Ruskoné-Fourmestreaux, (2004)**, la réaction inflammatoire induite par *H.pylori* conduit successivement à l'apparition d'une population lymphocytaire *B* ; l'apparition d'un lymphome désigne le développement d'une prolifération monoclonale de lymphocyte *B* qui a la particularité d'entraîner des lésions "lymphoépithéliales"(LLE), se traduisant par l'amputation de l'épithélium glandulaire gastrique. Celle-ci est caractéristique de ce type de lymphome et toujours présentes, sont définies par une infiltration et une destruction de l'épithélium des glandes et/ou des cryptes par les cellules lymphoïdes.

La prolifération de cellules lymphomateuses *B* gastriques est stimulée par des cytokines libérées par des cellules *T* activées, spécifiques de *H. pylori* et non par la bactérie elle-même. Seuls les lymphocytes *T* d'origine gastrique sont capables d'induire cette prolifération. Ce mécanisme de stimulation, réaction lymphoïde *T* locale, lié à la présence de *H. pylori*, pourrait expliquer la propriété de ces lymphomes digestifs du MALT de rester longtemps localisés. Et que les résultats de travaux de biologie moléculaire suggèrent que la réponse inflammatoire de l'infection à *H.pylori* et ses conséquences à long terme soit responsable d'une altération de l'ADN.

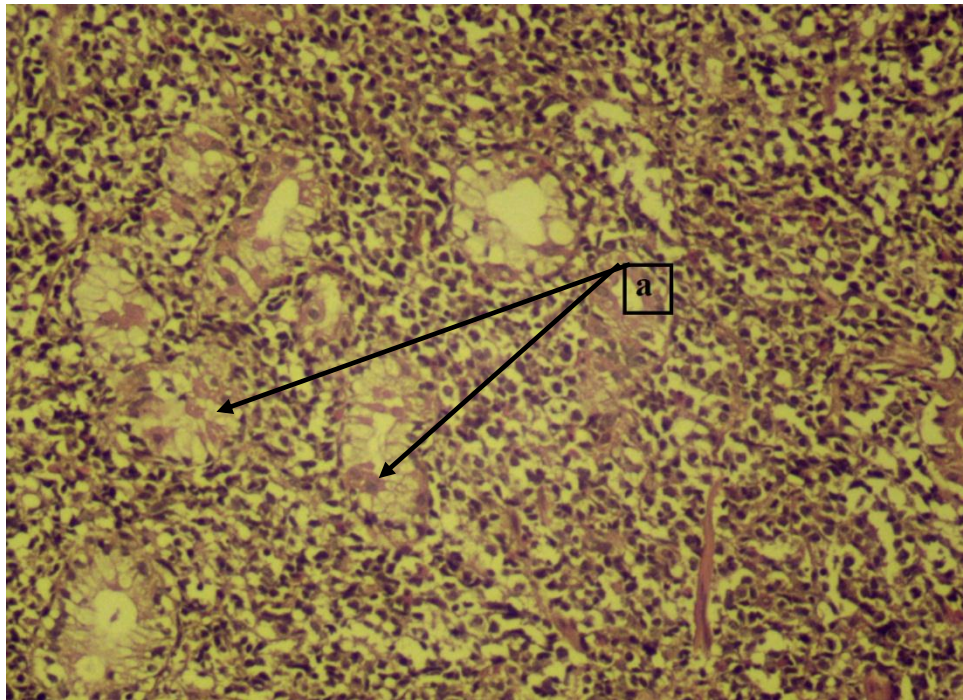


Figure 21 : Lymphome gastrique avec lésion lympho-épithéliales (a) (Gx10).

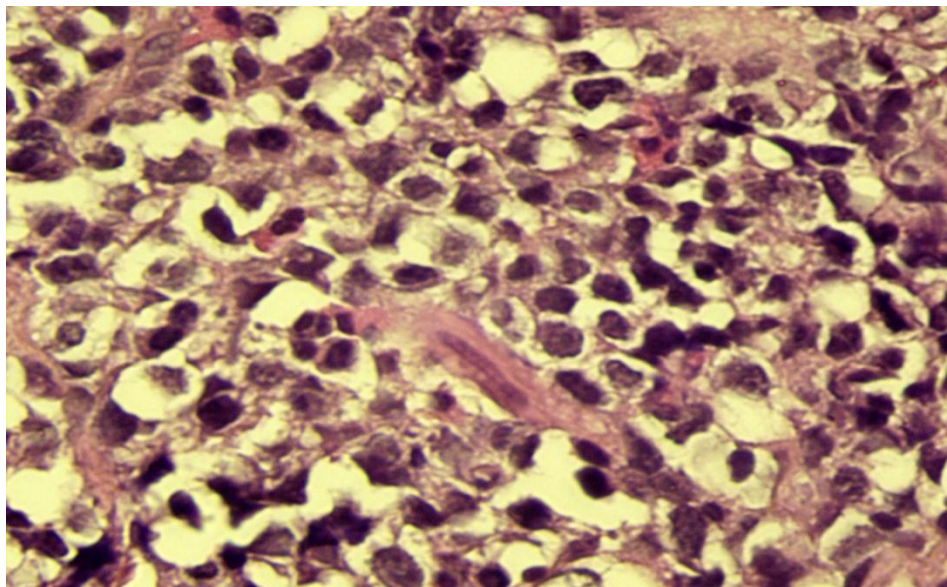


Figure 22 : Lésion lympho-épithéliales (Gx40).

6- 5ème cas d'un adénocarcinome :

L'étude histopathologique a porté sur trois fragments biopsiques montrant une muqueuse gastrique siège d'une prolifération tumorale maligne de nature épithéliale comportant des amas cellulaire ; un cytoplasme vacuolaire avec noyaux refoulés en périphérie correspondant à des cellules muco-sécrétantes en bague à chignon (Figure 23).

Les observations sont en faveur d'une muqueuse gastrique siège d'un adénocarcinome mucineux associé à une composante à cellules indépendantes en bague à chignon.

Ceci correspond à l'observation de **Varon et paye, (2012)**, qui rapportent que l'adénocarcinome à cellules indépendantes, désigne un adénocarcinome gastrique avec un contingent de plus de 50 %, de cellules isolées ou en petits groupe, contenant de la mucine en intra-cytoplasmique. Cette mucine peut refouler le noyau en périphérie, formant un aspect de cellules en bague à chignon. Ceci concorde avec les observations de **Vacon et al. (2009)** qui expliquent que ce type de cancer se caractérise par une évolution lente due à l'inflammation chronique de la muqueuse gastrique induite par *H. pylori*, des lésions préneoplasiques se développent successivement, atrophie gastrique, métaplasie intestinale, dysplasie puis carcinome gastrique.

L'étude de **Sepulveda et al. (2013)**, rapportent 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 infection jouent un rôle important dans la carcinogenèse. Et que la mutation du génome des cellules épithéliales qui est ainsi 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.

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

Chollet, (2014) confirme qu'il existe autres facteurs intervenant, rôle particuliers de l'alimentation dans la survenue d'un cancer de l'estomac, tel que la consommation excessive de sel et la faible consommation de fruits et de légumes.

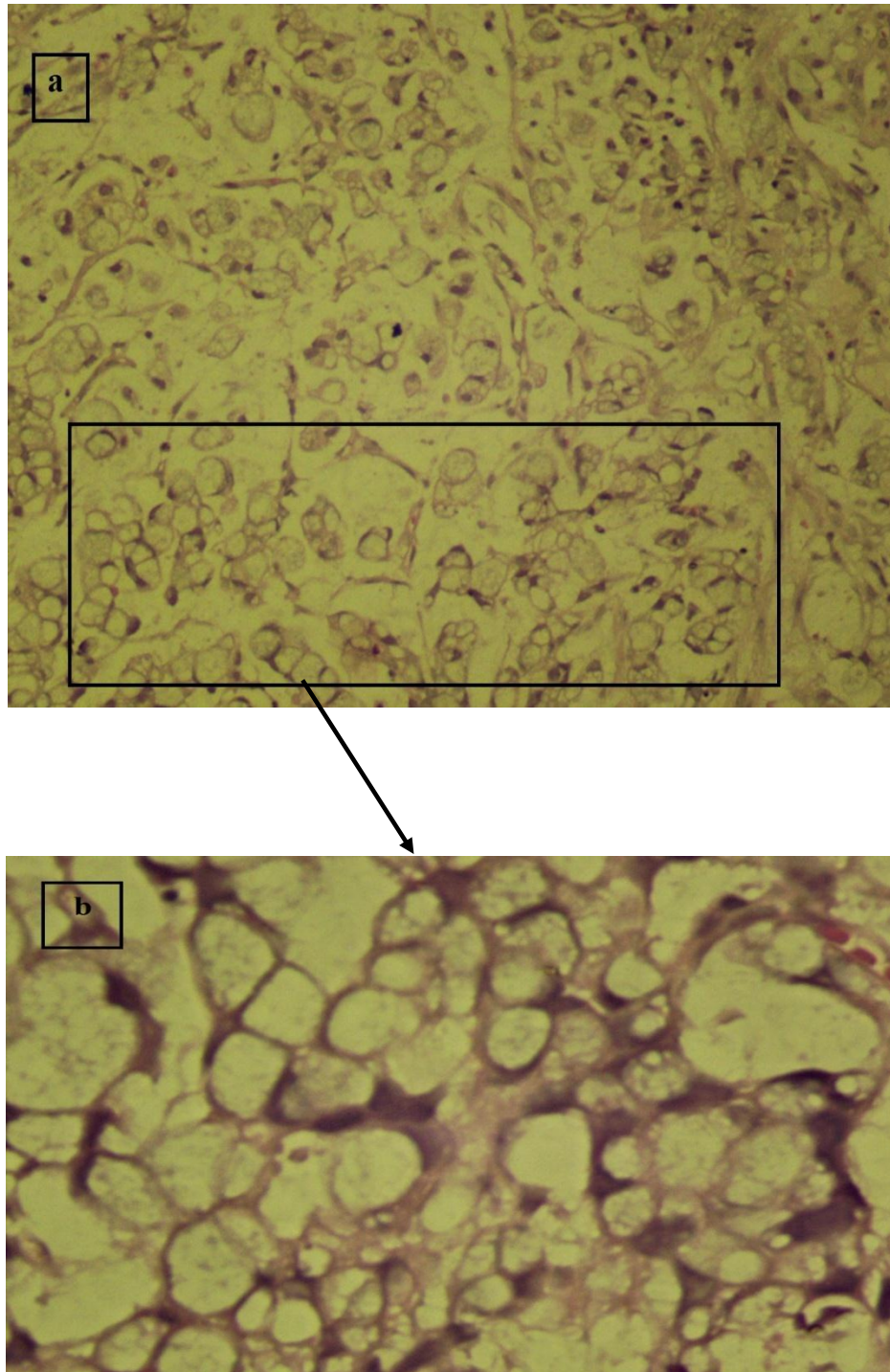


Figure 23 : Représente un adénocarcinome à cellules indépendantes **(a)** et cellules en bague à chaton**(b)** (**a** : Gx10 ; **b** : Gx40).

Conclusion

Helicobacter pylori constitue un problème majeur au développement d'un cancer gastrique car elle est souvent détectée à un stade avancé. L'infection de cette bactérie est très fréquente en raison de sa capacité à survivre dans l'estomac, à se multiplier et à coloniser la muqueuse gastrique. Elle constitue la principale cause de deux types de néoplasies gastriques : l'adénocarcinome et le lymphome du MALT.

Les cas aux quelles nous somme intéressé sont : La gastrite chronique atrophique, métaplasie intestinale, dysplasie considérée comme lésion précancéreuse, lymphome du MALT et enfin un adénocarcinome. Notre étude repose sur les lésions histologiques causées après infection par *H. pylori*, nous avons observé qu'a chaque atteinte y a toujours la présence de *H.pylori*.

Les résultats obtenus ont démontré une cascade de modifications histologiques de la muqueuse gastrique ; des changements morphologiques au niveau des cellules épithéliales propres à l'adhérence de *H.pylori* qui sont ; des inflammations de la muqueuse, atrophie, métaplasie, dysplasie et adénocarcinome et même cette inflammation peut aboutir à l'apparition d'un autre type de cancer qui est le lymphome du MALT.

Enfin on peut dire que l'infection de *H.pylori* est le résultat d'interactions entre les facteurs pathogènes de la bactérie, les réponses inflammatoires et immunitaires de l'hôte et son environnement, et que le rôle de puissant carcinogène gastrique de *H. pylori* a été confirmé non seulement par l'accumulation de données épidémiologiques, mais par la démonstration de l'implication de cette bactérie à tous les stades de la séquence gastrite – adénocarcinome et dans la genèse des lymphomes gastriques dérivant du MALT, tissu lymphoïde développé dans la muqueuse en réponse à l'infection.

A la lumière de cette étude, Il est important de rechercher *H. pylori* afin de prévenir ses complications, de conseiller pour éviter le développement éventuel de lésions gastriques irréversibles (atrophie sévère, métaplasie intestinale, voire dysplasie). De ce fait quelques précautions éclairé tel que ; de préciser sur le compte rendu anatomo-pathologique le risque évolutif de la gastrite, d'éradiquer ce pathogène de l'estomac (à base d'antibiotique) quand il est détecté, pour éviter tout risque d'apparition de cancers gastriques, d'utiliser d'autres méthodes pour détecter *H. pylori*, comme le test respiratoire à l'urée marqué au ¹³C et la recherche d'antigène dans les selles ainsi de faire prévenir la

Conclusion

société des dangers de *H.pylori* dont l'importance d'une application d'une bonne hygiène de vie et du dépistage précoce.

Cette étude nous définit d'autres concepts connexes tels que :

-Etudier d'autres pathologies liées à *H. pylori* tel que : les ulcères gastroduodénaux et les métastases hépatiques.

-Etudes d'autres interactions entre *H.pylori* et les cellules épithéliales gastriques.

Références bibliographiques

- Abadi, A. (2017). Strategies used by *helicobacter pylori* to establish persistent infection. *World journal of gastroenterology*, 23(16), 2870p.
- Abid, L. (2009). Épidémiologie des cancers en Algérie: problématique des registres des cancers Cancer epidemiology in Algeria: best use of cancer registers. *Journal africain du cancer/African Journal of Cancer*, 1(2), pp.98-103.
- Allen, A., et Flemström, G. (2005). Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*, 288(1), C1-C19.
- Baldwin D.N., Shepherd B., Kraemer P., Hall M.K., Pinto-Santini D.M., Salama N. R., (2006). Identification of *Helicobacter pylori* Genes that contribute to Stomach Colonization. American society for microbiology. *Infection and immunity*, pp.1005-1016.
- Bertholom, C. (2018). *Helicobacter* et cancer. *Option/Bio*, 29(575), pp.22-23.
- Bigard, M. A. (2004). Les grands essais qui ont changé (ou non) ma pratique dans le traitement de l'ulcère gastro-duodénal et l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Médecine thérapeutique*, 10(3), pp.191-197.
- Bouysou, C. (2014). *Helicobacter pylori*: l'essentiel pour comprendre. *Actualités pharmaceutiques*, 53(536), pp.20-24.
- Breurec, S. (2011). *Helicobacter pylori*: migrations humaines et cancer gastrique. Thèse de doctorat. Université de Paris, faculté de Microbiologie, Sud-Paris XI, pp.11-223.
- Capurro, M., Greenfield, L., Wong, H., Robinson, L., et Jones, N. (2018). A271 The *helicobacter pylori* VacA toxin impairs lysosomal calcium channel trpml1 activity to promote colonization. *Journal of the Canadian Association of Gastroenterology*, 1(suppl_2), pp. 391-391.
- Chaput, C., et Boneca, I. G. (2006). Bases moléculaires de l'interaction de *Helicobacter pylori* avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépatogastro et Oncologie Digestive*, 13(5), pp.379-388.
- Chatelain, D., Attencourt, C., et Flejou, J. F. (2014). Les classifications des gastrites: mise au point. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2014(458), pp.31-40.

Références bibliographiques

- Chollet, R., Létard, J. C., Vaillant, E., Delchier, J. C., Canard, J. M., Lapuelle, J.,et Costil, V. (2014). Prévention du cancer de l'estomac Stomach cancer prevention. *Acta Endoscopica*, 44(4), pp. 219-222.
- Cid, T. P., Fernández, M. C., Benito Martínez, S., et Jones, N. L. (2013). Pathogenesis of *Helicobacter pylori* infection. *Helicobacter*, 18(s1), pp.12-17.
- De Korwin, J. D. (2004). Infection à *Helicobacter pylori* et résistance aux antibiotiques. *La revue de médecine interne*, 25(1).
- Delchier, J. C. (2003). Le lymphome gastrique du MALT, une infection maligne potentiellement curable par l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(3-C2), pp.453-458.
- Delchier, J. C. (2008). Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte: de la gastrite au cancer gastrique. *La Presse Médicale*, 37(3), pp.519-524.
- Diop, B., Dia, A. A., Ba, P. A., Sow, O., Thiam, O., Konate, I., ... et Sarre, S. M. (2017). Prise en Charge Chirurgicale des Tumeurs Gastriques à Dakar: à Propos de 36 Observations. *Health Sciences and Diseases*, 18(4).
- Émile, C. (2008). Diagnostiquer et traiter l'infection à *Helicobacter pylori*. *Option/Bio*, 19(394).
- 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): pp.7-16.
- Ferrand J. (2009). *Helicobacter pylori* dans un modèle de carcinogénèse gastrique impliquant les cellules souches mésenchymateuses. Thèse de Doctorat de Biologie Cellulaire et Physiopathologie, Université de Bordeaux 2, 228p.
- Floch, P. (2016). Apport des modèles murins dans la compréhension de la lymphomagénèse gastrique induite par l'infection à *Helicobacter pylori*. Thèse de Doctorat, université de Nantes, faculté de microbiologie-immunologie, 23p.

Références bibliographiques

- Fukuda, M., Kawakubo, M., Ito, Y., Kobayashi, M., Lee, H., et Nakayama, J. (2006). Assay of human gastric mucin as a natural antibiotic against *Helicobacter pylori*. *Methods in enzymology*, 415, pp.164-179.
- Garrity, G., Bell M, Lilburn JA. (2005). *Helicobacteraceae* fam. nov. In : Bergey's Manual of Determinative Bacteriology. New York, NY : Pub. Springer.
- Goodwin, C.S., McConnell, W., McCulloch, R.K., McCullough, C., Hill, R., Bronsdon, M.A. and Kasper, G. (1989) Cellular fatty acid composition of *Campylobacter pylori* from primates and ferrets compared with those of other *Campylobacters*. *J Clin Microbiol*, 27, pp.938-943.
- Gottrand, F. (2000). Place d'*Helicobacter pylori* dans les douleurs abdominales de l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 7(2), pp.197-200.
- Josenhans, C., Labigne, A., et Suerbaum, S. (1995). Comparative ultrastructural and functional studies of *Helicobacter pylori* and *Helicobacter mustelae* flagellin mutants: both flagellin subunits, FlaA and FlaB, are necessary for full motility in *Helicobacter* species. *Journal of bacteriology*, 177(11), pp.3010-3020.
- Joutei, H. A. H., Hilali, A., Fechtali, T., Rhallabi, N., et Benomar, H. (2010). L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs: Institut Pasteur du Maroc, 1998-2007. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 16(7), 778p.
- Kawakubo, M., Ito, Y., Okimura, Y., Kobayashi, M., Sakura, K., Kasama, S., ... et Nakayama, J. (2004). Natural antibiotic function of a human gastric mucin against *Helicobacter pylori* infection. *Science*, 305(5686), pp.1003-1006.
- Kidd M, Modlin I.M., (1998) - A Century of *Helicobacter pylori*. *Digestion*. 59 : 1-15p.
- 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, 37p.
- Korwin, J. D., et Lehours, P. (2010). *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. EMIC.

Références bibliographiques

- Lamarque, D. (2016). Dysplasie de bas grade sur une biopsie: que faire?. *Acta Endoscopica*, 46(3), pp.187-189.
- Laquière, A. (2016). Comment surveiller une gastrite? Une métaplasie intestinale? Quelles sont les recommandations actuelles? Peut-on faire mieux avec la chromoscopie électronique?. *Acta Endoscopica*, 46(3), pp.183-186.
- Mabo, A et Pelleter, M. (2014). Histologie de l'appareil digestif Structure générale du tube digestif. UE Appareil Digestif, Histologie, F. Dugay. Diapo intégré à la frappe, pp.1-17.
- Manuelle C. (2008). Les 5 fonctions vitales du corps humain. Anatomie-physiopathologie. 1, rue Eugène-et-Armand-Peugeot 92500 Rueil-Malmaison : Lamarre. 327p.
- Marbaix, S. (2013). *Helicobacter pylori* dans le biofilm oral et ses conséquences sur les infections gastriques : Analyse de la littérature et proposition d'un protocole de prise en charge multidisciplinaire. Thèse de doctorat, Université de Nantes, Unité de formation et de recherche d'odontologie, 12p.
- Marcus, E. A., et Scott, D. R. (2016). Gastric colonization by *H. pylori*. In : *Helicobacter pylori*, Springer, Singapore, pp. 23-34.
- Marieb E. N. et Hoehn K. (2010). Anatomie et physiologie humaines. Editions : Renouveau Pédagogique Inc., 8e Ed américaine. 47 bis rue des Vinaigriers 75010 Paris : 1294p.
- Mégraud, F. (2003). Quand et comment s'infecte-t-on par *Helicobacter pylori*?. *Gastroentérologie clinique et biologique*, 27(3-C2), pp.374-379.
- Mégraud, F. (2010). Infection à *Helicobacter pylori*: bonnes pratiques. *La Presse Médicale*, 39(7-8), pp.815-822.
- Ngoyi, E. N. (2016). Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substances antimicrobiennes. Aspects moléculaires des mécanismes de détection. Thèse de Doctorat. Université de Congo, faculté de Microbiologie et Immunologie, 24p.
- O'Rourke, J., et Bode, G. (2001). Morphology and Ultrastructure. In *Helicobacter pylori*, American Society of Microbiology, pp. 53-67.

Références bibliographiques

- Parsonnet, J., Shmueli, H., et Haggerty, T. (1999). Fecal and oral shedding of *Helicobacter pylori* from healthy infected adults. *Jama*, 282(23), pp.2240-2245.
- Pascale M. (2011). Etude des interactions entre *Helicobacter pylori* et les cellules épithéliales gastriques. Thèse de Doctorat. Université de Poitiers, faculté de Médecine et de Pharmacie. Ecole Doctorale : BioSanté N°524, 12p.
- Polonovski J. (2000). Dictionnaire de biologie. Conseil International de la langue française 11. Edition : CILF, rue navarin, 75009 Paris. pp.9-857.
- Qin, Z., Lin, W. T., Zhu, S., Franco, A. T., & Liu, J. (2016). Imaging the motility and chemotaxis machineries in *Helicobacter pylori* by cryo-electron tomography. *Journal of Bacteriology*, 199(3).
- Raymond, J. (2000). Infection à *Helicobacter pylori*. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 3(5), pp.367-75.
- Razafimahefa, S. H., Rabenjanahary, T. H., Rakotoarivelo, R. A., Rakotozafindrabe, R. A. L., Zerbib, F., Ramanampamonjy, R. M., et Rajaona, R. H. (2012). Infection à *Helicobacter pylori*: revue de la littérature et réalités à Madagascar. *La revue médicale de Madagascar*, 2(2), pp.125-131.
- Roesler, B. M., Rabelo-Gonçalves, E. M., et Zeitune, J. M. (2014). Virulence factors of *Helicobacter pylori*: a review. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, 7, CGast-S13760.
- Ruskoné-Fourmestaux, A. (2004). Les lymphomes gastriques du MALT. *La revue de médecine interne*, 25(8), pp.573-581.
- Schreiber, S., Bücker, R., Groll, C., Azevedo-Vethacke, M., Garten, D., Scheid, P., ... et Suerbaum, S. (2005). Rapid loss of motility of *Helicobacter pylori* in the gastric lumen in vivo. *Infection and immunity*, 73(3), pp.1584-1589.
- Sepulveda, A. R. (2013). *Helicobacter*, inflammation, and gastric cancer. *Current pathobiology reports*, 1(1), pp.9-18.

Références bibliographiques

- Shahamat, M., Mai, U., Paszko-Kolva, C., Kessel, M., et Colwell, R. R. (1993). Use of autoradiography to assess viability of *Helicobacter pylori* in water. *Applied and environmental microbiology*, 59(4), pp.1231-1235.
- Slavik. (2014). Classification et traitement de gastrite chronique. Portail médical. In : http://fr.detadoctor.com/klassifikatsiya-i-lechenie-hronicheskogo-gastrita_default.htm.
- Slama, B., Ghachem, B., Dhaoui, A., Jomni, M. T., Dougui, M. H., & Bellil, K. (2016). *Helicobacter pylori* gastritis: assessment of OLGA and OLGIM staging systems. *The Pan African medical journal*, 23, p. 28-28.
- Sobhani L, Valwt T., Mignon M. (1995). *H. pylori* une bactérie redécouverte. Son implication dans les maladies gastro-duodénales. *Presse Méd.*, Vol. 24. 2, p.67-79.
- Sobhani, I. (2004). *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *médecine/sciences*, 20(4), pp.431-436.
- Svrcek, M. (2011). Néoplasie intra-épithéliale (ou dysplasie) gastrique de haut grade traitée par mucosectomie. In : *Annales de pathologie* Vol. 31, No. 5, pp. 375-380. Elsevier Masson.
- Tan, S., Tompkins, L. S., et Amieva, M. R. (2009). *Helicobacter pylori* usurps cell polarity to turn the cell surface into a replicative niche. *PLoS pathogens*, 5(5), e1000407.
- Tortora et Derrickson. (2016). Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. Editions : Renouveau Pédagogique Inc., 2eme Ed américaine. Bibliographie Nationale, Paris, pp.554-557.
- Varon, C., et Mégraud, F. (2013). Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des laboratoires*, 456p.
- Voron, T et Paye, F. (2012). Cancer de l'estomac à cellules indépendantes : pronostic et implication thérapeutiques. Service de chirurgie générale et digestif. Hôpitaux universitaire Est parisien, Saint-Antoine.

Résumé

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif, micro-aérophile colonisant durablement l'estomac humain. Sa présence est associée à divers pathologies de sévérité variable, dont la gastrite chronique, le lymphome du MALT et l'adénocarcinome gastrique. Son pouvoir pathogène repose sur plusieurs facteurs pro-inflammatoires tels que l'îlot de pathogénicité Cag A et la protéine VacA. Nous avons étudiés 5 cas atteint de *H. pylori*. Des coupes histologiques du prélèvement réalisées ainsi leurs coloration par hématoxyline-éosine, révèle des modifications tissulaires observés. L'étude a été faite par examen microscopique des tissus sur biopsie. Cette évaluation selon ; la séquence gastrique chronique, atrophie gastrique, métaplasie intestinale, dysplasie et cancer gastrique.

Mot clés : *Helicobacter pylori*, infection, biopsie, pathologie, gastrite chronique, Cancer gastrique.

Absract

Helicobacter pylori is a Gram-negative, micro-aerophilic bacterium colonizing the human stomach. Its presence is associated with various pathologies of variable severity, including chronic gastritis, MALT lymphoma and gastric adenocarcinoma. Its pathogenicity is based on several pro-inflammatory factors such as the Cag A pathogenicity island and the VacA protein. We carried out 5 which achieve of *H.pylori*. cases to make histological sections of the sample as well as hematoxylin-eosin staining in order to characterize each studied case according to the tissue modifications observed. The study was done by microscopic examination of tissues on biopsy. This evaluation according to; chronic gastric sequence, gastric atrophy, intestinal metaplasia, dysplasia and gastric cancer.

Key words: *Helicobacter pylori*, infection, biopsy, pathology, chronic gastritis, gastric

الملخص

H.pylori هي بكتريا سلبية الغرام ،ألفية هوائية.تحتل بصفة دائمة معدة الإنسان يرتبط وجودها بدرجات متفاوتة الخطورة مثل : ورم الغدد اللمفاوية MALT وسرطان الغدة الدرقية وتستند قدرتها الامراضية على العديد من العوامل المؤيدة للالتهابات مثل I'ilot الأمراض ، CagA وبروتين VacA. لذلك قمنا باخذ 5 حالات و بإجراء عدة خطوات ، أخذ للعينة التي بها التهاب المعدة وكذلك تلطيخ hématoxyline eosine لوصف كل حالة مدروسة وفقا لتعديلات الأنسجة التي تمت ملاحظتها. الدراسة أجريت عن طريق الفحص المجهرى للأنسجة على الخزعة. هذا التقييم بناءا على : تسلسل مرض المعدة المزمن ، ضمور المعدة ، الأمعاء ، خلل التنسج ، وسرطان المعدة، امراض مختلفة. **كلمات المفتاحية :** *H.pylori* ، سرطان المعدة، التهاب ، بكتيريا ، عينة ، عدوة.