

Université de Strasbourg
FACULTÉ DE PHARMACIE

N° d'ordre: _____

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

—

Adénocarcinome de l'estomac et *Helicobacter pylori* : État de l'art et rôle du
Pharmacien

Présenté par Kelly MOUAKAR

Soutenu le mardi 25 novembre devant le jury constitué de

Mr Julien GODET, Président du jury

Mr Jérôme TERRAND, Directeur de thèse

Mme Siham MERZAK, Pharmacien

Approuvé par le Doyen et
par le Président de l'Université de Strasbourg

Doyen	Esther KELLENBERGER
Directeurs adjoints	Julien GODET
	Béatrice HEURTAULT
	Emilie SICK

Directeur adjoint étudiant	Léo FERREIRA-MOURIAUX
-----------------------------------	-----------------------

LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT

Professeurs :

Philippe BOUCHER	Physiologie
Nathalie BOULANGER	Parasitologie
Line BOUREL	Chimie thérapeutique
Pascal DIDIER	Biophotonique
Saïd ENNAHAR	Chimie analytique
Valérie GEOFFROY	Microbiologie
Philippe GEORGEL	Bactériologie, Virologie
Jean-Pierre GIES	Pharmacologie moléculaire
Béatrice HEURTAULT	Pharmacie galénique
Esther KELLENBERGER	Bio-Informatique
Maxime LEHMANN	Biologie cellulaire
Eric MARCHIONI	Chimie analytique
Francis MEGERLIN	Droit et économie pharm.
Yves MELY	Physique et Biophysique
Jean-Yves PABST	Droit Economie pharm.
Françoise PONS	Toxicologie
Valérie SCHINI-KERTH	Pharmacologie
Florence TOTI	Pharmacologie
Thierry VANDAMME	Biogalénique
Catherine VONTHRON	Pharmacognosie
Pascal WEHRLÉ	Pharmacie galénique

Maîtres de Conférences :

Nicolas ANTON	Pharmacie biogalénique
Fareeha BATOOL	Biochimie
Martine BERGAENTZLÉ	Chimie analytique
Elisa BOMBarda	Biophysique
Aurélie BOURDERIOUX	Pharmacochimie
Emmanuel BOUTANT	Virologie et Microbiologie
Véronique BRUBAN	Physiologie et physiopath.
Anne CASSET	Toxicologie
Thierry CHATAIGNEAU	Pharmacologie
Manuela CHIPER	Pharmacie biogalénique
Guillaume CONZATTI	Pharmacie galénique
Marcella DE GIORGI	Pharmacochimie
Serge DUMONT	Biologie cellulaire
Gisèle HAAN-ARCHIPOFF	Plantes médicinales
Célien JACQUEMARD	Chémoinformatique
Julie KARPENKO	Pharmacochimie
Sonia LORDEL	Chimie analytique
Clarissee MAECHLING	Chimie physique
Rachel MATZ-WESTPHAL	Pharmacologie
Cherifa MEHADJI	Chimie
Nathalie NIEDERHOFFER	Pharmacologie
Sergio ORTIZ AGUIRRE	Pharmacognosie
Sylvie PERROTEY	Parasitologie
Romain PERTSCHI	Chimie en flux
Frédéric PRZYBILLA	Biostatistiques
Patrice RASSAM	Microbiologie
Eléonore REAL	Biochimie
Andreas REISCH	Biophysique
Ludivine RIFFAULT-VALOIS	Analyse du médicament
Carole RONZANI	Toxicologie
Emilie SICK	Pharmacologie
Yaouba SOUAIBOU	Pharmacognosie
Maria-Vittoria SPANEDDA	Chimie thérapeutique
Jérôme TERRAND	Physiopathologie
Nassera TOUNSI	Chimie physique
Aurélie URBAIN	Pharmacognosie
Bruno VAN OVERLOOP	Physiologie
Maria ZENIOU	Chimiogénomique

Professeurs-praticiens hospitaliers

Julien GODET	Biostatistiques - science des données
Jean-Marc LESSINGER	Biochimie
Bruno MICHEL	Pharm. clinique santé publique
Pauline SOULAS-SPRAUEL	Immunologie
Geneviève UBEAUD-SÉQUIER	Pharmacocinétique

Maîtres de conférences - praticiens hospitaliers

Julie BRUNET	Parasitologie
Nelly ÉTIENNE-SELLOUM	Pharmacologie- pharm. clinique

Assistant hospitalier universitaire

Damien REITA	Biochimie
--------------	-----------

SERMENT DE GALIEN

JE JURE,

en présence des Maîtres de la Faculté,
des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens
et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit
dans les préceptes de mon art et de
leur témoigner ma reconnaissance en
restant fidèle à leur enseignement ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique,
ma profession avec conscience et de respecter non
seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles
de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne dévoiler à personne les secrets
qui m'auront été confiés et dont j'aurai eu
connaissance dans la pratique de mon art.

Si j'observe scrupuleusement ce serment,
que je sois moi-même honoré
et estimé de mes confrères
et de mes patients.



Conseil régional de l'Ordre des pharmaciens d'officine
GRAND-EST



Dédicaces et remerciements

Je souhaiterais débuter ces remerciements en adressant ces quelques mots à mon directeur de thèse, Monsieur Terrand.

Un immense merci pour votre écoute attentive, votre disponibilité et la qualité de vos conseils tout au long de ce travail. Vous avez toujours été bienveillant et pédagogue, qualités qui ont fait de vos enseignements un réel plaisir à suivre. J'espère de tout cœur avoir su appliquer vos conseils et que ce travail sera à la hauteur de la confiance que vous m'avez accordée.

Je tiens à remercier chaleureusement les membres de mon jury. Monsieur Godet, malgré votre charge de travail importante, vous avez immédiatement accepté de participer à cette étape finale de mon parcours. Merci pour votre temps, pour votre bonne humeur permanente en classe, et pour votre présence en ce jour si spécial.

Madame Siham Merzak, je te remercie d'avoir accepté de libérer ton temps pour assister à ma soutenance. Merci pour ton extrême bienveillance, ta gentillesse, et pour exercer notre si beau métier de Pharmacien avec autant de brillance et d'empathie.

Merci à vous tous pour votre soutien et votre engagement.

À mes amies fidèles Aida, Claire, Marie, vous qui avez suivi de près mon parcours, comment vous remercier pour vos mots, votre présence et vos encouragements. Chacune d'entre vous a une place très particulière dans mon cœur et dans ma vie. Sachez que je suis fière de vous, je suis admirative face aux femmes accomplies, travailleuses et engagées que vous êtes. Je vous aime.

À ma famille, Teta, Ghada, Roula, merci chaque jour pour votre soutien, votre confiance, votre accueil et pour cette relation si particulière et précieuse que nous avons. Mes deuxièmes mamans, je vous aime plus que tout.

À mes sœurs, mes neveux et nièces - les amours de ma vie.

Vous êtes ce que j'ai de plus précieux. Merci d'être là chaque jour et de l'avoir toujours été. Merci d'être vous, tout simplement. Vos paroles, votre soutien et la fierté dans vos yeux à chaque étape franchie ont toujours été, et resteront, l'un des moteurs les plus puissants de mon parcours. Je vous aime.

À toi Samy, mon mari. Simplement merci. Merci d'avoir toujours été celui que tu es. Tu es l'homme le plus merveilleux, serviable, amoureux. Merci pour ton soutien tous les jours, merci pour tes paroles

percutantes et motivantes, si aujourd’hui est un accomplissement, chaque jour passé ensemble est une bénédiction. Sans toi rien n’est possible. Tu t’es toujours dévoué pour les autres, et tu as sacrifié énormément pour moi. Aujourd’hui c’est fini, je veux que tu penses à toi et à ta réussite, sois heureux, tu le mérites !

À toi mon bébé d’amour Lior-Reine, que tu portes bien ton nom ! L’amour de ma vie, que serait la vie sans toi, sans ton sourire, sans ta voix, sans ta présence. Tu as tout bouleversé dans ma vie et qu’est-ce que j’en suis heureuse. Maman sera toujours là, à tes côtés. Maman sera toujours fière de ce que tu choisiras de faire ou d’être. Alors va et souris mon enfant car même si ce n’est pas la fête chaque jour, n’oublie pas que chaque jour se fête.

À ta mémoire maman, cette thèse t'est dédiée.

À toi, que la maladie n'a pas épargnée,

À toi, que les traitements n'ont pas soignée,

À toi, que les rires ont abandonnée, que la joie a quittée, que la vie a laissée,

Mais,

À toi que l'amour n'abandonnera jamais,

À toi que ton enfant n'oubliera jamais,

À toi dont le nom résonnera pour toujours.

Je suis sur le point d'être diplômée et je garde avec moi toutes ces années. Tu dois être fière. J'aurais aimé te remercier mille fois pour les sacrifices que tu as faits, pour la fatigue que tu as accumulée, pour l'énergie que tu as dépensée. J'espère en avoir fait bon usage.

Aujourd'hui, rien n'est plus évident que de te dédier ce sujet.

En devenant Docteur, je prête serment de mon engagement pour la santé et pour les autres. Et tu resteras pour toujours le symbole de cet engagement qui m'anime depuis toujours.

Je t'aime maman.

REINE MOUAKAR

08.12.1962 – 15.09.2021



Table des matières

LISTE DES ABREVIATIONS	6
LISTE DES FIGURES ET TABLEAUX	7
I. INTRODUCTION.....	9
1. PRESENTATION DU SUJET	9
A. <i>Contexte général et importance de la problématique</i>	9
B. <i>Aperçu rapide des termes clés :</i>	12
II. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DE L'ESTOMAC	13
1. ANATOMIE DESCRIPTIVE DE L'ESTOMAC :.....	13
A. <i>Définition, forme et dimensions :</i>	13
B. <i>Localisation :</i>	13
C. <i>Configuration externe :</i>	14
D. <i>Configuration interne :</i>	15
E. <i>Vascularisation</i>	16
F. <i>Innervation</i>	18
G. <i>Histologie de la muqueuse de l'estomac :</i>	18
H. <i>Rôle physiologique de l'estomac</i>	21
III. HELICOBACTER PYLORI.....	22
1. CONTEXTE HISTORIQUE ET MEDICAL DE H.PYLORI.....	22
2. ÉPIDEMIOLOGIE DE H. PYLORI.....	23
3. PATHOGENICITE DE H. PYLORI ET SYMPTOMES.....	23
4. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT	28
IV. TUMEURS CANCEREUSES DE L'ESTOMAC	31
1. TYPES DE TUMEURS ET CLASSIFICATION.....	31
2. ADENOCARCINOME	34
3. PRONOSTIC.....	38
V. DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT.....	39
1. DIAGNOSTIC DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE	39
2. TRAITEMENT DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE	41
VI. ROLE DU PHARMACIEN	49
VII. CONCLUSION.....	50
BIBLIOGRAPHIE	53

Liste des abréviations

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

INCa : Institut National du Cancer

Hp : *Helicobacter pylori*

CSS : Canadian Cancer Society

HAS : Haute Autorité de Santé

HCl : Acide Chlorhydrique

Cellule G : Cellule endocrine à Gastrine

Cellule D : Cellule endocrine à Somatostatine

ECL : EnteroChromaffin Like (cellule endocrine à histamine)

VacA: Vacuolating cytotoxin A

CagA: Cytotoxin associated gene A

LPS : Liposaccharide

PRR : Récepteurs critiques de Reconnaissance des Motifs

TLRs : Récepteurs de Type Toll

PAMPs : Motifs Moléculaires Associés aux Pathogènes

MALT : Mucosa-Associated Lymphoid Tissue

GIST : Tumeur Stromale Gastro-Intestinale

TN : Tumeur Neuroendocrine

IL : Interleukine

TNF- α : Facteur de nécrose tumorale alpha

NK : Cellules Natural Killer

HER2: Human Epidermal growth factor Receptor 2

NFS: Numération Formule Sanguine

ACE: Antigène carcinoembryonnaire

CA 19-9 : Antigène carbohydrate 19-9

SNFGE : Société Nationale Française de Gastro-Entérologie

MO : Microscope Optique

CoPath : Collège des Pathologistes

Podips : Pôle des Maladies Digestives Antony Paris Sud

TDM: Tomodensitométrie

INR: International Normalized Ratio

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

IPP : Inhibiteur de la Pompe à Protons

NVCI : Nausées et Vomissements Chimio Induits

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Carte mondiale de l'incidence du cancer gastrique standardisée selon l'âge (pour 100 000 habitants)

Source: Global Cancer Observatory, GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer (IARC)

Figure 2 : Configuration externe de l'estomac (vue anatomique)

Source : Société canadienne du cancer, révision novembre 2019

Figure 3 : Schéma de la structure de la paroi de l'estomac.

Source: Kenhub, "Structure of the stomach wall"

Figure 4 : Schéma de la vascularisation artérielle de l'estomac.

Source : Centre Oncle Paul, "Vascularisation artérielle de l'estomac"

Figure 5 : Schéma du drainage veineux de l'estomac.

Source : Centre Oncle Paul, "Drainage veineux de l'estomac"

Figure 6 : Schéma des différentes couches de la paroi gastrique.

Source: Benjamin Cummings, "Structure of the stomach wall", Addison Wesley Longman Inc., 2001

Figure 7 : Histologie de la muqueuse de l'estomac

Source : Collège Français des Pathologistes (CoPath), « Prérequis : histologie de la paroi gastrique », Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF), mise à jour le 31 mai 2014

Figure 8 : Représentation schématique de *Helicobacter pylori* et de sa structure

Figure 9 : Schéma explicatif de la pathogénicité de *Helicobacter pylori*

Source : Ferrand, J., et al. (2009)

Figure 10 : Tableau de la classification TNM des cancers gastriques (AJCC 2002)

Source : Revue Médicale Suisse, « Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire », 5 août 2009

Figure 11 : Cascade des anomalies histologiques gastriques et risque individuel en %

*Source : Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie (FMC-HGE), « *Helicobacter pylori* : diagnostic, indications et modalités d'éradication », publié le 8 juillet 2022*

Figure 12 : Coupes histologiques de l'évolution d'une muqueuse normale (a) vers une gastrite avec infiltrat de cellules inflammatoires (b), métaplasie (c), dysplasie de bas grade (d) et un adénocarcinome gastrique moyennement différencié (flèches)(e).

Figures 13–14 : Schémas de gastrectomie

Schéma d'une gastrectomie partielle (16) et d'une gastrectomie totale (17).

Source : Podips, « Chirurgie de l'estomac : Gastrectomie »

Figure 15 : Cibles cellulaires et mécanismes d'action des anti-cancéreux

Source : Collège National de Pharmacologie Médicale, « Anticancéreux : Les points essentiels »

I. Introduction

1. Présentation du sujet

A. Contexte général et importance de la problématique

Le terme cancer existe depuis plus de 2500 ans et tire son origine du latin qui signifie « crabe ». Hippocrate fut l'un des premiers à évoquer ce terme en comparant la forme arrondie entourée de rayons de la tumeur aux pâtes d'un crustacé. Plus tard, c'est Galien, considéré comme l'un des pères de la Pharmacie, qui reprendra cette comparaison [1].

Le cancer n'est pas une maladie unique et homogène, ce qui rend sa compréhension et son traitement très complexes. Pour clarifier le concept de cancer abordé dans cette thèse, il est primordial de se référer aux définitions données par des institutions reconnues telles que l'Organisation Mondiale de la Santé et l'Institut National du Cancer.

Le cancer est défini comme une « Maladie provoquée par la transformation de cellules qui deviennent anormales et prolifèrent de façon excessive formant une masse qu'on appelle tumeur maligne » par l'INCa [2], ou encore comme un « Vaste groupe de maladies qui peuvent apparaître dans presque tous les organes ou tissus du corps, lorsque des cellules anormales se développent de manière incontrôlée et se répandent au-delà de leurs limites habituelles pour envahir des régions voisines du corps et/ou se propager à d'autres organes » par l'OMS [3].

La prévalence du cancer ne cesse d'augmenter dans de nombreuses régions du monde [3,4]. Cela s'explique par différents phénomènes comme l'augmentation de l'espérance de vie [5] et le vieillissement de la population [6], les changements de mode de vie [7], les facteurs environnementaux ainsi que l'amélioration des méthodes de diagnostic [8]. C'est une maladie qui représente l'une des principales causes de morbidité et mortalité dans le monde. En 2022 près de 20 millions de nouveaux cas de cancer, et environ 9,7 millions de décès ont été recensés. Dans sa publication de février 2022, l'OMS a affirmé que le cancer est à l'origine d'un décès sur six [9].

Les projections indiqueraient 35 millions nouveaux cas d'ici 2050 soit une augmentation d'environ 77 % par rapport aux 20 millions de cas estimés en 2022 [9]. On estime qu'une personne sur cinq environ développera un cancer au cours de sa vie avec en moyenne un homme sur neuf et une femme sur douze qui en décèderont [9,10].

Il existe plus de deux cents types de cancers, touchant des organes et des tissus différents [10]. Chaque type de cancer a des caractéristiques biologiques spécifiques et réagit différemment aux traitements. L'influence des facteurs génétiques et environnementaux spécifiques comme [7,14] le tabagisme [11], l'alcoolisme [12], la pollution [13], l'exposition aux UV [14], l'alimentation [15], les infections telle que celle à *Helicobacter pylori*, sont également variables d'un type de cancer à un autre. Au sein d'un même type de cancer, la tumeur peut être composée de cellules ayant des caractéristiques et des comportements différents [16].

En effet, au sein d'un adénocarcinome de l'estomac par exemple, on peut observer des cellules ayant des niveaux de différenciation variés [17]. Certaines cellules présentent des caractéristiques et des fonctions bien définies, tandis que d'autres sont moins différenciées, avec des morphologies plus atypiques [18]. De plus, certaines cellules peuvent avoir des capacités métastatiques [27,28], c'est-à-dire qu'elles sont capables de se disséminer vers d'autres organes et de former des métastases, d'autres restent localisées à l'estomac ou à l'organe concerné.

Les cellules cancéreuses ont la capacité d'évoluer rapidement, de se multiplier, de muter [29,30] et de s'adapter aux traitements [21]. Ainsi certaines peuvent être résistantes aux thérapies tandis que d'autres peuvent y répondre favorablement. Cela oblige à ajuster en permanence les traitements ou à combiner plusieurs approches thérapeutiques. Les traitements existants sont nombreux (chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie, thérapies ciblées, immunothérapies) et la prise en charge du cancer s'améliore avec les nouvelles avancées technologiques et scientifiques. C'est un atout essentiel qui rend, cependant, la stratégie thérapeutique complexe et nécessite une personnalisation pour chaque patient ainsi que l'intervention d'une équipe médicale variée et complète [32,33,34].

Parmi ces différents types de cancer, l'adénocarcinome de l'estomac représente entre 90% et 95% des formes de cancer gastrique [23]. C'est une pathologie très préoccupante bien que trop peu mise en lumière selon moi. Il est l'un des cancers les plus répandus et parmi les plus mortels dans le monde. Selon l'OMS, il représente environ 970.000 nouveaux cas annuels et près de 2/3 des personnes diagnostiquées décèdent des suites de cette maladie [36,37].

Son incidence varie considérablement selon les pays ; elle est très élevée en Asie de l'Est, les taux d'incidence les plus élevés sont observés au Japon [25] et en Corée du Sud [26], dépassant souvent 30 cas pour 100 000 habitants [27]. En Amérique du Sud, les taux sont également parmi les plus élevés. Enfin pour l'Europe ce sont les pays d'Europe centrale et de l'Est, tels que la Hongrie, la Croatie, la Bosnie, qui affichent les taux les plus élevés, souvent voisinant les 10 cas pour 100 000 habitants.[28]

En France, environ 6500 nouveaux cas [29] de cancer de l'estomac sont diagnostiqués chaque année, ce qui le place au 13^{ème} rang des cancers les plus fréquents [30]. Dans les années 1980, l'incidence était de plus de 8 500 nouveaux cas annuels et a considérablement baissé au cours de ces dernières décennies. Cette baisse serait liée à un changement du comportement alimentaire et de la conservation des aliments ayant entraîné une baisse d'*Hp* [31].

L'adénocarcinome de l'estomac touche davantage les personnes âgées de plus de 50 ans (environ 90%) et de sexe masculin (environ 70% des cas sont des hommes) [39].

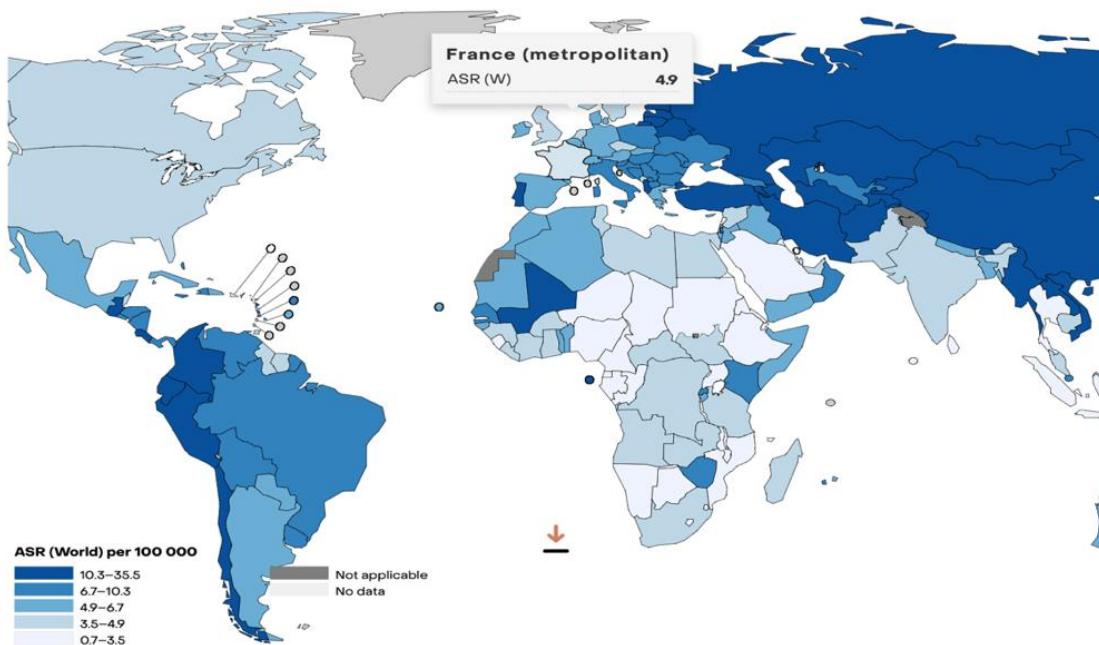


Figure 1 : Carte mondiale de l'incidence du cancer gastrique standardisé selon l'âge (pour 100 000 habitants)

Source: *Global Cancer Observatory, GLOBOCAN 2020, International Agency for Research on Cancer (IARC)* [28]

L'infection par *Hp* est une infection bactérienne très répandue, touchant environ la moitié de la population mondiale. Le lien épidémiologique et physiopathologique entre l'infection chronique à *Hp* et le développement de l'adénocarcinome gastrique est aujourd'hui solidement établi et l'OMS a classé *Hp* comme un carcinogène de groupe 1, responsable de 80% des cancers de l'estomac. L'éradication de la bactérie réduit significativement ce risque [32].

C'est donc une stratégie de prévention essentielle.

B. Aperçu rapide des termes clés

Définition d'*Helicobacter pylori* par l'HAS : « *Hp* est une bactérie fréquente qui infecte la paroi interne de l'estomac. Acquise principalement dans l'enfance, l'infection persiste toute la vie si elle n'est pas traitée. Cette infection entraîne une inflammation de l'estomac qui passe généralement inaperçue. Cependant, elle peut provoquer des troubles digestifs. Parfois, avec le temps, elle peut évoluer vers un ulcère, plaie plus ou moins profonde de la paroi de l'estomac ou du duodénum, ou plus rarement vers un cancer de l'estomac. » [33] On pense que cette bactérie est généralement transmise par voie orale, à travers la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, mais surtout par contact direct avec la salive, les vomissements ou les matières fécales d'une personne infectée [34]. Elle est responsable de plusieurs affections gastro-intestinales de gravité différente [34][35] et son diagnostic peut être réalisé par des tests non invasifs ou invasifs [36][37]. Le traitement quant à lui repose sur une combinaison d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons [38][36]. Le diagnostic rapide ainsi que l'éradication de la bactérie sont essentiels pour prévenir des complications graves.

Adénocarcinome : « Type de cancer qui se développe à partir des cellules d'une glande, de son revêtement ou d'une muqueuse » [39], INCa.

« Type de cancer qui prend naissance dans les cellules glandulaires formant le revêtement interne de certains organes. L'adénocarcinome est le type le plus courant de ces cancers : sein, poumon, œsophage, estomac, colorectal, pancréas, prostate et utérus »[34], CCS.

L'adénocarcinome de l'estomac peut être de plusieurs types : intestinal ou diffus, dans la grande majorité des cas ; mixte ; hépatoïde ou lymphoépithéial plus rarement. L'adénocarcinome intestinal est souvent bien différencié, et moins agressif que l'adénocarcinome diffus, peu ou indifférencié [17].

La détection précoce et la compréhension des facteurs de risque associés à cette maladie sont essentielles pour réduire la mortalité et améliorer la qualité de vie des patients. Parmi les facteurs de risque, l'infection à *Hp* est largement reconnue comme pouvant être à l'origine du développement de l'adénocarcinome gastrique.

II. Anatomie et physiologie de l'estomac

1. Anatomie descriptive de l'estomac :

A. Définition, forme et dimensions

L'estomac est un organe appartenant au système digestif, c'est un segment dilaté du tube digestif situé dans la partie supérieure de l'abdomen. Il est précédé par l'œsophage et se prolonge par le duodénum en prenant la forme d'un "J" majuscule.

-Longueur : 25 cm.

-Largeur : 12 cm.

-Épaisseur : 8 cm.

-Capacité : 1 à 1,5 l.

B. Localisation

L'estomac est un organe thoracoabdominal, c'est-à-dire situé à la frontière entre le thorax et l'abdomen. On le trouve principalement dans la partie haute de l'abdomen appelée étage sus-mésocolique, c'est-à-dire au-dessus du côlon transverse. Il se situe majoritairement dans l'hypocondre gauche, sous les côtes, et dans la région épigastrique, au centre du haut de l'abdomen [41].

Sa partie supérieure est en contact direct avec la coupole diaphragmatique gauche et avec l'œsophage abdominal. Sa face inférieure repose sur le mésocôlon transverse.

La face antérieure de l'estomac est en rapport avec le lobe gauche du foie, via un fin ligament péritonéal appelé le petit épiploon. Ce lien entre foie et estomac est important, notamment pour la vascularisation. La face postérieure, quant à elle, est en contact avec plusieurs structures profondes. On y retrouve notamment :

- Le pancréas
- La rate et ses vaisseaux
- La glande surrénale gauche et le rein gauche
- Le diaphragme

Les courbures de l'estomac jouent aussi un rôle important :

- La grande courbure, sur le bord gauche de l'estomac, est reliée à la rate (par le ligament gastro-splénique) et au côlon transverse (via le ligament gastro-colique)

- La petite courbure, sur le bord droit, est connectée au foie grâce au ligament gastro-hépatique.

Enfin, l'estomac n'est pas fixé de manière rigide : il reste mobile, ce qui lui permet de s'adapter aux mouvements digestifs. Il est suspendu et maintenu en place par plusieurs replis péritonéaux :

- Le grand épiploon, qui descend sur l'intestin grêle
- Le petit épiploon, entre l'estomac et le foie
- Le ligament gastro-splénique, vers la rate
- Le ligament gastro-phrénique, qui relie le fundus au diaphragme
- Le ligament gastro-colique, vers le côlon transverse

C. Configuration externe

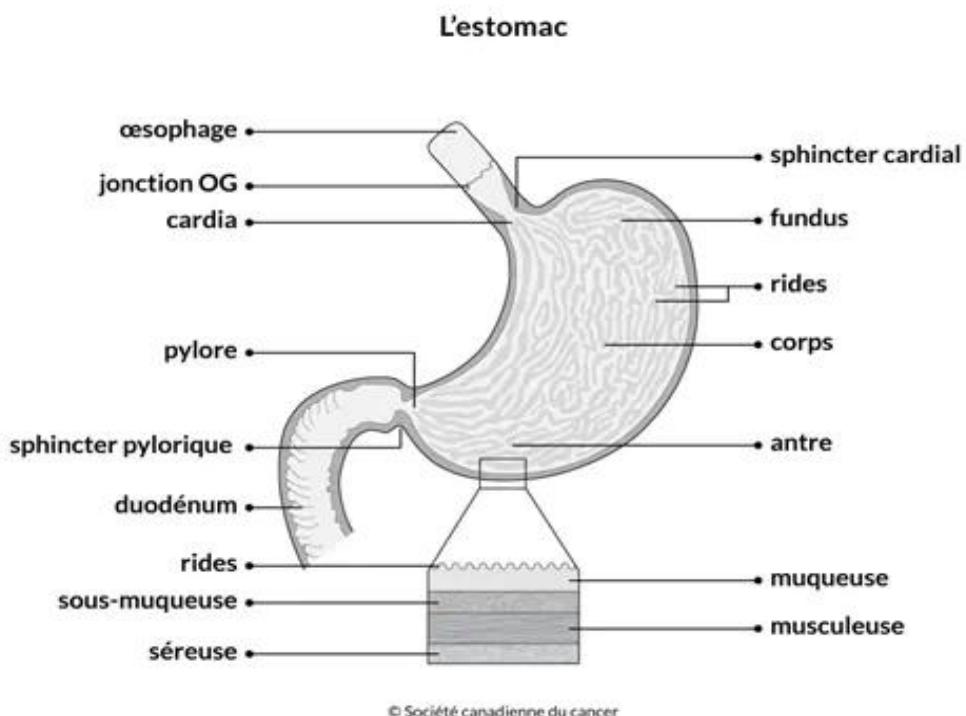


Figure 2 : Configuration externe de l'estomac (vue anatomique)

Source : Société canadienne du cancer, révision novembre 2019 [42]

Anatomiquement l'estomac se divise en 5 régions : le cardia, le fundus, le corps, l'antre et le pylore [42].

- Le cardia est situé à la jonction entre l'œsophage et l'estomac. A cette région l'œsophage s'abouche pour fermer le sphincter cardia, un mince anneau musculaire, qui empêche le reflux du liquide gastrique dans l'œsophage.

- Le fundus est la région supérieure bombée de l'estomac. Il est anatomiquement situé juste en dessous du diaphragme. Il sert de zone de stockage temporaire pour les aliments ingérés. Les cellules du fundus jouent un rôle important dans la sécrétion de la pepsine et de l'acide chlorhydrique nécessaires à la digestion.
- Le corps est la partie centrale et la plus grande de l'estomac impliquée dans la digestion mécanique et chimique des aliments.
- L'antre est la partie inférieure de l'estomac. Dans cette zone les aliments décomposés sont retenus jusqu'à leur passage dans l'intestin grêle.
- Enfin, le pylore est la région terminale de l'estomac, située à la jonction avec le duodénum. Il contient le sphincter pylorique, un anneau musculaire régulant l'évacuation du chyme de l'estomac vers le duodénum et contrôlant les flux digestifs en empêchant le reflux du contenu du duodénum vers l'estomac.

D. Configuration interne

L'estomac est parcouru par des plis longitudinaux. Au niveau du cardia, un repli muqueux appelé valvule de Gubaroff est présent.

L'estomac est constitué de quatre couches internes, de l'extérieur vers l'intérieur : la séreuse, la musculeuse, la sous-muqueuse et la muqueuse. [42][43].

- La séreuse correspond au péritoine viscéral qui recouvre l'estomac, à l'exception de sa face dorsale au niveau du cardia et du fundus.
- La musculeuse se compose de trois couches de muscles lisses :
 - Une superficielle longitudinale, avec des fibres parallèles à la courbure de l'estomac.
 - Une moyenne circulaire, qui forme le sphincter pylorique, responsable de la régulation de la vidange gastrique.
 - Enfin une couche oblique, la plus interne, dont les fibres naissent au niveau de l'incisure cardiale et s'étendent vers la grande courbure.
- La sous-muqueuse est une couche médiane,
- Tandis que la couche la plus profonde est la muqueuse.

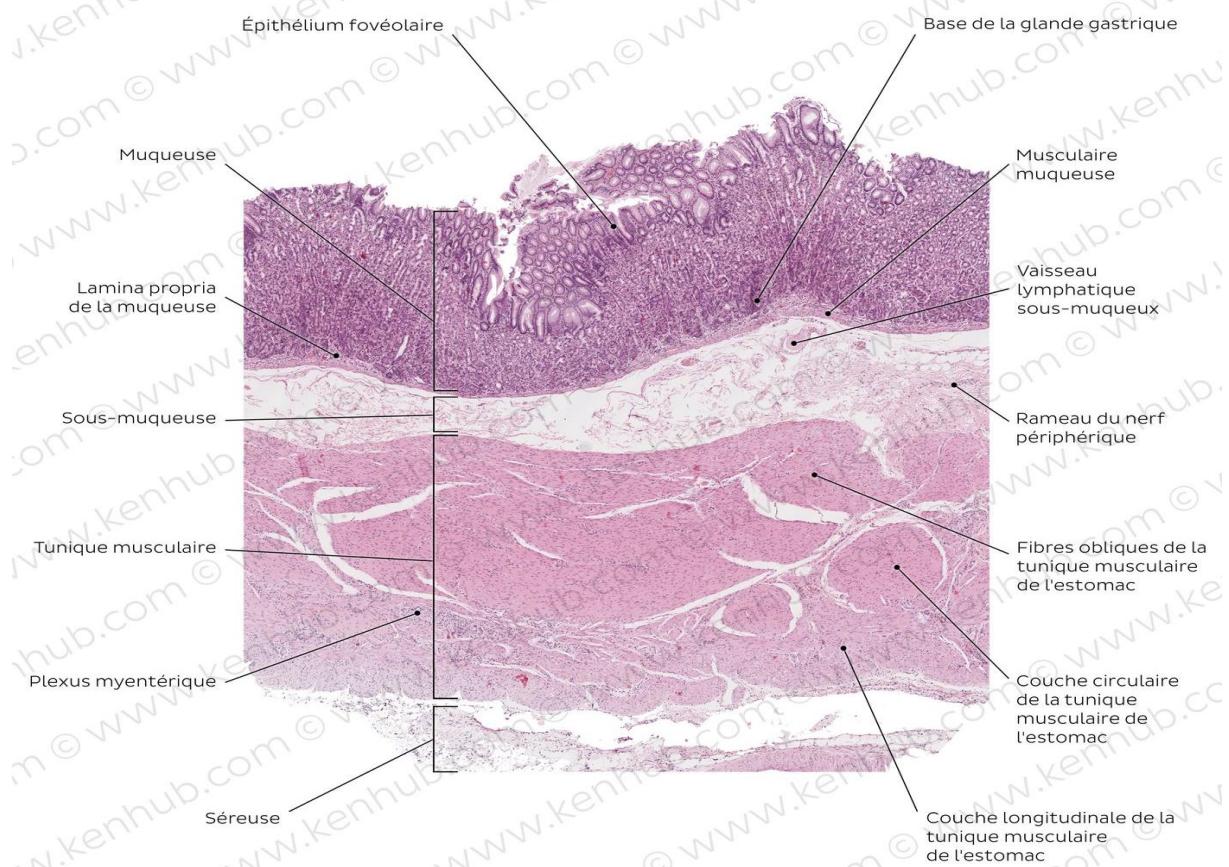


Figure 3 : Schéma de la structure de la paroi de l'estomac.

Source: Kenhub, “Structure of the stomach wall” [44]

E. Vascularisation

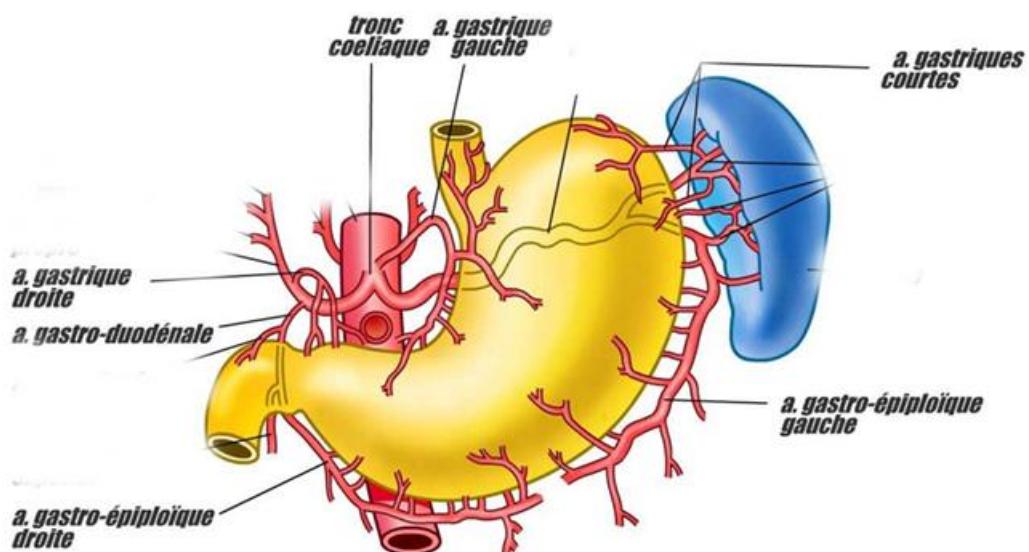


Figure 4 : Schéma de la vascularisation artérielle de l'estomac.

Source : Centre Oncle Paul, “Vascularisation artérielle de l'estomac”[45]

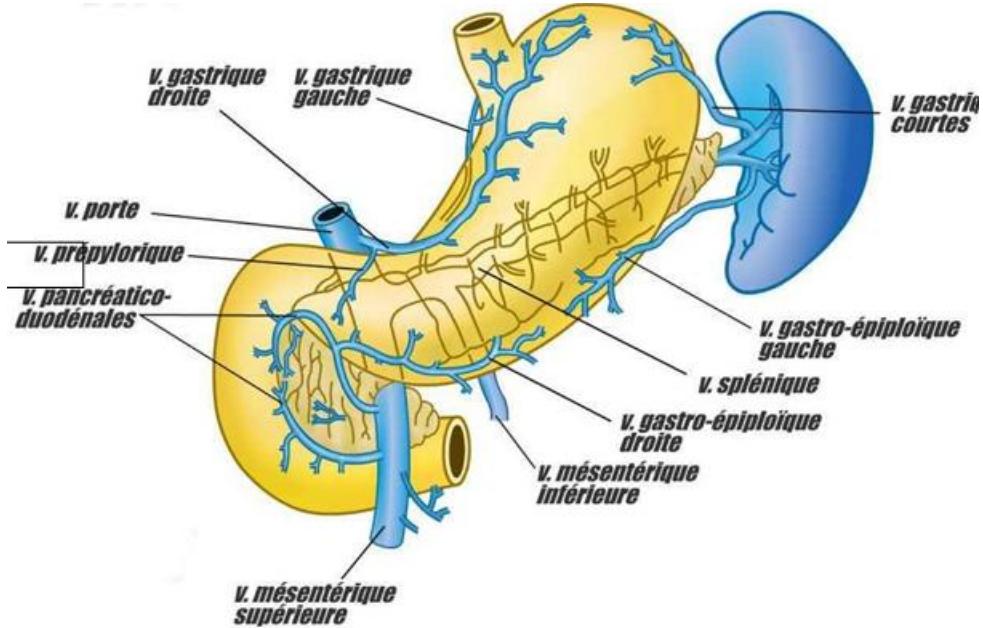


Figure 5 : Schéma du drainage veineux de l'estomac.

Source : Centre Oncle Paul, “Drainage veineux de l'estomac”[45]

La vascularisation artérielle de l'estomac provient de l'aorte abdominale est assurée par deux arcs principaux :

- La petite courbure : l'arcade artérielle de la petite courbure est formée par l'anastomose de l'artère gastrique droite, branche de l'artère hépatique commune et de l'artère gastrique gauche, branche du tronc cœliaque.
- La grande courbure est vascularisée par une arcade artérielle résultant de l'anastomose entre l'artère gastro-épipoïque droite, branche terminale de l'artère gastroduodénale, elle-même issue de l'artère hépatique commune ; et de l'artère gastro-épipoïque gauche, branche de l'artère splénique, qui provient du tronc cœliaque [46][47].

Les veines suivent le trajet des artères et se drainent principalement dans le système porte hépatique via trois axes veineux : la veine porte hépatique, la veine splénique et la veine mésentérique supérieure.

Les veines gastriques droite et gauche, drainent la partie supérieure de l'estomac.

Les veines gastro-épipoïques droite et gauche contribuent au drainage de la grande courbure de l'estomac.

Les veines spléniques jouent un rôle dans le drainage de la région postérieure de l'estomac.

Sur le plan lymphatique, l'estomac est entouré de vaisseaux lymphatiques qui drainent la lymphe vers des divers ganglions lymphatiques avant de rejoindre la circulation sanguine. Les ganglions pré-

gastriques sont situés le long des artères gastriques et gastro-épiploïques. Les ganglions du tronc cœliaque reçoivent la lymphe des parties supérieures de l'estomac et des structures adjacentes. Les ganglions lymphatiques spléniques drainent la région postérieure de l'estomac [48].

F. Innervation

L'innervation de l'estomac est assurée par le système nerveux autonome. Il contrôle les fonctions involontaires des organes telles que la respiration, la digestion, ou la régulation de la température corporelle. Le système nerveux autonome SNA se divise en deux sous-systèmes, sympathique et parasympathique.

Les nerfs vagues gauche et droit, issus du système parasympathique, innervent respectivement les parties antérieures et postérieures de l'estomac impliquées principalement dans la motilité gastrique et la sécrétion d'acide.

L'innervation sympathique provient du plexus cœliaque qui reçoit des fibres issues de la moelle épinière thoracique. Elles inhibent la sécrétion gastrique et réduisent la motilité. Elles sont également impliquées dans la vasoconstriction dans la paroi gastrique visant à réduire le flux sanguin vers l'estomac [49][50].

2. Histologie de la muqueuse de l'estomac

La muqueuse gastrique est organisée de la manière suivante :

- L'épithélium de surface
- Le chorion
- La musculaire muqueuse

L'épithélium de surface est une couche superficielle qui est en contact direct avec la lumière de l'estomac. Le tissu épithelial a un rôle protecteur essentiel, tapissant la cavité interne. Il sécrète du mucus pour protéger la paroi gastrique des sucs digestifs, principalement de l'acide chlorhydrique et de la pepsine, qui pourraient endommager ou digérer les tissus de l'estomac. Ce mucus forme une barrière qui prévient les lésions acides et aide à maintenir l'intégrité de la muqueuse gastrique. L'épithélium est le même dans tout l'estomac et s'agit d'un épithélium à pôle muqueux fermé. Il s'ouvre dans les multiples cryptes gastriques puis vers les glandes gastriques.

Le chorion ou lamina propria est un tissu conjonctif lâche riche en vaisseaux sanguins, en cellules immunitaires et en éléments inflammatoires tels que des plasmocytes, des fibroblastes, des

polynucléaires neutrophiles ou parfois des follicules lymphoïdes. Ces éléments jouent un rôle clé dans la défense immunitaire de l'estomac, aidant à combattre les infections tandis que la vascularisation assure un approvisionnement en nutriments et en oxygène. On retrouve également des fibres de collagène, essentielles au soutien des glandes gastriques et à la structure de l'estomac. Elles aident à maintenir l'intégrité des tissus sous-jacents. Ainsi il exerce une fonction de soutien, de transport et de défense.

Enfin cette organisation est limitée par la musculaire muqueuse composée d'un muscle lisse qui limite en profondeur la muqueuse de l'estomac et au-delà de laquelle se trouvent la sous-muqueuse et la musculaire externe. Elle est essentielle pour favoriser les contractions qui permettent l'expulsion des sécrétions glandulaires dans la lumière de l'estomac. Cette couche contribue à la digestion en favorisant la liaison entre l'aliment et les sucs gastriques et à favoriser l'absorption des nutriments. Elle joue également un rôle dans la défense de la muqueuse en stimulant la circulation sanguine locale et la réponse immunitaire.

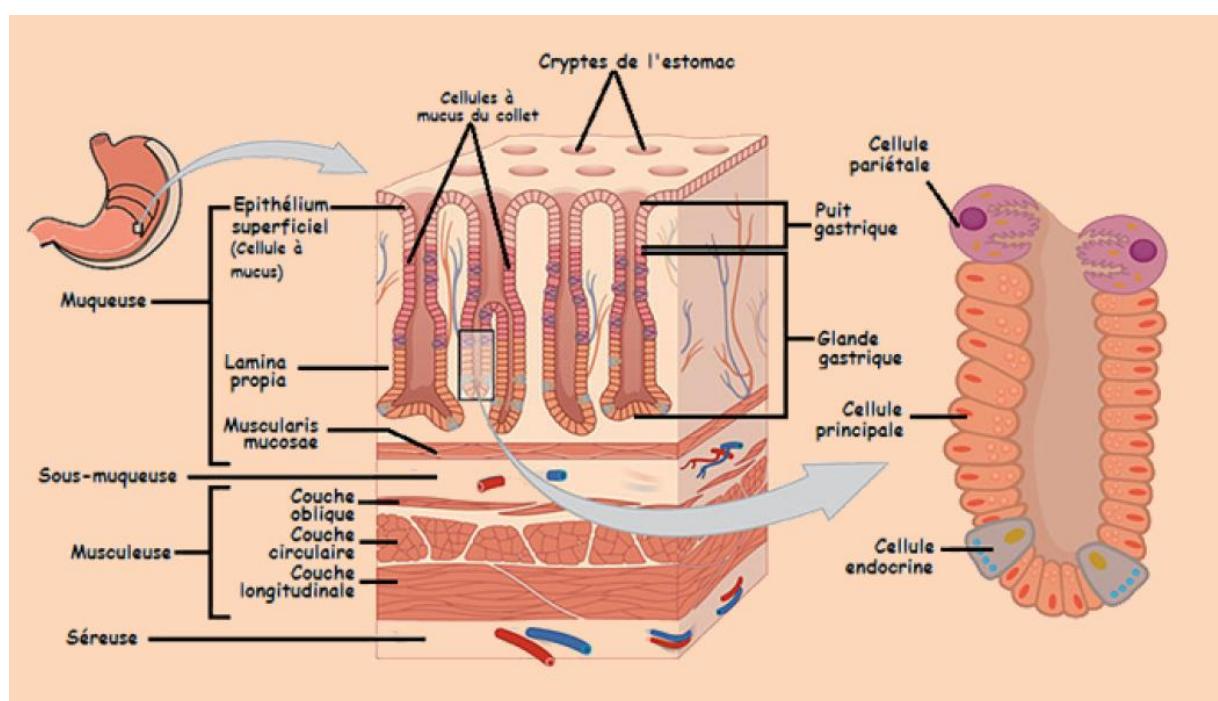


Figure 6 : Schéma des différentes couches de la paroi gastrique.

Source: Benjamin Cummings, "Structure of the stomach wall", Addison Wesley Longman Inc., 2001[51]

La muqueuse de l'estomac se divise en deux parties succinctes :

- La muqueuse fundique, qui se trouve dans la région de la grosse tubérosité et du corps de l'estomac

- La muqueuse antrale, qui est située au niveau de l'antre et du pylore

Les deux régions sont composées de plusieurs éléments similaires :

- Les cryptes
- Les glandes sécrétrices
- Le chorion

Les cryptes sont des invaginations de tissu épithéial.

Les glandes gastriques sont responsables de la production des différentes sécrétions nécessaires à la digestion. Elles s'ouvrent à la surface de la muqueuse via les cryptes, dans lesquelles les sécrétions sont libérées.

Chaque glande est structurée en trois parties : le col, le corps, et la partie terminale [52].

- Au niveau du col, on retrouve des cellules mucipares, comme celles des cryptes, mais avec une particularité : elles sont mitotiquement actives, jouant ainsi un rôle dans le renouvellement cellulaire.
- Dans le corps et le fond de la glande, on retrouve plusieurs types de cellules : des cellules mucipares, des cellules pariétales, des cellules principales, ainsi que des cellules endocrines.

Les glandes antrales sont principalement composées de cellules muco-sécrétantes et de cellules endocrines comme les cellules G (gastrine) et les cellules D (somatostatine) en proportions égales environ.

Dans la région fundique, la structure est différente : les glandes sont majoritaires occupant environ deux tiers de la muqueuse et sont riches en cellules sécrétrices :

- Les cellules pariétales sécrètent l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque (essentiel à l'absorption de la vitamine B12).
- Les cellules principales produisent le pepsinogène (précurseur de la pepsine) ainsi que la lipase gastrique.
- On retrouve aussi des cellules endocrines comme les cellules D et les cellules ECL (enterochromaffin-like), qui sécrètent de l'histamine, un médiateur essentiel dans la stimulation de la sécrétion acide.

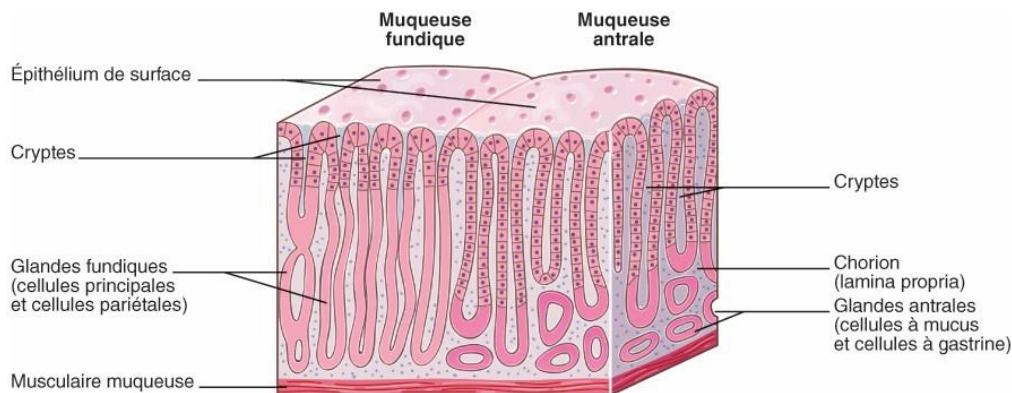


Figure 7 : Histologie de la muqueuse de l'estomac

Source : Collège Français des Pathologistes (CoPath), « Prérequis : histologie de la paroi gastrique », Université Médicale Virtuelle Francophone (UMVF), mise à jour le 31 mai 2014,[53]

Au microscope on remarque un contraste net entre : Les cellules mucipares au cytoplasme clair au niveau des cryptes, les cellules principales colorées en rose éosinophile et les cellules pariétales colorées en bleu basophile, dans la région des glandes fundiques [54].

3. Rôle physiologique de l'estomac

L'estomac est responsable de la sécrétion quotidienne de 2L de sucs gastriques [55].

La sécrétion gastrique est un processus régulé par une série de signaux nerveux, hormonaux, et chimiques. Ce mécanisme commence dès que l'individu perçoit le goût, l'odeur ou la vue des aliments. Ces stimuli activent le nerf vague, qui joue un rôle clé en stimulant directement les cellules pariétales de l'estomac pour produire de l'acide chlorhydrique (HCl). L'HCl crée un environnement acide qui favorise la motilité gastrique, régule la digestion et contribue à la protection contre les infections. En effet le pH de l'estomac doit être de 1.5 à 3.5 c'est une condition nécessaire pour éliminer les bactéries ingérées par les aliments et activer le pepsinogène, précurseur inactif de la pepsine. La pepsine est une enzyme digestive essentielle qui participe à la dégradation de protéines alimentaires en peptides, facilitant ainsi la digestion [56][57].

Parallèlement, les protéines alimentaires présentes dans le bol alimentaire stimulent les cellules G dans l'antre gastrique. Les cellules G libèrent alors une hormone appelée gastrine. La gastrine agit sur les cellules ECL de la paroi de l'estomac, qui produisent de l'histamine agissant comme un médiateur dans la régulation de la sécrétion acide en stimulant les cellules pariétales renforçant la production d'acide gastrique [56]. Ce processus est essentiel pour la digestion des protéines et l'activation des enzymes gastriques.

Pour éviter une surproduction d'acidité, les cellules D, situées en majorité dans l'antre gastrique, produisent de la somatostatine. Cette hormone inhibe l'activité des cellules G, limitant la production de gastrine, et des cellules pariétales, réduisant ainsi la sécrétion d'HCl. Elle joue un rôle important dans la régulation de la sécrétion gastrique en réduisant l'acidité gastrique et en participant au contrôle de la motilité [56].

Enfin d'autres éléments sont impliqués dans le rôle physiologique de l'estomac. La lipase gastrique est une enzyme sécrétée par les cellules principales fundiques et impliquée dans la digestion des lipides. Elle hydrolyse les triglycérides en acides gras et en monoglycérides. Le facteur intrinsèque sécrété quant à lui par les cellules pariétales des glandes fundiques est indispensable au bon maintien de l'absorption de la vitamine B₁₂ [58].

L'estomac joue donc un rôle physiologique essentiel dans la digestion des aliments. Il se charge de les décomposer mécaniquement par des contractions musculaires et de les mélanger avec des sucs gastriques pour faciliter la digestion chimique. De plus, il régule la vidange gastrique vers l'intestin grêle, contribuant ainsi à l'absorption des nutriments. Enfin, il participe à la protection contre les agents pathogènes grâce à son environnement acide et à la sécrétion de mucus qui joue un rôle protecteur.

III. *Helicobacter pylori*

1. Contexte historique et médical de *H.pylori*

La description d'*Hp* et son implication dans les troubles digestifs débutent dans les années 1980 avec Barry Marshall et Robin Warren qui ont identifié pour la première fois cette bactérie comme un facteur clé dans la formation des ulcères gastriques [59].

Warren, anatomopathologiste, avait observé que des bactéries incurvées colonisaient l'antre gastrique de nombreux patients souffrant de gastrites et d'ulcères. Il remarqua également une inflammation gastrique persistante associée à la présence de ces bactéries.

Marshall, jeune médecin stagiaire, réussit à cultiver une bactérie jusque-là inconnue qu'ils (Warren et Marshall) appellèrent *Hp*.

Leur recherche a démontré que cette bactérie était présente chez presque tous les patients souffrant de gastrite, d'ulcères gastriques ou duodénaux. Ils ont ensuite proposé que *Hp* soit impliqué dans l'étiologie de ces pathologies.

Cette découverte a radicalement changé le traitement des ulcères. En éradiquant la bactérie avec des traitements courts aux antibiotiques, associés à des inhibiteurs de la sécrétion acide à ils ont montré que les patients pouvaient guérir de ces pathologies.

En 2005, cette découverte leur a valu le Prix Nobel de Physiologie ou Médecine [59].

2. Épidémiologie de *Helicobacter pylori*

L'infection par *Hp* est largement répandue à travers le monde, avec une prévalence qui varie en fonction de la région géographique, de l'âge et des facteurs socioéconomiques. Dans les pays développés, comme le Canada et les États-Unis, la prévalence chez l'adulte est estimée entre 20 % et 35 %, tandis qu'elle atteint 50 % à 90 % dans les pays en développement [34]. Elle est élevée chez les personnes provenant des régions de forte endémie comme le Maghreb, l'Afrique ou encore l'Asie où elle peut atteindre 80 % de la population [60][32].

En France, environ 15 à 30 % de la population est infectée par *Hp*. Elle est peu fréquente chez les moins de 30 ans (moins d'une personne sur cinq) et plus répandue 50-60 ans (environ une personne sur deux). Ces chiffres ne reflètent totalement la réalité de l'infection, car le diagnostic n'est souvent pas réalisé chez les enfants et les jeunes adultes en l'absence de symptômes.

Parmi les personnes infectées on estime que 6 à 10% développeront un ulcère au cours de leur vie et que 1 % environ développera un adénocarcinome gastrique après une infection chronique [32].

3. Pathogénicité de *Helicobacter pylori* et symptômes

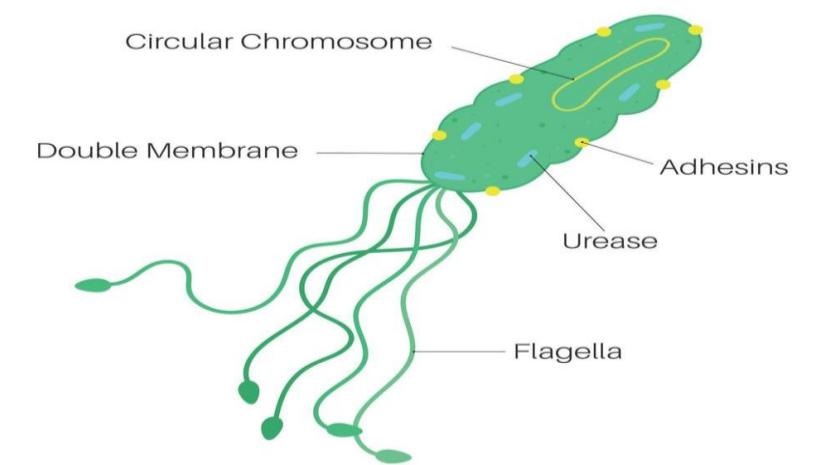


Figure 8 : Représentation schématique de *Helicobacter pylori* et de sa structure

➤ Pathogénicité d'*Hp* :

Hp est une bactérie Gram-négative qui mesure 3µm de long et qui a une forme hélicoïdale. Elle possède 2 à 6 flagelles qui lui permettent d'être très mobile et de se déplacer sur le mucus qui couvre la paroi de l'estomac [31].

L'agent pathogène entre dans l'organisme par l'une des voies d'exposition, puis met en place des mécanismes spécifiques pour franchir les barrières physiques de l'hôte. Il s'attache ensuite fermement aux tissus afin d'échapper aux défenses cellulaires. Pour cela, il utilise des molécules d'adhésion particulières appelées adhésines.

Dans le cas d'*Hp* deux adhésines majeures présents sur sa membrane externe jouent un rôle essentiel dans cette interaction. BabA (Blood group antigen-binding adhesin) interagit spécifiquement avec les antigènes de type Lewis b exprimés à la surface des cellules épithéliales gastriques. Cet antigène joue un rôle déterminant au début de l'infection, facilitant l'adhésion initiale de la bactérie. SabA (Sialic acid-binding adhesin) quant à lui, reconnaît les antigènes de Lewis sialylés qui apparaissent dans un second temps, lorsque la réaction d'inflammation devient chronique. La régulation de l'expression de ces adhésines permet à *Hp* d'adapter son profil d'adhésion en fonction de l'état de la muqueuse gastrique et de la réponse immunitaire de l'hôte [61].

L'infection de l'estomac par *Hp* peut se faire au niveau de l'antrum, du corps ou peut être mixte. Si l'inflammation est prédominante dans le corps gastrique, cela entraîne une hypochlorhydrie par diminution de la libération de l'histamine et une atrophie de la muqueuse. En cas de gastrite de localisation antrale, il y a une diminution de l'expression de la somatostatine et de la gastrine. Il en résulte une augmentation de la sécrétion acide entraînant une hyperacidité chronique. Ce type d'atteinte prédispose au développement d'ulcères gastriques et d'adénocarcinomes de l'estomac [36].

La survie d'*Hp* dans l'environnement acide de l'estomac est en partie due à sa capacité à produire de l'uréase. Cette enzyme qui est présente en grande quantité chez la bactérie agit sur l'urée contenu dans l'estomac. L'uréase catalyse la réaction de décomposition de l'urée en deux produits : l'ammoniac et le dioxyde de carbone. L'ammoniac est une base forte, il crée un microenvironnement moins acide, ce qui permet à la bactérie de survivre et de se multiplier dans le pH normalement hostile de l'estomac [62].

D'autres facteurs de virulence jouent un rôle important dans l'infection initiale ainsi que dans les lésions plus tardives. Le gène Vacuolating cytotoxin A présent chez *Hp* code pour une cytotoxine qualifiée de « multifonctionnelle » jouant un rôle central dans l'interaction entre *Hp* et son hôte [63].

L'effet le plus caractéristique de VacA est la vacuolisation cellulaire, c'est-à-dire l'accumulation de grandes vésicules intracellulaires. VacA forme des canaux dans les membranes de certains

compartiments internes comme les endosomes et les lysosomes. Ces canaux facilitent l'entrée des ions chlorure, ce qui entraîne une augmentation de leur concentration. Les bases faibles lipophiles diffusent alors dans ces vésicules, provoquant un gonflement osmotique et une altération du fonctionnement de la cellule [63]. Outre la vacuolisation, VacA exerce d'autres effets biologiques et notamment une modulation de la réponse immunitaire en inhibant l'activation des lymphocytes T. Cytotoxin associated gene A est également un gène présent chez certaines souches d'*Hp* son action est moins connue mais il a été démontré qu'il est un marqueur de virulence accrue [64].

Les pathogènes doivent échapper au SI ou neutraliser les mécanismes de défense de l'hôte pour l'infecter efficacement. Pour cela ils développent diverses stratégies :

- *Hp* a la capacité de modifier la structure de son lipopolysaccharide, une composante majeure de sa paroi cellulaire externe. Cette modification aboutit à un phénomène appelé mimétisme moléculaire [65]. Cela fonctionne en exprimant des antigènes de groupe sanguin de type Lewis qui sont des structures glucidiques naturellement présentes à la surface des cellules humaines, notamment celles de la muqueuse gastrique. En produisant un LPS qui ressemble à ces antigènes de l'hôte, *Hp* parvient à ressembler aux cellules de l'estomac. Ce mécanisme est efficace puisqu'il réduit la reconnaissance par le système immunitaire inné qui est la première ligne de défense face à une infection. Les récepteurs de reconnaissance de motifs comme les Toll-like Receptors, qui sont censés détecter les composants bactériens, sont moins efficaces pour reconnaître un LPS qui imite les structures de l'hôte. Ainsi cela entraîne une réponse inflammatoire moins importante, permettant à la bactérie de persister sans être éliminée. Si le corps produit des anticorps contre le LPS de *Hp* ces anticorps pourraient potentiellement réagir de manière croisée avec les propres tissus de l'hôte, on parle d'auto-immunité.
- *Hp* interfère également avec les voies de signalisation des cellules immunitaires, en inhibant l'activation des lymphocytes T et B et en modulant la production de cytokines [66][67]. Concernant les lymphocytes T, *Hp* influence leur différenciation et leur fonction. Elle favorise notamment le développement de cellules T régulatrices, qui suppriment les réponses immunitaires, et inhibe l'activation des cellules T effectrices chargées d'éliminer la bactérie. La réponse des lymphocytes B est également modulée. Les cellules B produisent des anticorps, mais *Hp* rend cette réponse inefficace.
- *Hp* altère l'équilibre des cytokines en induisant à la fois la production de cytokines immunsuppressives, l'IL-10, de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et l'IL-12 et le TNF- α [66][67].

- *Hp* peut inhiber sa propre ingestion par les cellules immunitaires. La phagocytose est un processus essentiel de l'immunité innée où les macrophages et les neutrophiles ingèrent et détruisent les agents pathogènes. Des études ont montré que la bactérie peut interférer avec les voies de signalisation des macrophages, réduisant ainsi leur capacité à l'internaliser [68][69]. De plus, contrairement à de nombreuses bactéries qui sont rapidement détruites dans le phagolysosome, *Hp* peut altérer la maturation du phagosome, empêchant sa fusion avec les lysosomes ou rendant l'environnement interne moins défavorable [69].

Il existe cependant un paradoxe dans la réponse immunitaire de l'hôte. Les dommages tissulaires peuvent être le résultat direct de l'action du pathogène ou indirecte de la réponse inflammatoire de l'hôte. En effet, cette réponse est très souvent inefficace pour éradiquer le pathogène, et contribue, par sa chronicité, à une altération de la fonction des cellules immunitaires, à une fibrose, et à des dommages tissulaires [70]. Ces dommages conduisent aux signes et symptômes de la maladie infectieuse.

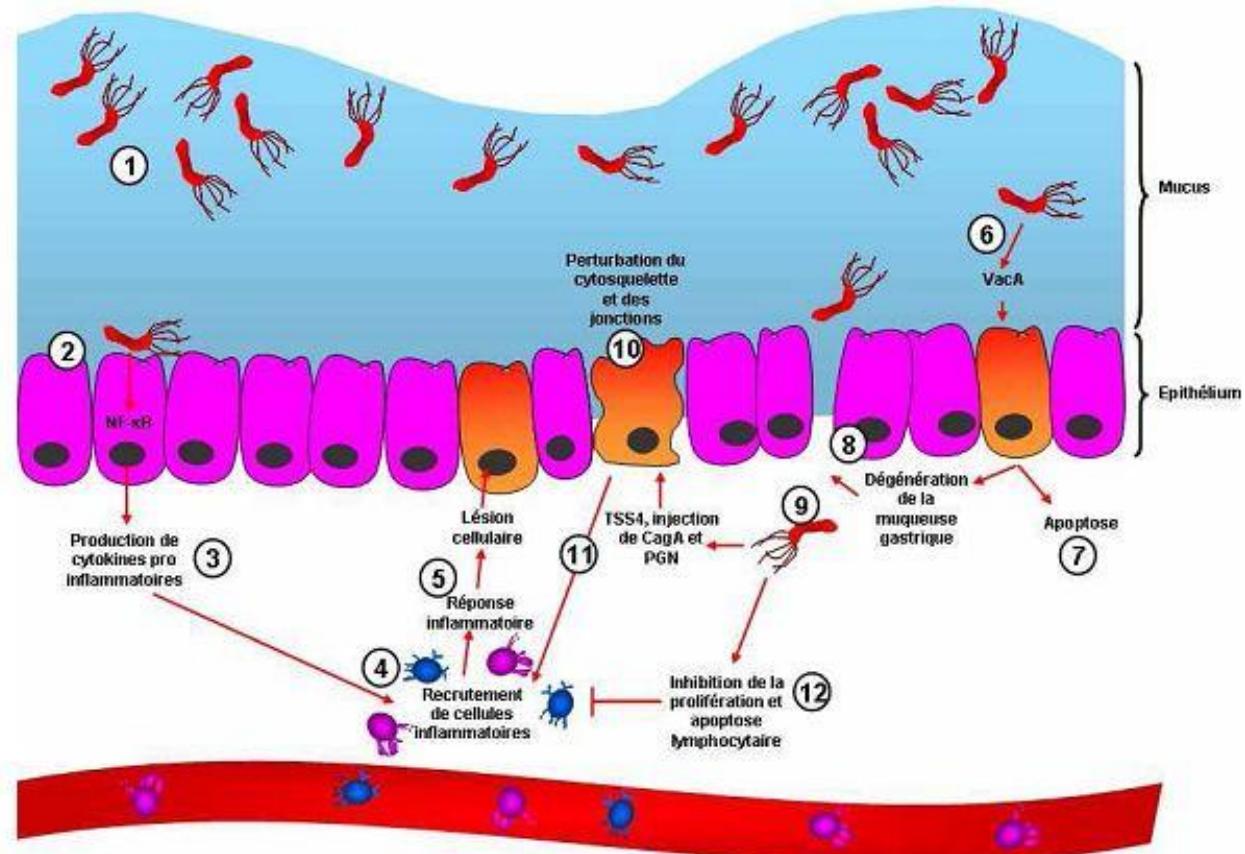


Figure 9 : Schéma explicatif de la pathogénicité de *Helicobacter pylori*

Source : Ferrand, J., et al. (2009)

➤ **Symptômes et manifestations cliniques :**

La majorité des personnes infectées ne présentent aucun de symptômes, elles sont dites asymptomatiques.

Certains sujets présentent tout de même des manifestations cliniques principalement gastro-intestinales liées à l'inflammation de l'estomac et au développement d'un ulcère : douleur, gène abdominale, ballonnements, gaz, nausées, vomissements, perte d'appétit, perte de poids, rôts fréquents ou hoquets, sensation de satiété.

D'autres complications plus graves, telles que la perforation de la paroi gastrique, l'hémorragie digestive ou l'obstruction, peuvent également découler d'une infection à *Hp*. Ces manifestations apparaissent généralement dans un second temps, lorsque l'infection a évolué vers un ulcère. Dans ce cas, du sang peut être retrouvé dans les selles, qui deviennent foncées ou goudronneuses, constituant des signes avant-coureurs d'un ulcère à *Hp* [71].

L'infection à *Hp* ne se limite pas aux pathologies digestives : elle est également impliquée dans plusieurs affections extradigestives. Selon certaines études épidémiologiques [72], d'essais, et in vitro, un rôle hypothétique de *Hp* a été établi avec :

- Des affections hématologiques :

Le lien le mieux établi concerne le purpura thrombopénique idiopathique (PTI). Des données existent aussi pour certaines anémies ferriprivées inexpliquées ainsi que pour l'urticaire chronique idiopathique.

- Des maladies cardiovasculaires :

Plusieurs études mettent en avant une association entre l'infection et l'athérosclérose, avec un rôle possible des souches CagA positives dans les accidents vasculaires cérébraux d'origine athéromateuse et de la cardiopathie ischémique, même si cette corrélation reste pour le moment assez faible.

- Des maladies neurologiques :

Des travaux récents indiqueraient un lien potentiel avec la maladie de Parkinson, en faveur d'une diminution de la sécrétion gastrique de ghréline, ce qui pourrait réduire la protection naturelle des neurones dopaminergiques et aggraver la perte neuronale.

4. Diagnostic et traitement

➤ **Diagnostic :**

Selon l'HAS les indications de recherche d'une infection à *Hp* sont nombreuses et sont les suivantes [37][33].

- Ulcère gastrique ou duodénal (antécédent d'ulcère ou ulcère actif, compliqué ou non).
- Avant prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou d'aspirine à faible dose en cas d'antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal.
- Dyspepsie chronique avec gastroscopie normale.
- Anémie ferriprive sans cause retrouvée ou résistante à un traitement oral par fer.
- Carence en vitamine B12 sans cause retrouvée.
- Facteurs de risque de cancer gastrique : Personne apparentée à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) ; patient ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs (HNPCC/Lynch) ; patient ayant eu une gastrectomie partielle ou un traitement endoscopique de lésions cancéreuses gastriques et patient avec lésions pré néoplasiques gastriques (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale, dysplasie).
- Lymphome gastrique du MALT.
- Patient devant avoir une intervention chirurgicale pour réduire le volume de l'estomac.
- Purpura thrombopénique immunologique de l'adulte.

Pour diagnostiquer une infection à *Hp* il existe plusieurs examens invasifs et non-invasifs :

- **Non-invasifs** : Test respiratoire à l'urée marquée (13C-urée), recherche d'antigènes d'*Hp* dans les selles (*HpSA*) et sérologie.

Le test respiratoire utilise de l'urée marquée au carbone 13 (13C), un isotope stable. Après ingestion d'une boisson contenant cette urée, si *Hp* est présent la bactérie dégrade l'urée et libère du CO₂ marqué détecté dans l'air expiré. Un échantillon d'air est collecté avant et 30 minutes après ingestion pour mesurer l'enrichissement en 13C. Si la valeur obtenue dépasse le seuil de 5%, alors le résultat est positif [73]. Le kit est prescrit par un médecin, souvent référencé sous le nom Helikit ou Helicobacter Test INFAI. Il est disponible en pharmacie et doit être retiré avec l'ordonnance. Le test lui-même s'effectue en laboratoire. Il est indiqué dans le diagnostic chez les patients de moins de 45 ans sans symptômes graves ou sans risque élevé de cancer gastrique et dans le contrôle d'éradication d'*Hp*. Ce test est fiable, sensible et spécifique mais n'est remboursé que pour le contrôle de l'éradication.

La recherche d'antigènes par des anticorps monoclonaux identifie une infection active avec une spécificité, une sensibilité et une fiabilité importante. Il est recommandé pour le diagnostic et le

contrôle de l'éradication, si le test respiratoire n'est pas réalisable. Il n'est pas préconisé en première intention à cause de la nécessité de recueillir et de manipuler des selles puis de conserver le prélèvement au frais jusqu'à son analyse. De plus en France, il n'est pas pris en charge par l'assurance maladie [74].

Enfin la sérologie est souvent indiquée pour la recherche de la bactérie avant traitement et est également hautement spécifique. En effet, contrairement aux deux autres tests non invasifs, la sérologie détecte des IgG, des anticorps pouvant persister des mois voire des années après l'éradication de la bactérie. L'objectif principal est d'éviter la gastroscopie à un patient *Hp* négatif. En cas de sérologie positive, la réalisation d'une gastroscopie est recommandée.

- **Invasif** : Gastroscopie

La gastroscopie est l'examen invasif le plus utilisé. Elle permet de réaliser des biopsies pour chercher la présence de la bactérie et repérer d'éventuelles lésions pré-néoplasiques. Cet examen confirme donc le diagnostic et permet également de tester la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques grâce à un antibiogramme.

➤ **Traitements** :

Les recommandations actuelles de prise en charge de l'infection divergent selon que l'on dispose ou non d'une étude de sensibilité aux antibiotiques. Le choix repose donc sur un traitement guidé par l'antibiogramme ou sur une stratégie dite probabiliste, c'est-à-dire une prescription d'antibiotique réalisée avant que la nature et la sensibilité du pathogène responsable de l'infection ne soient connus [38].

Les différentes familles d'antibiotiques et leur mécanisme d'action associé sont les suivantes :

- Bêta lactamine (Ex : amoxicilline) : Inhibition de la synthèse de la paroi bactérienne
- Quinolone (Ex : lévofloxacine) : Inhibition de la synthèse de l'ADN
- Macrolide (Ex : clarithromycine) : Inhibition de la synthèse protéique
- Nitro-imidazolés (Ex : Métronidazole) : Inhibition de la synthèse de l'ADN + déstructuration de l'ADN
- Tétracycline (Ex : Doxycycline) : Inhibition de la traduction

Traitement guidé :

Première intention (10 jours)

- Souche sensible à la clarithromycine : IPP + amoxicilline (beta lactamine) + clarithromycine (macrolide)
- Souche résistante à la clarithromycine :
 - IPP + amoxicilline + lévofloxacine (fluoroquinolone) (si souche sensible)
 - Sinon : quadrithérapie *avec bismuth* = oméprazole + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole (nitroimidazole)

Traitements probabilistes :

Première ligne

- Quadrithérapie concomitante (14 jours)
IPP + amoxicilline + clarithromycine + métronidazole.
- Quadrithérapie avec bismuth (10 jours)
IPP + sel de bismuth + tétracycline + métronidazole.

Deuxième ligne

- Après concomitante : proposer avec bismuth.
- Après avec bismuth : proposer concomitante.

Après 2 échecs

- Réalisation d'une gastroscopie avec biopsies + antibiogramme.
- Nouveau traitement guidé avec avis spécialisé.

Posologies usuelles (adulte, fonction rénale normale) :

- Amoxicilline : 1 g, matin et soir de préférence aux repas
- Clarithromycine : 500 mg, matin et soir de préférence aux repas
- Lévofloxacine : 500 mg, 1 fois/jour de préférence au repas
- Métronidazole : 500 mg, matin et soir de préférence aux repas (sans produits laitiers)
- PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg (sel de bismuth/tétracycline/métronidazole): 3 gélules, 4 fois/jour après repas et au coucher + oméprazole 20 mg matin et soir.
- IPP : de 1 à 2 doses/ jour (1 dose matin et soir 30 minutes avant le repas) : 2 doses favorisées dans l'infection à *Hp* pour maximiser l'efficacité du traitement : Ésoméprazole 20 mg ou Lansoprazole 30 mg ou Oméprazole 20 mg ou Pantoprazole 40 mg ou Rabéprazole 20 mg.

En France le traitement privilégié est : **PYLERA 140 mg/125 mg/125 mg gélule + Omeprazole.**

Limité à 10 jours pour réduire les risques de neurotoxicité liée au bismuth.

IV. Tumeurs cancéreuses de l'estomac

1. Types de tumeurs et classification

Différentes formes de tumeurs sont associées au cancer de l'estomac. Les lymphomes du tissu lymphoïde associé aux muqueuses, tumeurs stromales gastro-intestinales, les carcinomes adénosquameux, les tumeurs neuroendocrines ou encore les adénocarcinomes [17][75]. Les adénocarcinomes représentent 90-95% des cancers de l'estomac [23], les autres sont plus rares. Chacune de ces tumeurs présente des caractéristiques distinctes, incluant les données épidémiologiques, l'origine, les traitements et les techniques de diagnostic.

- Le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) sont des cancers qui se développent à partir des lymphocytes du système immunitaire [76]. MALT est un lymphome non hodgkinien à lymphocytes B qui se forme dans le tissu lymphatique du revêtement interne de l'estomac, il est extra ganglionnaire. Souvent associé à une infection à *Hp*, un traitement par antibiotiques peut suffire à éradiquer certains cas de MALT de bas grade [77].
- Les tumeurs stromales digestives (GIST) sont rares et représentent moins d'1% des tumeurs du tube digestif. Elles dérivent des cellules interstitielles de Cajal, cellules du tractus gastro intestinal, et présentent souvent une mutation de gènes (KIT ou PDGF-R alpha) [78]. Le traitement est principalement chirurgical avec ou sans adjuvants.
- Les cellules neuroendocrines présentes dans le tractus gastro-intestinal ont la capacité de recevoir des messages des cellules nerveuses et d'y répondre en fabriquant des hormones nécessaires à certaines fonctions de l'organisme. Des modifications peuvent les rendre anormales et entraîner la formation de TNE à l'origine parfois de carcinome neuroendocrinien [17][79]. Les déséquilibres hormonaux provoqués par la tumeur peuvent révéler sa présence et les traitements peuvent être multiples et dépendent de différents facteurs.
- L'adénocarcinome. Cf III.3

La classification des différents types de cancers gastriques repose sur une approche multifactorielle. Cela signifie que plusieurs facteurs sont pris en compte incluant la manifestation clinique, l'histopathologie et la localisation. Elle permet de mieux comprendre les caractéristiques spécifiques de chaque type de cancer et d'orienter les décisions thérapeutiques en conséquence.

On distingue :

- La classification de WHO/ OMS, qui suit une méthode histopathologique qui catégorise les tumeurs par type cellulaire y compris les adénocarcinomes, MALT, TNM & GIST ; par critères de diagnostiques permettant une identification claire des différentes tumeurs et enfin à l'aide d'une mise à jour continue intégrant les nouvelles connaissances et avancées dans le domaine [80].
- La classification par localisation, c'est-à-dire s'il s'agit d'un cancer gastrique proximal touchant la partie supérieure de l'estomac ou d'un cancer gastrique distal affectant la partie inférieure de l'estomac et plus fréquemment lié à des infections par *Hp* et des facteurs environnementaux.
- La classification ou stadification TNM (Tumeur, Nœuds, Métastases) est une méthode largement utilisée pour décrire l'étendu du cancer dont celui de l'estomac. Elle évalue la taille et l'extension de la tumeur dans la paroi gastrique, la propagation aux ganglions lymphatiques régionaux et les métastases dans d'autres parties du corps et regroupe les cancers en 4 stades [81].

Tumeur primaire (T)

Tis : Cancer in situ: tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria

TX : La tumeur primaire ne peut pas être analysée

T1 : Invasion par la tumeur de la lamina propria ou de la sous-muqueuse

T2 : Invasion par la tumeur de la musculaire propre

T3 : Invasion par la tumeur de la séreuse (péritoine viscéral) sans invasion des structures adjacentes

T4 : La tumeur envahit les structures adjacentes

Ganglions lymphatiques (N)

NX : Les ganglions lymphatiques ne peuvent pas être analysés

N0 : Aucune atteinte ganglionnaire

N1 : 1-6 ganglions métastatiques

N2 : 7-15 ganglions métastatiques

N3 : >15 ganglions métastatiques

Métastases distantes (M)

MX : Les métastases ne peuvent pas être analysés

M0 : Aucune métastase ganglionnaire

M1 : Métastases distantes

Figure 10 : Tableau de la classification TNM des cancers gastriques (AJCC 2002)

Source : Revue Médicale Suisse, « Cancer gastrique, une prise en charge multidisciplinaire », 5 août 2009

- La classification de Lauren proposée par le pathologiste canadien Dr. H. S. Lauren en 1965 est spécifique des adénocarcinomes. Elle les catégorise en types intestinal, diffus ou mixte selon leurs caractéristiques histologiques et morphologiques [75].
 - Type intestinal : Ce type est caractérisé par des cellules glandulaires bien différenciées c'est-à-dire avec une structure et une fonction encore proche du tissu sain. Il a tendance à se développer à partir de la muqueuse gastrique atrophique, souvent en lien avec une gastrite chronique et l'infection par *Hp*. Les cancers de type intestinal sont généralement plus fréquents et sont associés à des facteurs environnementaux, tels que le régime alimentaire et les habitudes de vie ou à des antécédents familiaux.
 - Type diffus : Il présente des cellules cancéreuses mal différenciées qui envahissent la muqueuse gastrique de manière diffuse sans former de masse tumorale distincte. Il est souvent associé à une moins bonne différenciation cellulaire c'est-à-dire que les cellules ont perdu leur capacité à se spécialiser et ne remplissent plus les fonctions normales des cellules d'origine. Elles se forment de manière indépendante sans lien avec une infection à *Hp*. Elles ont tendance à croître de manière anarchique, proliférer de manière incontrôlée et ont des formes et des tailles variables. Il a tendance à être plus agressif, souvent diagnostiqué à un stade plus avancé et moins réactif aux traitements.
- La classification histologique, ou grade, d'un cancer est une méthode basée sur l'apparence microscopique des cellules cancéreuses par rapport aux cellules saines. Pour le cancer de l'estomac, cette classification s'échelonne de 1 à 4 et prend en compte plusieurs critères :
 - La différenciation cellulaire
 - La taille et la forme des cellules
 - L'organisation cellulaire

Grade 1 (bas grade) : Cancer bien différencié avec des cellules cancéreuses similaires aux cellules normales, une croissance généralement lente et un risque de propagation plus faible.

Grade 2 (intermédiaire) : Cancer moyennement différencié avec des cellules tumorales présentent des différences un peu plus marquées et une organisation glandulaire partiellement altérée. Croissance plus rapide, risque métastatique intermédiaire.

Grades 3 et 4 (haut grade) : Cancer peu ou non différencié avec des cellules très différentes des cellules normales, une structure cellulaire désorganisée, une croissance souvent rapide et agressive et donc un risque plus important de dissémination.

Cette classification histologique permet d'estimer la vitesse de croissance potentielle du cancer, d'en évaluer le risque de propagation, d'établir un pronostic et d'orienter avec précision la stratégie thérapeutique [19][82].

2. Adénocarcinome

A. Définition

Cf I.B

Se développent à partir de la muqueuse de l'estomac. Ils peuvent apparaître n'importe où dans l'estomac. Lorsqu'ils se développent sur les deux tiers supérieurs de l'estomac au niveau du fundus ou du corps de l'estomac, on parle de tumeurs proximales et lorsqu'ils touchent le tiers inférieur de l'estomac, au niveau de l'antre et du pylore, on parle de tumeurs distales.

La tumeur peut également se propager et traverser les autres revêtements de l'estomac ; sous-muqueuse, musculeuse et séreuse. Plus rarement, elle peut atteindre les organes voisins comme le pancréas ou le foie : on parle d'extension locorégionale.

Enfin des cellules cancéreuses peuvent se détacher de la tumeur principale, migrer par les vaisseaux lymphatiques ou sanguins et envahir les ganglions lymphatiques régionaux, situés à proximité de l'estomac ou d'autres parties du corps. Ces cellules peuvent alors former de nouvelles tumeurs appelées métastases, notamment dans les poumons, les ovaires, les os ou le péritoine.

B. Facteurs de risques

Les principaux facteurs de risque de l'adénocarcinome gastrique incluent [30] :

- L'infection à *Hp*.
- Les facteurs environnementaux comme une consommation accrue d'alcool ainsi que le tabagisme tabac sont également des facteurs de risque bien établis, en raison de leur effet irritant et inflammatoire sur la muqueuse gastrique.
- Un régime alimentaire riche en nitrates favorise la formation de nitrites potentiellement cancérogènes. Ils sont particulièrement présents dans les viandes transformées comme la charcuterie. La consommation excessive de sel déséquilibre la muqueuse et peut être à l'origine d'inflammation chronique.

- Une alimentation déséquilibrée, pauvre en légumes et fruits expose l'organisme à un risque de cancer de l'estomac. Les fruits et légumes ont des propriétés antioxydantes avec un effet protecteur contre les cancers de l'estomac.
- L'âge est un facteur de risque commun à tous les cancers, il peut causer des lésions cellulaires et des modifications dans les tissus à l'origine de mutations ou de transformation cellulaire maligne.
- L'hérédité, les prédispositions génétiques et les antécédents familiaux constituent également des facteurs de risque. Certaines mutations génétiques influencent divers mécanismes biologiques liés à la croissance cellulaire, la réparation de l'ADN, l'adhésion cellulaire et la régulation de la signalisation cellulaire, ce qui peut entraîner une prédisposition au cancer gastrique. Enfin si plusieurs membres de la famille ont été touchés par un adénocarcinome de l'estomac, le risque d'en développer un est augmenté.

C. Pathogenèse : de *H.pylori* à l'adénocarcinome, la cascade de Correa

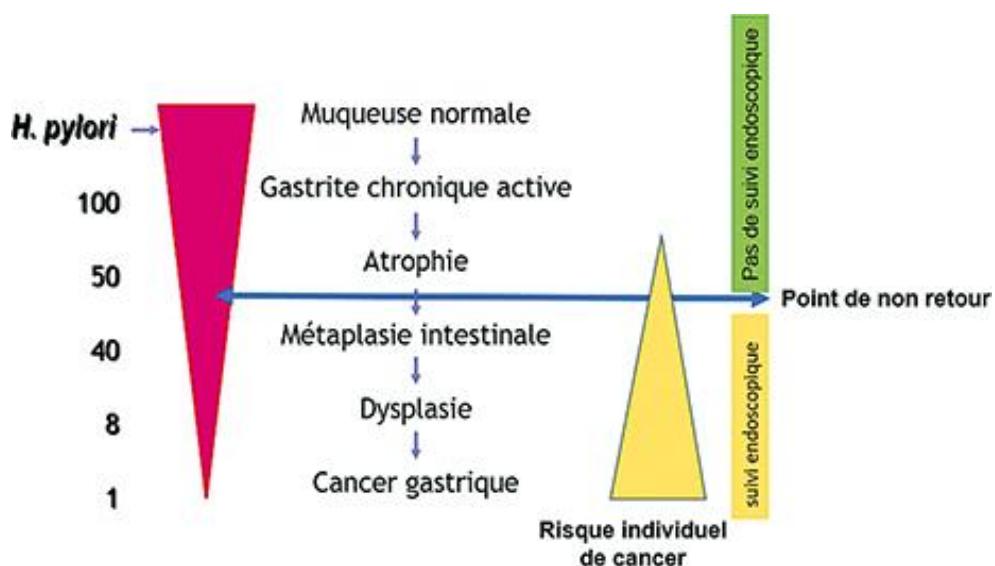


Figure 11 : Cascade des anomalies histologiques gastriques et risque individuel en %

Source : Association Française de Formation Médicale Continue en Hépato-Gastro-Entérologie (FMC-HGE), « *Helicobacter pylori* : diagnostic, indications et modalités d'éradication », publié le 8 juillet 2022

- Infection à *Hp*

L'infection commence lorsque la bactérie colonise la muqueuse gastrique, où elle survit et se multiplie dans des conditions acides, grâce à des mécanismes de défense spécifiques (Cf II) [31][83].

- Gastrite aigüe

L'inflammation aiguë, appelée gastrite aiguë, résulte de l'infection par *Hp*. Le pathogène est détecté, ce qui active les cellules infectées et déclenche une réponse immunitaire, accompagnée de la libération de cytokines pro-inflammatoires. Parmi ces cytokines, l'IL-6, et TNF- α jouent un rôle central dans cette réponse immunitaire et dans la persistance de l'inflammation [47]. Les cellules effectrices, telles que les neutrophiles, les macrophages et les cellules Natural Killer, sont ensuite recrutées sur le site de l'infection afin de tenter d'éliminer le pathogène.

➤ Gastrite chronique

L'inflammation devient alors chronique. Des cellules du système immunitaire telles que les lymphocytes, les macrophages et les cellules dendritiques participent à la réponse adaptative. Malgré les efforts pour éliminer le pathogène, l'inflammation persiste, endommageant la muqueuse gastrique et entraînant des modifications structurelles et fonctionnelles. De plus, les neutrophiles et les macrophages libèrent des protéases et des radicaux libres, qui provoquent des lésions aux tissus sains. L'inflammation peut affecter partiellement ou totalement l'estomac, selon les variations individuelles. Certains individus, dits hyper-sécrétateurs, produisent davantage de sucs gastriques, augmentant l'acidité de l'estomac, ce qui limite l'infection à la région distale et conduit à une atrophie localisée de l'antrum. En revanche, chez les individus hypo-sécrétateurs ou avec une sécrétion gastrique normale, l'infection a tendance à se propager vers le corps gastrique, affectant ainsi l'ensemble de l'estomac, ce qui entraîne une gastrite diffuse [46,48]. Dans ce cas, le risque de développer un adénocarcinome gastrique est accru.

➤ Atrophie gastrique

Dans certains cas cette surstimulation immunitaire va aboutir à une disparition progressive de la couche des glandes appelée atrophie gastrique [50]. Elle est la résultante d'une inflammation chronique prolongée et aboutit à la disparition des glandes profondes qui seront remplacées par une fibrose. La fibrose est un processus pathologique caractérisé par l'accumulation excessive de tissu conjonctif dans un organe ou un tissu. Une inflammation prolongée peut entraîner une activation des fibroblastes et se transformer en myofibroblastes pour produire des fibres de collagène. Cette accumulation excessive de fibres de collagène et d'autres composants de la matrice extracellulaire entraîne une rigidité et une perte de fonction de l'organe. Cette atrophie peut être légère, modérée ou sévère en fonction du nombre de glandes résiduelles.

L'interface entre atrophie gastrique et métaplasie intestinale constitue une étape précurseur clé dans le développement de la dysplasie et est appelé « point de non-retour ».

➤ Métaplasie intestinale

À la suite de cette atrophie gastrique une métaplasie intestinale distale peut survenir. Elle se manifeste par la transformation dans la région antrale de l'épithélium gastrique à cellules cubiques en épithélium intestinal à cellules caliciformes. Ces cellules normalement présentes dans l'épithélium de l'intestin grêle et du colon apparaissent dans l'estomac. Le cytoplasme est plus abondant et de volumineuses vacuoles de mucus sont présentes.

➤ Dysplasie

La dysplasie consiste en une altération cellulaire et architecturale de la muqueuse gastrique qui peuvent conduire à une transformation maligne. Elle est considérée comme une lésion pré-néoplasique [85].

Ces altérations se manifestent par :

- Une diminution des sécrétions de mucus,
- Un aspect basophile des cellules,
- Des noyaux hypertrophiés qui se chevauchent.

On distingue deux types de dysplasie : bas grade et haut grade.

- Dysplasie de bas grade : Les cellules anormales changent et grossissent à un rythme lent. Le risque que ce type de dysplasie se transforme en cancer est faible et cet état peut régresser et revenir à la normale.
- Dysplasie de haut grade : Les cellules anormales changent et grossissent à un rythme accéléré. Le risque que ce type de dysplasie se transforme en cancer est élevé.

➤ Adénocarcinome gastrique

Ces cellules altérées peuvent évoluer en adénocarcinome gastrique. Les cellules cancéreuses diffèrent des cellules normales, elle se divisent de façon désordonnée, sont immatures et n'ont pas de fonctions spécifiques. Elles évitent le système immunitaire, ignorent les signaux d'auto-apoptose et peuvent se propager à d'autres parties du corps par le sang ou le système lymphatique. Elles nécessitent un apport sanguin pour leur fournir l'oxygène et les éléments nutritifs dont elles ont besoin pour se développer et survivre et endommagent les tissus et les organes [44,50].

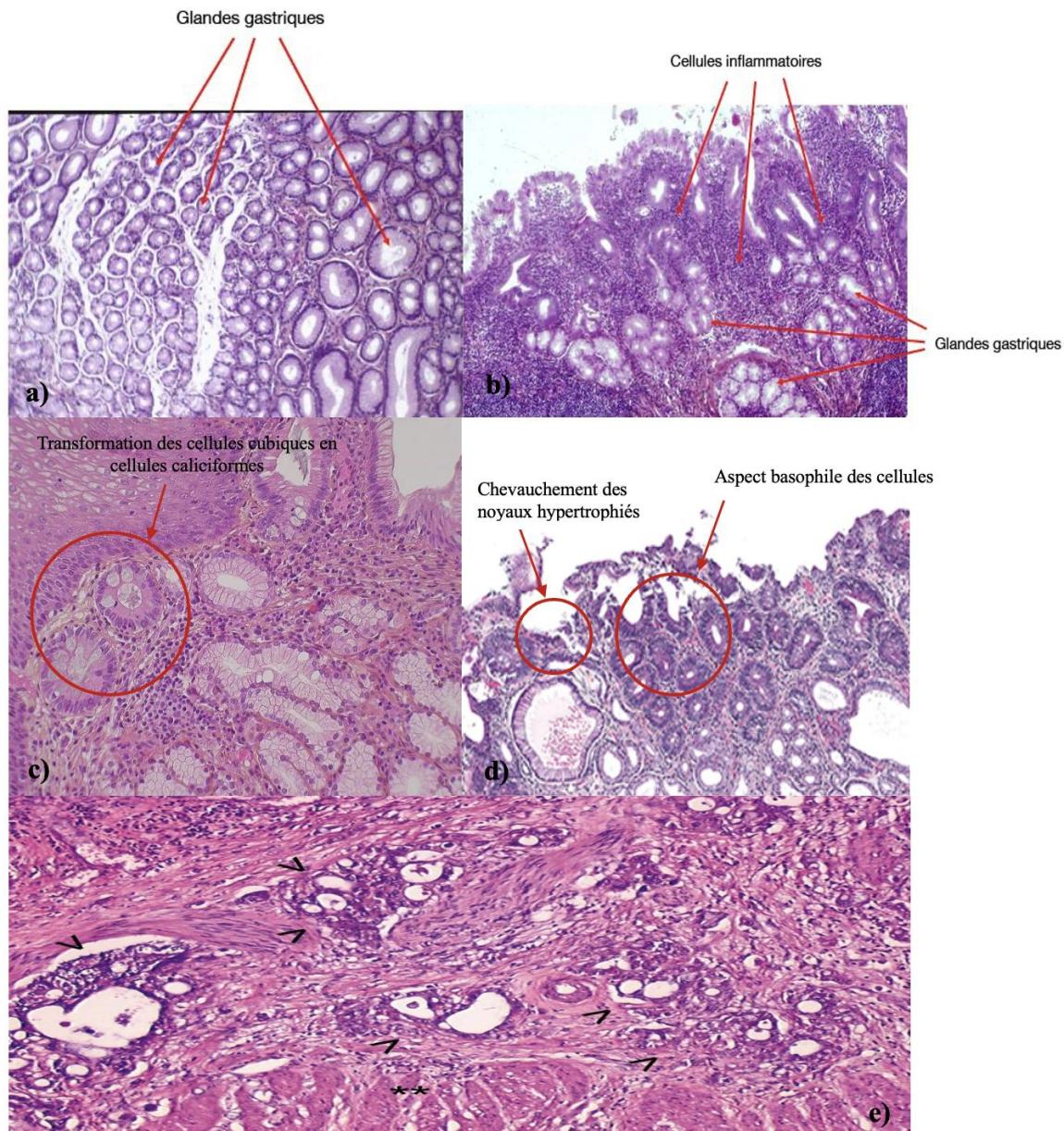


Figure 12 : Coupes histologiques de l'évolution d'une muqueuse normale (a) vers une gastrite avec infiltrat de cellules inflammatoires (b), métaplasie (c), dysplasie de bas grade (d) et un adénocarcinome gastrique moyennement différencié (flèches)(e).

Sources : [86]/[87]/[88]/[89]

3. Pronostic

C'est un cancer de pronostic intermédiaire dépendant du type de tumeur, de sa localisation ainsi que de son extension, et du stade d'avancement de la maladie au moment du diagnostic [90].

- Le stade du cancer de l'estomac est le facteur pronostique le plus important. Lorsque le cancer de l'estomac est détecté à un stade précoce, le pronostic est plus favorable. Une tumeur qui ne s'est pas étendue au-delà de la paroi de l'estomac engendre un meilleur pronostic qu'une

tumeur qui a traversé la paroi. Le nombre de ganglions lymphatiques auxquels le cancer s'est propagé affecte le pronostic. Si le cancer s'est propagé à 3 ganglions lymphatiques ou plus, le pronostic est moins favorable que s'il ne s'est pas propagé du tout aux ganglions ou s'il s'est propagé à seulement 1 ou 2 ganglions.

- Les tumeurs de la partie inférieure de l'estomac engendrent un meilleur pronostic que les tumeurs observées de la partie supérieure.
- Les cancers de l'estomac de bas grade qui sont bien différenciés ont tendance à engendrer un meilleur pronostic, car ils sont moins susceptibles de métastaser ou de récidiver que ceux de haut grade.
- Il existe une tyrosine kinase impliquée dans la régulation de la croissance, la différenciation et la survie des cellules qui peut être surexprimé en cas d'adénocarcinome de l'estomac. Le pronostic est plus sombre pour les personnes HER2 positif, car ce type de cancer est agressif et a tendance à croître rapidement.

V. Diagnostic et Traitement

1. Diagnostic de l'adénocarcinome gastrique

Le diagnostic de l'adénocarcinome de l'estomac repose sur plusieurs méthodes complémentaires pour confirmer la présence de la tumeur, en définir le type et évaluer son extension [91]. Le diagnostic précoce est souvent difficile mais crucial pour améliorer les chances de traitement curatif.

- Examen clinique

L'examen clinique constitue la première étape essentielle pour établir un diagnostic. Il commence par un entretien approfondi entre le professionnel de santé et le patient pour collecter les antécédents médicaux personnels et familiaux, les facteurs de risque, ainsi que les comorbidités. Cette entrevue permet l'identification des symptômes cependant les premiers signes comme la perte d'appétit, les nausées, la dyspepsie ou une perte de poids inexplicable sont souvent peu spécifiques. D'autres observations cliniques peuvent toutefois fournir des indications plus caractéristiques de la pathologie, telles que la présence d'une masse abdominale, des douleurs anormales, des gonflements ou des adénopathies. Par ailleurs, des signes comme une anémie ou une altération de l'état général, souvent visibles à travers une pâleur et une asthénie marquée, renforcent la suspicion de cancer [92].

- Gastroscopie

En cas de suspicion de cancer gastrique, une endoscopie digestive haute, ou gastroscopie, est réalisée pour confirmer le diagnostic. Cet examen est effectué à l'aide d'un endoscope, un tube flexible muni d'une caméra qui permet d'examiner directement l'intérieur de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum et de visualiser la présence d'une tumeur. Il est essentiel pour repérer des signes visibles d'inflammation ou de cancer tels une rougeur de la muqueuse, un épaissement ou un œdème, des lésions, des ulcérations, des saignements, des masses ou une forme anormale.

➤ Biopsies

Des biopsies sont souvent effectuées pendant l'intervention afin d'analyser au microscope les tissus et de confirmer ou infirmer la présence de cellules cancéreuses.

➤ Bilan biologique

Un bilan biologique est réalisé dont une numération formule sanguine, un ionogramme et un bilan hépatique [92].

- NFS (taux de globules rouges, blancs et des plaquettes)
- Ionogramme (dosage des ions ; principalement K+, Cl-)
- Bilan hépatique (taux de coagulation (INR, temps de Quick...) et dosage des enzymes et protéines : transaminases, gamma-GT, phosphatases alcalines, bilirubine).

Ce bilan pré-thérapeutique recherche toutes situations contre-indiquant certains traitements comme un état général trop précaire ou d'autre maladies manifestes. Il évalue la présence d'une anémie, des signes de déshydratation ou d'éventuelles métastases hépatiques.

➤ Autres tests

- Dosage des marqueurs tumoraux : ACE, CA19-9

L'antigène carcinoembryonnaire ACE est une protéine présente en faibles quantités dans le sang des adultes sains. Son taux sanguin peut augmenter significativement dans certains cancers, dont le cancer de l'estomac. Il en est de même pour le Carbohydrate Antigen 19-9. Leur dosage est principalement utilisé pour surveiller l'évolution de la maladie, évaluer l'efficacité du traitement et détecter une possible récidive après traitement. Toutefois, une élévation significative de ce marqueur n'est observée que chez environ 30 à 40 % des patients présentant une forme métastatique, ce qui limite leur utilisation. Enfin ils ne sont pas spécifiques : quantités augmentées dans d'autres types de cancers : colorectal, sein, poumon, pancréas, foie, ovaire ; dans certaines affections non cancéreuses tels un ulcère gastroduodénal, des polypes rectaux, des inflammations diverses ; ou encore chez certains fumeurs [92].

- Test respiratoire à l'urée
- En parallèle et préférentiellement après traitement antibiotique, on peut réaliser un test respiratoire à l'urée marquée au Carbone 13, basé sur la capacité de *Hp* (Cf III.4) à transformer l'urée en CO₂ qui sera expiré. S'il y a présence de CO₂ marqué dans l'air expiré, c'est que la bactérie est toujours présente dans l'organisme. Tomodensitométrie (TDM) / écho-endoscopie digestive (EUS)

Lorsqu'un cancer gastrique est identifié, un TDM ou une écho-endoscopie peuvent se révéler nécessaires pour évaluer l'extension de la tumeur à distance par la présence de métastases, la profondeur de l'invasion tumorale dans la paroi gastrique et évaluer l'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux. Ce type d'investigations est essentiel pour un pronostic précis et une stratégie thérapeutique adaptée.

VI. Traitements de l'adénocarcinome gastrique

L'équipe de soins élabore un plan de traitement au cas par cas. Ce plan est basé sur l'état de santé ; le stade du cancer ; la localisation de la tumeur dans l'estomac; le statut HER2; mais également dépendant de ce que le patient préfère ou décide.

Le choix des options thérapeutiques repose en grande partie sur le stade de la maladie, défini selon le système de classification TNM.

En cas de cancer gastrique diagnostiqué à un stade précoce, limité à la muqueuse de l'estomac, un traitement par endoscopie ou une chirurgie est généralement privilégié. Si le cancer s'étend à la sous-muqueuse ou à la muscleuse sans atteinte ganglionnaire ni métastases, la chirurgie devient le traitement de première intention. Dans ce cas, une chimiothérapie néoadjuvante et adjuvante peut également être envisagée.

Pour un stade localement avancé, où le cancer envahit la paroi de l'estomac et éventuellement les organes adjacents avec une atteinte ganglionnaire limitée à 1 ou plusieurs ganglions, la prise en charge repose sur une combinaison de chirurgie et de chimiothérapie. Une chimio-radiothérapie peut aussi être proposée dans certains cas. Des soins palliatifs peuvent être associés pour améliorer la qualité de vie des patients.

Enfin, à un stade avancé avec des métastases, le traitement repose principalement sur la chimiothérapie. Une chirurgie peut être envisagée avant ou après ce traitement en fonction de l'état

général du patient. Dans tous les cas, des soins de support sont mis en place pour soulager les symptômes et préserver le confort du patient [93][94].

➤ Chirurgie

La chirurgie curative est un traitement de première intention lorsqu'un cancer gastrique est localisé. Elle peut être partielle ou totale selon la localisation de la tumeur et l'extension de la maladie. La gastrectomie partielle peut être pratiquée lorsque la tumeur est située dans la partie inférieure de l'estomac au niveau de l'antre ou du pylore et lorsqu'elle n'est ni trop volumineuse, ni diffuse [95]. Environ 80% de l'estomac sera retiré en laissant en place un sac stomacal préservant un certain confort digestif. La gastrectomie totale est réalisée lorsque la tumeur est située au niveau du corps de l'estomac ou du cardia. L'intégralité de l'estomac est retirée et l'extrémité de l'œsophage est reliée à l'intestin grêle par une anastomose œso-jéjunale.

La chirurgie palliative de l'estomac peut également être envisagée pour agir sur certains symptômes du stade avancé de l'adénocarcinome ; les saignements, la douleur, l'incapacité à s'alimenter, une obstruction due au blocage de l'entrée ou du passage des aliments dans l'estomac par la tumeur, une perforation également fréquente et associée à la capacité de la tumeur de traverser la paroi de l'estomac et de créer une ouverture vers l'abdomen [95].

En cas de gastrectomie partielle ou totale, une marge de sécurité suffisante de tissu sain est prélevée permettant d'assurer le retrait de toutes les cellules cancéreuses. La résection peut être réalisée par laparotomie, laparoscopie, ou par endoscopie [96].

- La laparotomie consiste en l'ouverture de l'abdomen par une large incision. Les différentes couches épiderme, muscle et péritoine sont écartées pour accéder aux organes internes et à la tumeur.
- La laparoscopie encore appelée coelioscopie est une technique chirurgicale simple qui permet, par de petites ouvertures de la paroi de l'abdomen, d'observer la cavité abdominale et d'intervenir sur les organes grâce aux instruments chirurgicaux
- L'endoscopie peut également être choisie pour retirer des lésions précancéreuses ou des cancers superficiels. L'intervention consiste à insérer un endoscope par voie naturelle pour enlever la zone de muqueuse tuméfiée. Cependant, la résection endoscopique n'est réalisable qu'à un stade très précoce de la maladie (T1) et reste rarement utilisée en pratique courante. Ceci s'explique par les risques associés tels qu'une perforation, des saignements, ou une récidive locale si les marges de résection ne sont pas suffisantes nécessitant parfois une nouvelle intervention pour retirer les marges résiduelles.

La gastrectomie peut être réalisée seule ou en association avec d'autres traitements. Pour des stades plus avancés 2, 3 ou 4, la chimiothérapie ou la radiothérapie sont presque toujours proposées.

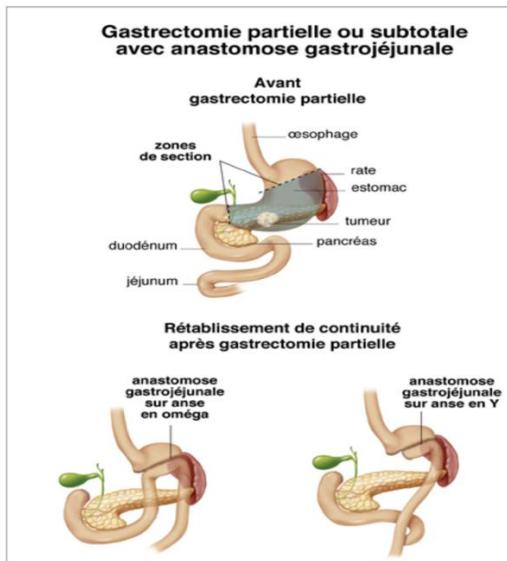


Figure 13

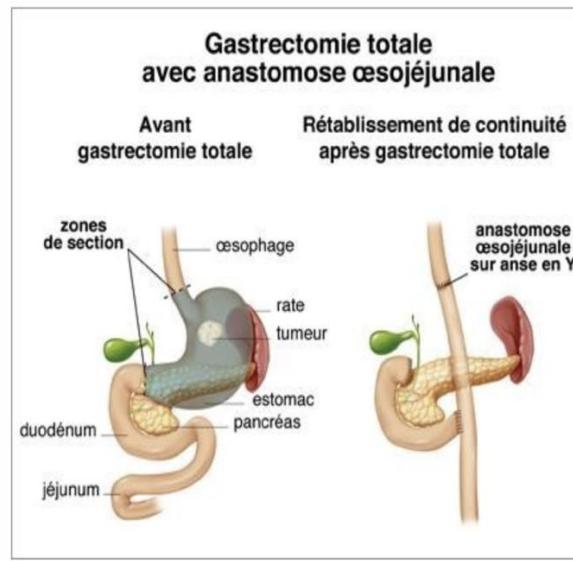


Figure 14

Figures 13–14 : Schémas de gastrectomie

Schéma d'une gastrectomie partielle (16) et d'une gastrectomie totale (17).

Source : Podips, « Chirurgie de l'estomac : Gastrectomie »[96]

➤ Curage ganglionnaire

Le curage ganglionnaire est également pratiqué durant une gastrectomie. Cela s'avère nécessaire pour retirer, tout d'abord, les ganglions lymphatiques qui contiennent des cellules cancéreuses pour traiter et réduire le risque de récidive et enfin d'autres ganglions lymphatiques lorsqu'il y a un risque élevé de dissémination [95].

➤ Chimiothérapie

Elle peut être utilisée seule, en association avec la radiothérapie (chimio radiothérapie) ou avec la chirurgie. Elle peut être faite en amont d'une chirurgie (néo adjuvant), avant et après une chirurgie ou seulement après (adjuvant). Ces traitements visent à détruire les cellules cancéreuses, à réduire la taille d'une tumeur avant une chirurgie, à détruire les cellules cancéreuses qui restent après une chirurgie, réduire le risque de récidive du cancer ou encore soulager la douleur et maîtriser d'autres symptômes d'un stade avancé (traitement palliatif).

L'INCa définit la chimiothérapie comme un « traitement général qui vise à détruire les cellules cancéreuses ou à les empêcher de se multiplier dans l'ensemble du corps » [97].

La maladie cancéreuse est caractérisée par une prolifération incontrôlée et un échappement à la mort cellulaire programmée des cellules tumorales. Le traitement vise donc à agir sur ces mécanismes. Il existe diverses classes anticancéreux chimio thérapeutiques qui agissent sur différentes cibles ; les cytotoxiques par exemple interfèrent avec le fonctionnement cellulaire aboutissant à l'apoptose alors que les cytostatiques ont pour but de contrer la prolifération cellulaire. Il existe de nombreux agents qui peuvent être utilisés en mono, bi ou trithérapies pour augmenter l'efficacité du traitement.

Ils sont classés selon leur cibles cellulaires ou leur mécanismes d'action [98].

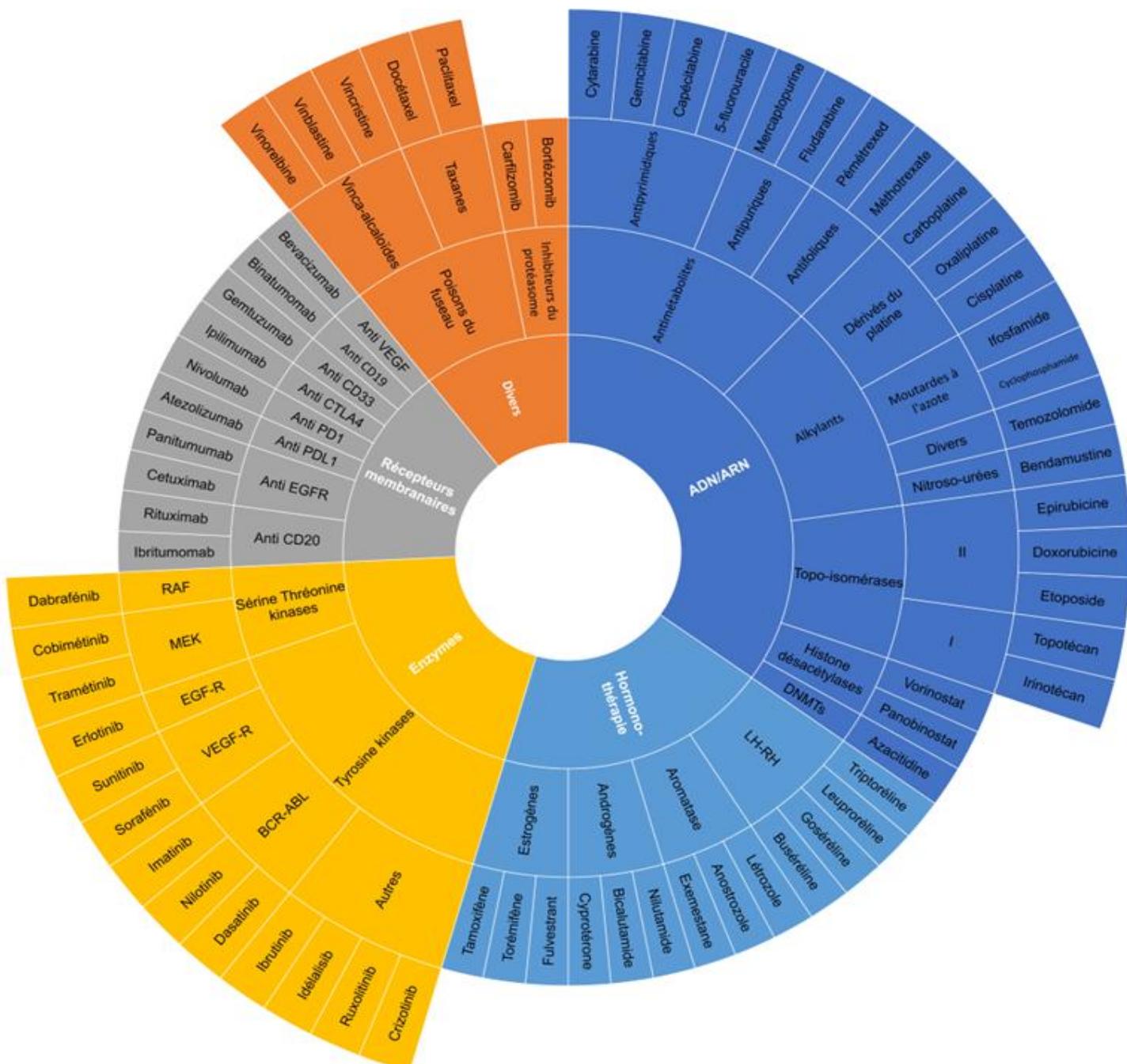


Figure 15 : Cibles cellulaires et mécanismes d'action des anti-cancéreux

Source : Collège National de Pharmacologie Médicale, « Anticancéreux : Les points essentiels »[98]

Les traitements utilisés incluent des agents ciblant :

- L'ADN
- Des enzymes
- Des récepteurs membranaires
- Des facteurs de croissance ou leurs récepteurs

Le traitement par chimiothérapie consiste le plus souvent en l'administration d'une association de médicaments. Plus efficaces que la monothérapie, les bi ou tri-thérapies permettent généralement un effet synergique ou additif, une augmentation de la réponse tumorale, une amélioration du profil de tolérance et une réduction des risques de résistance. Ces associations sont appelés des « protocoles de chimiothérapies », ils sont complexes, variés et propres à chaque cancer [99].

Les protocoles de première intention incluent généralement des agents chimiothérapeutiques ayant pour cible principale l'ADN [100]. Ils comprennent :

- Antimétabolites (5-FU et méthotrexate) : Inhibent la synthèse et la réparation de l'ADN en bloquant la thymidylate synthase (TS) [101]. La thymidylate synthase est souvent surexprimée dans les cellules cancéreuses, ce qui contribue à la prolifération des cellules tumorales. Elle leur profère des capacités invasives et métastatiques accrues, notamment en favorisant la transition épithélio-mésenchymateuse. Des études ont démontré le lien entre la TS et la résistance aux traitements chimiothérapeutiques notamment au 5-fluorouracile (5-FU). Cela souligne son importance comme cible thérapeutique et justifie l'importance des protocoles chimiothérapeutiques.
- Sels de platine (cisplatine) : Forment des ponts intra et inter-brins entre les chaînes de l'ADN, provoquant des cassures de brins. Les adduits formés bloquent la réplication et la transcription de l'ADN [102].
- Anthracyclines (doxorubicine, épirubicine) : S'intercalent dans l'ADN et inhibent la topoisomérase II, enzyme responsable de la cassure bicatenaire de l'ADN nécessaire à la transcription [103].

Ces agents composent des protocoles tels que :FAMTX (5-FU, doxorubicine, méthotrexate)

- PELF (cisplatine, épirubicine, leucovorine, 5-FU)
- ELF (etoposide, leucovorine, 5-FU)
- ECF (épirubicine, cisplatine, 5-FU)
- CF (cisplatine, 5-FU)

D'autres protocoles appelés « nouveaux protocoles » sont de plus en plus utilisés en première intention du fait de la chimio sensibilité importante des tumeurs à ces molécules [99].

- Capécitabine: Pro-drogue transformée en 5-FU inhibant la thymidylate synthase.
- Taxanes (docétaxel, paclitaxel) : Bloquent le cycle cellulaire en désorganisant le fuseau mitotique et le réseau de microtubules.
- Irinotécan : Inhibe la topoisomérase I, perturbant la réPLICATION de l'ADN.
- Oxaliplatine : Dérivé du platine appartenant à la famille des alkylants.

Les protocoles incluant ces médicaments sont [99] :

- DCF (docétaxel, cisplatine, 5-FU)
- ECX (épirubicine, cisplatine, capécitabine)
- EOX (épirubicine, oxaliplatine, capécitabine)
- FOLFOX (oxaliplatine, 5-FU)
- FOLFIRI (irinotécan, leucovorine, 5-FU)

Si la réponse à la chimiothérapie de première intention est jugée insuffisante ou s'il réapparaît on peut avoir recours à d'autres agents de deuxième ou troisième ligne.

Chez les patients en bon état général, des protocoles de seconde ligne sont proposés, tels que [53] :

- Ramucirumab: Anticorps monoclonal bloquant le VEGFR-2 (récepteur de facteur de croissance de l'endothélium vasculaire), inhibant l'angiogenèse
- Docétaxel ou irinotécan en monothérapie
- FOLFIRI

En dernier recours, des protocoles de troisième ligne impliquant des agents ciblant des mécanismes spécifiques sont utilisés :

- Lonsurf (trifluridine/tipiracil) : Antimétabolite oral inhibant la polymérase de l'ADN.

En terme général les chimiothérapies sont administrées par cycles, espacées de 2 à 3 semaines si l'état et la santé du patient le permettent. Un cycle peut durer de quelques jours à une semaine, et est suivi d'une période de repos pour permettre au corps de récupérer avant le début du cycle suivant. Selon la réponse du patient et la stratégie thérapeutique mise en place, la chimiothérapie peut durer plusieurs mois avec des évaluations régulières pour adapter le traitement si nécessaire.

Les voies d'abord peuvent être variées mais l'administration se fait le plus souvent par voie intraveineuse. Il existe ainsi des dispositifs permanents par lesquels les patients reçoivent le traitement via un cathéter central (chambre implantable par exemple) pour des perfusions à long terme. Cela

permet de réduire les piqûres répétées et les douleurs associées, d'améliorer le confort du patient, de limiter les risques d'infection, de perfuser de grandes quantités de produits dont des aliments parentéraux en préservant le capital veineux. Les traitements peuvent être administrés en ambulatoire ou en milieu hospitalier surtout si l'état du patient est à surveiller ou si d'importants effets secondaires sont attendus.

Les agents cytotoxiques ont une marge thérapeutique très étroite et s'attaquent aux cellules qui se divisent rapidement, comme les cellules de la moelle osseuse, du cuir chevelu, ou encore celles de la muqueuse digestive, ce qui peut provoquer des effets secondaires. Ces effets, variables selon la classe thérapeutique et selon la réaction de la personne incluent dans une grande majorité des cas, des nausées, des vomissements, des diarrhées, une fatigue intense, une alopecie, un risque accru d'infections ou encore une anémie, une thrombopénie, leucopénie. Pour les minimiser, plusieurs traitements sont souvent utilisés et notamment des antiémétiques pour prévenir ou traiter les nausées et vomissements et des corticostéroïdes qui peuvent également être utilisés pour leur action immunosuppressive et anti-inflammatoire, pour augmenter l'appétit, réduire la fatigue et dans certains cas pour prévenir l'apparition d'effets secondaires [104].

Les nausées et vomissements chimio induits (NVCI) sont très fréquents et sont de trois types [105] : les NVCI anticipés (24-48h avant l'administration de la chimiothérapie), les NVCI aigus (24 premières heures de la chimiothérapie) et les NVCI retardés (après 24h). Un schéma thérapeutique incluant des antiémétiques et des corticoïdes est alors fréquemment prescrit:

- Les sétrons sont des antagonistes des récepteurs 5-HT3 de la sérotonine sont utilisés en première intention et agissent sur les NVCI aigus [106][107].
- Les anti-D2, antagonistes des récepteurs à la dopamine 2 sont également prescrits pour les NVCI aigus mais leur utilisation est limitée à cause des potentiels effets indésirables cardiaques et neurologiques [106][107].
- La corticothérapie à faible dose (<10mg/jour) permet l'inhibition de la synthèse de cytokines pro-inflammatoires, et l'augmentation de la synthèse de cytokines anti-inflammatoires. Elle est employée :
 - En traitement de support : dans les traitements palliatifs pour soulager certains symptômes ou effets secondaires aux traitements (prévention des nausées et vomissements) ou à la pathologie (traitement des douleurs cancéreuses, occlusion intestinale).
 - Comme adjuvant à la chimiothérapie [104] : associé systématiquement aux taxanes par exemple, pour prévenir les effets secondaires et pour potentialiser leur effet.

D'autres soins de soutien sont souvent nécessaires et incluent des médicaments contre la douleur, des antibiotiques pour prévenir ou traiter les infections, et des transfusions sanguines si nécessaire.

Les patients nécessitent un suivi régulier pendant toute la durée du traitement avec des bilans biologiques pour surveiller les niveaux de cellules sanguines et la fonction des organes. Des évaluations d'imagerie sont faites pour évaluer la réponse de la tumeur au traitement.

➤ La radiothérapie néoadjuvante, adjuvante, radio chimiothérapie adjuvante ou symptomatique

La radiothérapie est rarement utilisée dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac [108]. Ces applications sont restreintes. Elle est principalement proposée en amont de la chirurgie pour améliorer le stade de la tumeur ou pour le traitement des symptômes afin de stopper une hémorragie, calmer des douleurs ou soulager une dysphagie. Dans d'autres cas, elle est délivrée après la résection de l'estomac pour réduire le risque de récidive, cependant ce traitement n'est pas standard, tout comme la radio chimiothérapie. De manière générale la radiothérapie consiste en l'émission de radiations à travers la peau jusqu'à atteindre la région cancéreuse pour détruire les cellules tumorales. Les rayonnements ionisants arrivent sur les cellules cancéreuses, ils sont collimatés afin de suivre au mieux les contours de la cellule et des angles d'incidence sont précisément choisis pour épargner autant que possible les tissus environnants. Les cellules vont être modifiées ; des électrons pourront être arrachés, de nouvelles liaisons entre atomes coupées pourront se créer enfin cela engendrera des cassures de l'ADN qui altèrent le fonctionnement des cellules.

La radiothérapie expose à de nombreux effets secondaires parfois tellement importants qu'ils rendent impossible le traitement. Dans les effets secondaires tardifs on peut par exemple retrouver des cancers secondaires aux rayons X qui apparaissent à la suite de la destruction des cellules non cancéreuses [109].

➤ Les thérapies ciblées

L'équipe médicale peut également requérir l'utilisation des thérapies ciblées qui agissent sur des mécanismes spécifiques aux cellules cancéreuses. Le principal médicament de thérapie ciblée autorisé à être utilisé dans le traitement de l'adénocarcinome de l'estomac est un inhibiteur HER2. Les thérapies ciblant HER2, comme le trastuzumab, ont révolutionné la prise en charge des cancers gastriques HER2-positifs, en particulier dans les stades avancés. En combinaison avec une chimiothérapie standard, le trastuzumab améliore la survie globale et la qualité de vie des patients [110]. Ces avancées thérapeutiques soulignent l'importance d'inclure le dépistage de HER2 dans le cadre du diagnostic initial.

➤ L'immunothérapie

Dans certains rares cas, l'immunothérapie peut être sollicitée. Ce traitement consiste à utiliser les défenses naturelles du patient et mobiliser son système immunitaire afin qu'il reconnaisse les cellules cancéreuses et les détruire.

VII. Rôle du Pharmacien

Le pharmacien, en tant que professionnel de santé de proximité, occupe une place essentielle dans le système de soins. Son rôle est multiple, il ne se limite pas à la dispensation des médicaments. Le pharmacien participe à la sensibilisation, à l'éducation thérapeutique, à l'accompagnement et au soutien des patients.

Ce chapitre se concentrera sur le lien crucial entre l'infection à *Hp* et le développement de l'adénocarcinome gastrique, et la manière dont le pharmacien participe activement à cette lutte spécifique. L'objectif n'est pas de présenter l'ensemble des missions du pharmacien dans chaque pathologie, mais de mettre en lumière son rôle central dans la lutte contre l'adénocarcinome gastrique lié à *Hp*. À travers ses interventions en officine, à l'hôpital ou dans l'industrie pharmaceutique, le pharmacien contribue activement à la prévention, au dépistage, à l'optimisation et au suivi des traitements, renforçant ainsi la prise en charge globale des patients à risque.

Le pharmacien est un acteur clé pour :

- Informer sur le risque : Expliquer que l'infection à *Hp* ne se limite pas à des troubles digestifs bénins, mais qu'elle représente un facteur de risque crucial pour le cancer gastrique.
- Éducation sur les signes d'alerte : Informer les patients sur les signes et symptômes qui devraient les inciter à consulter rapidement un médecin est essentiel à la détection précoce du cancer gastrique.
- Promouvoir le dépistage : Écouter les patients, déceler les signes avant-coureurs et les orienter vers une consultation médicale adaptée. Cela inclut les individus présentant des symptômes digestifs persistants ou ceux sous traitement chronique pour des affections gastriques, comme les patients recevant des IPP pour prévenir la récidive d'ulcères.
- Insister sur le traitement d'éradication : Informer de l'importance de suivre correctement le traitement prescrit. Le succès de l'éradication dépend fortement de l'observance. Le pharmacien doit insister sur la nécessité de prendre l'intégralité du traitement, même en cas d'amélioration

rapide des symptômes. Le traitement étant complexe et administré sur une période de 10 à 14 jours, associée à la survenue fréquente d'effets indésirables peuvent compromettre l'observance du patient et l'efficacité du traitement. Une éradication incomplète peut entraîner une résistance aux antibiotiques, mais aussi maintenir le risque de cancer.

- Éduquer à long terme : Rappeler que la prévention du cancer gastrique passe par le dépistage et l'éradication de *Hp*, mais aussi par une hygiène de vie adaptée : une alimentation équilibrée : encourager la consommation de fruits et légumes riches en antioxydants, limiter les aliments salés, fumés ou trop transformés qui favorisent les lésions gastriques ; une réduction du tabac : rappeler que le tabagisme favorise l'inflammation gastrique, potentialise les effets carcinogènes de *Hp* et augmente le risque d'évolution vers un cancer ; une modération de l'alcool : insister sur le rôle irritant et pro-inflammatoire de l'alcool sur la muqueuse gastrique, qui aggrave les lésions préexistantes.
- Promotion du test de contrôle d'éradication : Le pharmacien doit systématiquement rappeler l'importance du test de contrôle post-traitement. Une éradication confirmée est la seule garantie que le risque lié à *Hp* a été minimisé. Sans cette confirmation, le patient reste potentiellement à risque et pourrait nécessiter des traitements supplémentaires.

VIII. CONCLUSION

Le lien entre *Hp* et l'adénocarcinome gastrique met en lumière l'importance d'une approche proactive et intégrée.

Le pharmacien, en sensibilisant à ce lien et en insistant sur l'éradication efficace de la bactérie, joue un rôle crucial dans la réduction du fardeau de cette maladie. Il est un acteur clé du dépistage et de l'orientation vers le diagnostic. Plus important encore, il est indispensable pour assurer le succès de la thérapie d'éradication en fournissant des conseils détaillés sur la posologie, la gestion des effets indésirables et l'importance cruciale du test de contrôle post-traitement. Il est un éducateur, un conseiller, un facilitateur et un acteur essentiel de la prévention et de la prise en charge globale des patients, contribuant à l'amélioration des résultats de santé dans le domaine de l'infection à *Hp* et de l'adénocarcinome gastrique.

Pour finir cette thèse, il me semble essentiel d'évoquer l'urgence croissante de la résistance aux antibiotiques d'*Hp*.

L'infection par *Hp* demeure un problème de santé publique majeur à l'échelle mondiale, non seulement en raison de sa prévalence élevée et de son rôle établi dans des pathologies graves, mais également, et de manière de plus en plus critique, en raison de l'augmentation alarmante de la résistance de cette bactérie aux antibiotiques. Cette problématique complexe et multifactorielle constitue un enjeu majeur, exigeant une réévaluation urgente des stratégies thérapeutiques existantes.

La situation actuelle est préoccupante : la résistance aux antibiotiques les plus couramment utilisés dans les schémas d'éradication de *Hp* s'intensifie à l'échelle planétaire. Des données récentes révèlent que la résistance à la clarithromycine et à la lévofloxacine dépasse désormais 15 % dans une majorité de pays étudiés (24 sur 31 et 18 sur 31 respectivement) [111]. Si l'amoxicilline offre une lueur d'espoir avec des taux de résistance inférieurs à 2 % dans 14 des 31 pays, il est impératif de noter des exceptions dramatiques, notamment en Afrique, où les taux de résistance à l'amoxicilline peuvent avoisiner et excéder les 90 %. Ces disparités géographiques mettent en avant la nécessité d'approches localisées, standardisées et adaptées.

Face à cette résistance croissante, les schémas thérapeutiques à base de bismuth (quadrithérapie bismuthée : inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et d'antibiotiques à type de métronidazole, cyclines et sels de bismuth) se distinguent par leur efficacité et sont de plus en plus recommandés comme traitement de première intention dans plusieurs pays. Cependant, la réalité socio-économique est telle que plus d'un milliard d'individus à travers le monde n'ont pas accès à ces traitements. Cette inégalité d'accès augmente le problème de la résistance et compromet les efforts d'éradication à l'échelle globale. Malheureusement, le diagnostic de la résistance aux antibiotiques reste difficile également. Des tests PCR pour la détection de la résistance sont utilisés dans 16 pays sur 26 mais ne sont remboursés que dans 4 d'entre eux. Des technologies de séquençage de nouvelle génération sont aussi disponibles mais ne bénéficient d'aucun remboursement. Seules les méthodes de culture sont accessibles pour la majorité des pays (22 sur 26), mais seulement 9 d'entre eux les remboursent [111].

En conclusion, l'augmentation préoccupante de la résistance aux antibiotiques de *Hp* est un appel urgent à l'action. Elle exige une révision profonde et immédiate des stratégies de prise en charge actuelles. Les pistes de solution sont heureusement multiples et, je l'espère, prometteuses : elles incluent les tests de sensibilité aux antibiotiques, l'identification de nouvelles combinaisons de médicaments existants pour optimiser leur efficacité, et l'exploration de nouvelles molécules. Les premiers candidats vaccins sont aussi en développement.

Enfin, dernier rappel important, il est indispensable que les patients eux-mêmes soient des acteurs clés et proactifs de leur propre santé. Au-delà de la simple observance, leur rôle est indispensable pour prendre soin de leur santé car ils sont souvent les seuls à ressentir les signaux ou les changements qui

se produisent dans leur corps. Cette perception unique et intime est irremplaçable et constitue la première ligne de détection de toute anomalie.

Patients, informez-vous et n'hésitez pas à poser des questions ; nous, professionnels de santé, engageons-nous à écouter, répondre et accompagner.

Bibliographie

- [1] « Histoire et définition | Centre Paul Strauss ». Consulté le: 26 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.centre-paul-strauss.fr/comprendre-le-cancer/histoire-et-definition>
- [2] « Définition cancer ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/C/cancer#>
- [3] « Cancer ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/health-topics/cancer>
- [4] « Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
- [5] « Espérance de vie - Mortalité – Tableaux de l'économie française | Insee ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/3676610?sommaire=3696937#>
- [6] « Population par âge – Tableaux de l'économie française | Insee ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/4277619?sommaire=4318291#>
- [7] « Cancer : les facteurs de risque | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/facteurs-risque-cancer>
- [8] « Le cancer en chiffres (France et monde) | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/le-cancer-en-chiffres-france-et-monde>
- [9] « Cancer : une charge toujours plus lourde dans le monde et des besoins en services croissants ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news/item/01-02-2024-global-cancer-burden-growing--amidst-mounting-need-for-services>
- [10] N. Riaux, « Cancer et environnement ».
- [11] SPF, « Baromètre de santé publique France 2015. Tabac et cancer ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/barometre-de-sante-publique-france-2015.-tabac-et-cancer>
- [12] SPF, « Baromètre cancer 2015 - Alcool et cancer. Comportements, opinions et perceptions des risques ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/barometre-cancer-2015-alcool-et-cancer.-comportements-opinions-et-perceptions-des-risques>
- [13] « Pollution de l'air et cancers | Ligue contre le cancer ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.ligue-cancer.net/nos-actualites/pollution-de-lair-et-cancers>
- [14] SPF, « Baromètre santé Cancer 2015 - Les ultraviolets, naturels ou artificiels. Connaissances, croyances et pratiques de la population en 2015 ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/barometre-sante-cancer-2015-les-ultraviolets-naturels-ou-artificiels.-connaissances-croyances-et-pratiques-de-la-population-en-2015>
- [15] « Alimentation et cancer • Cancer Environnement », Cancer Environnement. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/nutrition-activite-physique/alimentation-et-cancer/>
- [16] B. Jordan, « Hétérogénéité des tumeurs : l'apport du séquençage sur cellules individuelles - Chroniques génomiques », *médecine/sciences*, vol. 30, n° 12, Art. n° 12, déc. 2014, doi: 10.1051/medsci/20143012023.
- [17] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Tumeurs cancéreuses de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is-stomach-cancer/cancerous-tumours>
- [18] « Mécanisme de癌érisation - Qu'est-ce qu'un cancer ? » Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Qu'est-ce-qu-un-cancer/Mecanisme-de-cancerisation>
- [19] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Stades du cancer de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/staging>

- [20] C. Ginestier, H. Korkaya, G. Dontu, D. Birnbaum, M. S. Wicha, et E. Charafe-Jauffret, « La cellule souche cancéreuse - Un pilote aux commandes du cancer du sein », *médecine/sciences*, vol. 23, n° 12, Art. n° 12, déc. 2007, doi: 10.1051/medsci/200723121133.
- [21] « Tumeurs intestinales : aux origines des cellules souches cancéreuses | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/actualites/2019/tumeurs-intestinales-aux-origines-des-cellules-souches-cancereuses>
- [22] « Le cancer est d'une incroyable complexité », Novartis Suisse. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.novartis.com/ch-fr/stories/le-cancer-est-d'une-incroyable-complexite>
- [23] « Cancer de l'estomac - Troubles gastro-intestinaux », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/tumeurs-du-tractus-gastro-intestinal/cancer-de-l-estomac>
- [24] « Cancer ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [25] « Le cancer gastrique, maladie de l'estomac », Servier. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://servier.com/newsroom/dossiers/le-cancer-gastrique-maladie-de-lestomac/>
- [26] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Risques de cancer de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/risks>
- [27] D. B. P.- ARCAKY-GINECO, « L'épidémiologie du cancer de l'estomac (gastrique) », Infocancer. Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/maladie/epidemiologie.html>
- [28] « Cancer Today ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://gco.iarc.who.int/today/>
- [29] « brochure_estomac.pdf ». Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.fondation-arc.org/sites/default/files/2017-03/brochure_estomac.pdf
- [30] « Cancer de l'estomac et facteurs de risque • Cancer Environnement », Cancer Environnement. Consulté le: 27 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/cancers/cancer-de-lestomac/>
- [31] « Informations sur Helicobacter pylori », Helicobacter. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.helicobacter.fr/informations-sur-helicobacter-pylori/>
- [32] « Infection à la bactérie Hélicobacter pylori et effets sur la santé • Cancer Environnement », Cancer Environnement. Consulté le: 26 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-helicobacter-pylori/>
- [33] « Helicobacter pylori : recherche et traitement », Haute Autorité de Santé. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2911396/fr/helicobacter-pylori-recherche-et-traitement
- [34] A. de la santé publique du Canada, « Helicobacter pylori : Fiche technique santé-sécurité : agents pathogènes ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.canada.ca/fr/sante-publique/services/biosecurite-biosurete-laboratoire/fiches-techniques-sante-securite-agents-pathogenes-evaluation-risques/helicobacter-pylori.html>
- [35] E. J. Kuipers, J. C. Thijss, et H. P. Festen, « The prevalence of Helicobacter pylori in peptic ulcer disease », *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 9 Suppl 2, p. 59-69, 1995.
- [36] « Infection par Helicobacter pylori - Troubles gastro-intestinaux », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-ulcere-gastroduodenal/infection-par-helicobacter-pylori>

- [37] « helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_diagnostic.pdf
- [38] « helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-06/dir83/helicobacter_fiche_pertinence_traitement.pdf
- [39] « Définition adénocarcinome ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Dictionnaire/A/adenocarcinome>
- [40] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « adénocarcinome », Société canadienne du cancer. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/resources/glossary/a/adenocarcinoma-glossary>
- [41] « Estomac », Kenhub. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/fr/library/anatomie/estomac>
- [42] « Estomac », Elsan. Consulté le: 26 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.elsan.care/fr/pathologie-et-traitement/glossaire-medical/anatomie/estomac>
- [43] « estomac_les_traitements_du_cancer_0.pdf ». Consulté le: 26 septembre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.irfc.fr/sites/irfc/files/contenus/estomac_les_traitements_du_cancer_0.pdf
- [44] « Stomach », Kenhub. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/the-stomach>
- [45] « DU-ESTOMAC-1-FJ-2012FILEminimizer.pdf ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://onclepaul.fr/wp-content/uploads/2011/07/DU-ESTOMAC-1-FJ-2012FILEminimizer.pdf>
- [46] « Right gastric artery », Kenhub. Consulté le: 3 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/right-gastric-artery>
- [47] « Left gastric artery », Kenhub. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/left-gastric-artery>
- [48] « Lymphatics of abdomen and pelvis », Kenhub. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.kenhub.com/en/library/anatomy/lymphatics-of-abdomen-and-pelvis>
- [49] « fichier_produit_2037.pdf ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://facmed-univ-oran.dz/ressources/fichiers_produits/fichier_produit_2037.pdf
- [50] « Estomac-2021-2022-2AM-PR-AMRANEY-converti.pdf ». Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://facmed.univ-constantine3.dz/wp-content/uploads/2021/11/Estomac-2021-2022-2AM-PR-AMRANEY-converti.pdf>
- [51] « Physiologie des systèmes intégrés, les principes et fonctions - Activités sécrétrices ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain6d.html>
- [52] « Histology as SIU ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://histology.siu.edu/erg/GI091b.htm>
- [53] « Cours ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_22/site/html/1.html
- [54] « Histology as SIU ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://histology.siu.edu/erg/GI091b.htm>
- [55] « Stomach Secretion - an overview | ScienceDirect Topics ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/topics/biochemistry-genetics-and-molecular-biology/stomach-secretion>
- [56] « Gastric Peptides-Gastrin and Somatostatin - PubMed ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31853955/>
- [57] « Revue générale de la sécrétion acide - Troubles gastro-intestinaux », Édition professionnelle du Manuel MSD. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-ulcere-gastroduodenal/revue-generale-de-la-secretion-acide>

- [58] « Suc gastrique », Nutrixeal Info. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://nutrixeal-info.fr/index/suc-gastrique/>
- [59] « The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2005 », NobelPrize.org. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2005/press-release/>
- [60] « Infection à la bactérie *Helicobacter pylori* et effets sur la santé • Cancer Environnement », Cancer Environnement. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer-environnement.fr/fiches/expositions-environnementales/infection-a-helicobacter-pylori/>
- [61] D. Doohan, Y. A. A. Rezkitha, L. A. Waskito, Y. Yamaoka, et M. Miftahussurur, « *Helicobacter pylori* BabA-SabA Key Roles in the Adherence Phase: The Synergic Mechanism for Successful Colonization and Disease Development », *Toxins*, vol. 13, n° 7, p. 485, juill. 2021, doi: 10.3390/toxins13070485.
- [62] D. Y. Graham et M. Miftahussurur, « *Helicobacter pylori* urease for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: A mini review », *J. Adv. Res.*, vol. 13, p. 51-57, sept. 2018, doi: 10.1016/j.jare.2018.01.006.
- [63] S. L. Palframan, T. Kwok, et K. Gabriel, « Vacuolating cytotoxin A (VacA), a key toxin for *Helicobacter pylori* pathogenesis », *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, vol. 2, p. 92, juill. 2012, doi: 10.3389/fcimb.2012.00092.
- [64] S. Censini *et al.*, « cag, a pathogenicity island of *Helicobacter pylori*, encodes type I-specific and disease-associated virulence factors », *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 93, n° 25, p. 14648-14653, déc. 1996, doi: 10.1073/pnas.93.25.14648.
- [65] D. Sijmons, A. J. Guy, A. K. Walduck, et P. A. Ramsland, « *Helicobacter pylori* and the Role of Lipopolysaccharide Variation in Innate Immune Evasion », *Front. Immunol.*, vol. 13, p. 868225, mai 2022, doi: 10.3389/fimmu.2022.868225.
- [66] T. Larussa, I. Leone, E. Suraci, M. Imeneo, et F. Luzzo, « *Helicobacter pylori* and T Helper Cells: Mechanisms of Immune Escape and Tolerance », *J. Immunol. Res.*, vol. 2015, p. 981328, 2015, doi: 10.1155/2015/981328.
- [67] M. M. D'Elios, A. Amedei, M. Benagiano, A. Azzurri, et G. Del Prete, « *Helicobacter pylori*, T cells and cytokines: the “dangerous liaisons” », *FEMS Immunol. Med. Microbiol.*, vol. 44, n° 2, p. 113-119, mai 2005, doi: 10.1016/j.femsim.2004.10.013.
- [68] N. Ramarao et T. F. Meyer, « *Helicobacter pylori* Resists Phagocytosis by Macrophages: Quantitative Assessment by Confocal Microscopy and Fluorescence-Activated Cell Sorting », *Infect. Immun.*, vol. 69, n° 4, p. 2604-2611, avr. 2001, doi: 10.1128/IAI.69.4.2604-2611.2001.
- [69] L.-A. H. Allen, « Phagocytosis and persistence of *Helicobacter pylori* », *Cell. Microbiol.*, vol. 9, n° 4, p. 817-828, 2007, doi: 10.1111/j.1462-5822.2007.00906.x.
- [70] Y. Zhang, Z. Yan, Y. Jiao, Y. Feng, S. Zhang, et A. Yang, « Innate Immunity in *Helicobacter pylori* Infection and Gastric Oncogenesis », *Helicobacter*, vol. 30, n° 2, p. e70015, 2025, doi: 10.1111/hel.70015.
- [71] « What Is an H. Pylori Infection? », Cleveland Clinic. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://my.clevelandclinic.org/health/diseases/21463-h-pylori-infection>
- [72] E. Masson, « Existe-t-il des manifestations extradigestives de l'infection à *Helicobacter pylori* ? », EM-Consulte. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/132256/existe-t-il-des-manifestations-extradigestives-de->
- [73] « ct-3810_helikit_.pdf ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct-3810_helikit_.pdf
- [74] « Détection des antigènes dans les selles », Helicobacter. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-tests-non-invasifs/detection-des-antigenes-dans-les-selles/>
- [75] D. B. P.- ARCAKY-GINECO, « Les différents types histologiques de cancer de l'estomac (gastrique) », Infocancer. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/formes-de-la-maladie/selon-le-type-de-cellules.html/>

- [76] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) de la zone marginale extraganglionnaire », Société canadienne du cancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/non-hodgkin-lymphoma/treatment/treatment-by-type/malt-lymphoma>
- [77] C. Montalban *et al.*, « Helicobacter pylori eradication for the treatment of low-grade gastric MALT lymphoma: follow-up together with sequential molecular studies », *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.*, vol. 8 Suppl 2, p. 37-39, 1997.
- [78] J.-Y. Blay, A. Dufresne, A. Le Cesne, et M. Brahmi, « Le traitement des résistances moléculaires et des sous types rares de GIST en 2023 », *Bull. Académie Natl. Médecine*, vol. 207, n° 6, p. 722-731, juin 2023, doi: 10.1016/j.banm.2023.03.018.
- [79] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Qu'est-ce que le cancer neuroendocrinien? », Société canadienne du cancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/neuroendocrine/what-is-neuroendocrine-cancer>
- [80] I. D. Nagtegaal *et al.*, « The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system », *Histopathology*, vol. 76, n° 2, p. 182-188, janv. 2020, doi: 10.1111/his.13975.
- [81] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Stadification du cancer », Société canadienne du cancer. Consulté le: 28 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/what-is-cancer/stage-and-grade/staging>
- [82] « Grade de tumeur - NCI ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.cancer.gov/about-cancer/diagnosis-staging/diagnosis/tumor-grade>
- [83] S. Salvatori, I. Marafini, F. Laudisi, G. Monteleone, et C. Stolfi, « Helicobacter pylori and Gastric Cancer: Pathogenetic Mechanisms », *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 24, n° 3, Art. n° 3, janv. 2023, doi: 10.3390/ijms24032895.
- [84] J.-C. Delchier, « Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte : de la gastrite au cancer gastrique », *Presse Médicale*, vol. 37, n° 3, Part 2, p. 519-524, mars 2008, doi: 10.1016/j.lpm.2007.07.031.
- [85] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « États précancéreux de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/what-is-stomach-cancer/precancerous-conditions>
- [86] « Gastrite | SNFGE ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.snfge.org/grand-public/maladies-digestives/gastrite>
- [87] « Cours ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_2/site/html/1.html
- [88] « Surveillance de la gastrite atrophique hors Biermer », FMC-HGE. Consulté le: 29 novembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fmcmgastro.org/texte-postu/postu-2023/surveillance-de-la-gastrite-atrophique-hors-biermer/>
- [89] « Cours ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: https://archives.uness.fr/sites/campus-unf3s-2014/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_19/site/html/2_2.html
- [90] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Pronostic et survie pour le cancer de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/prognosis-and-survival>
- [91] « Comment diagnostiquer un cancer ? - Fondation ARC pour la recherche sur le cancer », <https://www.fondation-arc.org/>. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/sinformer-sur-le-cancer/le-depistage-et-le-diagnostic/comment-diagnostiquer-un-cancer/>
- [92] « Cancer : le diagnostic | Fondation ARC pour la recherche sur le cancer ». Consulté le: 7 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.fondation-arc.org/cancer/cancer-le-diagnostic>
- [93] « fr-cancer-de-l-estomac-guide-pour-les-patients.pdf ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.esmo.org/content/download/6633/115231/file/fr-cancer-de-l-estomac-guide-pour-les-patients.pdf>

- [94] « guide des traitements du cancer de l'estomac cancer info - Recherche Google ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: https://www.google.com/search?q=guide+des+traitements+ud+cancer+de+l%27estomac+cancer+i&fof&client=safari&sca_esv=fdf7728f28b59cda&rls=en&sxsrf=ADLYWIKj5HApn1GQY2mrui5CWPZaT0fpWQ%3A173339500846&ei=bKIQZ6mgM6ClkdUP4p3xiAQ&ved=0ahUKEwiphuTp6I6KAxWgUqQEHeJOHEEQ4dUDCA8&uact=5&oq=guide+des+traitements+ud+cancer+de+l%27estomac+cancer+info&gs_lp=Egxnd3Mtd216LXNlcAiOGd1aWRIIGRlcB0cmFpdGVtZXRu cyB1ZCBjYW5jZXIgZGUgbCdlc3RvbWFjIGNhbmlciBpbmZvMgcQIRigARgKMgcQIRigARgKSMESUMEWBWOoQcAF4AJABAJgBiAGgAZQKqgEEMTMuMrgBA8gBAPgBAZgCD6ACjwrCAgoQABiwAxjWBBhHwgIHECMYsAIYJ8ICCBAAAGIAEGKIEwgIIEAAYogQYiQXCAGYQIRgVGAqYAwDiAwUSATEgQIgGAZAGCJIBDEzLjKgB9WVAQ&sclient=gws-wiz-serp#fpr=r
- [95] C. C. S. / S. canadienne du cancer, « Chirurgie du cancer de l'estomac », Société canadienne du cancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/cancer-information/cancer-types/stomach/treatment/surgery>
- [96] « Chirurgie de l'estomac : Gastrectomie | PODIPS ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.podips-hpa.com/chirurgie-de-lestomac-gastrectomie>
- [97] « Chimiothérapie ». Consulté le: 6 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <http://pediatrie.cancer.fr/dictionnaire/c/chimiotherapie>
- [98] « *Anticancéreux : Les points essentiels ». Consulté le: 4 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/anticancereux-les-points-essentiels?highlight=WyJjaGltW90aFx1MDBIOXJhcGllIl0=>
- [99] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « La chimiothérapie du cancer de l'estomac (gastrique) », Infocancer. Consulté le: 7 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/traitements/la-chimiotherapie.html/>
- [100] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « La chimiothérapie du cancer de l'estomac (gastrique) », Infocancer. Consulté le: 2 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/traitements/la-chimiotherapie.html/>
- [101] D. B. Longley, D. P. Harkin, et P. G. Johnston, « 5-fluorouracil: mechanisms of action and clinical strategies », *Nat. Rev. Cancer*, vol. 3, n° 5, p. 330-338, mai 2003, doi: 10.1038/nrc1074.
- [102] « Cisplatine : substance active à effet thérapeutique », VIDAL. Consulté le: 5 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/cisplatine-989.html>
- [103] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Les inhibiteurs des topoisomérases II - anthracyclines », Infocancer. Consulté le: 5 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/chimiotherapie/les-medicaments/les-modificateurs-de-l-adn/les-inhibiteurs-des-topoisomerases-ii.html/>
- [104] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « La corticothérapie pour les cancers », Infocancer. Consulté le: 9 décembre 2024. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/traitement-du-cancer/traitements-systemiques/hormonotherapie/la-corticotherapie.html/>
- [105] O. Médicale, « Nausées et vomissements chimio-induits ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.oncoclic.fr/manuel/i/19157400/nausees-et-vomissements-chimio-induits>
- [106] « *Antiémétiques : Les points essentiels ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/antiemetiques-les-points-essentiels>
- [107] « Les traitements des nausées et des vomissements », VIDAL. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/maladies/estomac-intestins/nausees-vomissement-adulte/traitements.html>
- [108] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Rarement la radiothérapie du Cancer de l'estomac (gastrique) », Infocancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur:

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/traitements/la-radiotherapie.html/>

- [109] « Effets secondaires de la radiothérapie | Société canadienne du cancer ». Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://cancer.ca/fr/treatments/treatment-types/radiation-therapy/side-effects-of-radiation-therapy>
- [110] D. B. P.- ARCAGY-GINECO, « Thérapies et immunothérapies ciblées pour le cancer gastrique », Infocancer. Consulté le: 5 octobre 2025. [En ligne]. Disponible sur: <https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/traitements/les-therapies-cibl-es-et-l-immunothrapie.html/>
- [111] C. Schulz *et al.*, « *Helicobacter pylori* antibiotic resistance: a global challenge in search of solutions », *Gut*, vol. 74, n° 10, p. 1561-1570, sept. 2025, doi: 10.1136/gutjnl-2025-335523.

Titre : ADÉNOCARCINOME DE L'ESTOMAC ET *HELICOBACTER PYLORI* : ETAT DE L'ART ET RÔLE DU PHARMACIEN

Résumé en français :

Helicobacter pylori est une bactérie capable de coloniser durablement la muqueuse de l'estomac. Son rôle dans le développement de l'adénocarcinome gastrique est aujourd'hui bien établi. L'infection chronique qu'elle induit provoque une inflammation persistante qui peut évoluer progressivement vers une atrophie de la muqueuse, une métaplasie intestinale, puis une dysplasie, avant d'aboutir à un cancer. Ce processus est connu sous le nom de cascade de Correa. Toutefois, toutes les infections ne mènent pas à une tumeur, ce qui souligne l'influence de facteurs génétiques, environnementaux et bactériens et des facteurs de virulence dans l'évolution de la maladie et sa prise en charge.

Le cancer gastrique est souvent diagnostiqué à un stade tardif. Cela est principalement dû aux symptômes peu spécifiques voire à l'absence totale de manifestations cliniques. Il reste l'un des cancers digestifs les plus meurtriers dans le monde. Les traitements actuels reposent sur une approche combinée, incluant la chirurgie, la chimiothérapie, la radiothérapie, et plus récemment, certaines immunothérapies. L'éradication d'*H. pylori* constitue un élément essentiel de prévention primaire, surtout si elle est réalisée avant l'apparition de lésions précancéreuses.

Dans ce contexte, le pharmacien a un rôle essentiel à jouer. En tant que professionnel de santé de proximité, il est souvent le premier à repérer les signes évocateurs. Il peut alors orienter le patient vers une consultation médicale et participer activement à la sensibilisation au lien entre cette infection et le risque de cancer. Il contribue également à la réussite du traitement par son accompagnement, en encourageant l'observance thérapeutique et en luttant contre les usages inappropriés de certains médicaments comme les inhibiteurs de la pompe à protons. Son rôle s'inscrit dans une logique de prévention, de sensibilisation et de détection précoce.

Mots-clés :

- Adénocarcinome
- *Helicobacter pylori*
- Pharmacien