

**ROYAUME DU MAROC**  
**UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**FES**



**EVALUATION DE LA SPECIFICITE ET  
DE LA SENSIBILITE DE L'EXAMEN HISTOLOGIQUE  
DANS LE DIAGNOSTIC DES GASTRITES A HP  
(ETUDE PROSPECTIVE DE 187 CAS)**

**MEMOIRE PRESENTE PAR :**  
Docteur Hicham BELGHITI  
né le 29 Novembre 1973 à Casablanca

**POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE  
OPTION : ANATOMIE-PATHOLOGIQUE**

**Sous la direction de :**  
Professeur AMARTI RIFFI Afaf

**Session : Juillet 2010**

# Remerciements

*Mes remerciements au PR et mon maître Mme Afaf AMARTI qui a bien voulu me confier ce travail riche d'intérêt et me guider à chaque étape de sa réalisation.*

*Vous m'avez toujours réservé le meilleur accueil, malgré vos nombreuses obligations professionnelles.*

*Vos encouragements inlassables, votre amabilité, votre gentillesse méritent toute admiration.*

*Je saisis cette occasion pour vous exprimer ma profonde gratitude tout en vous témoignant de mon respect.*

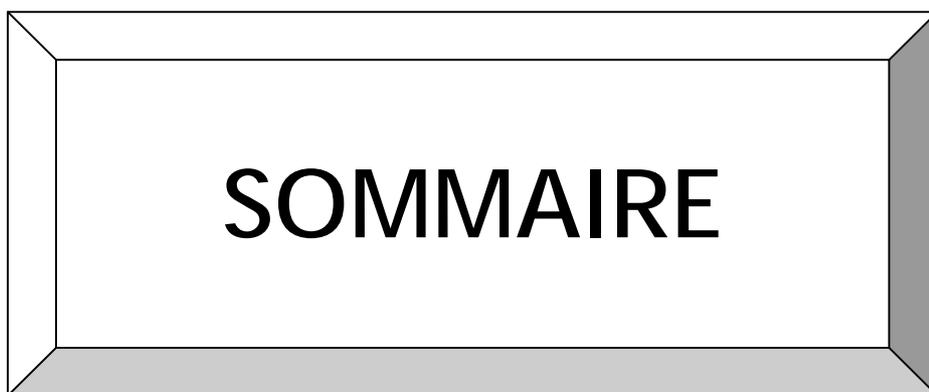
*Je tiens à remercier l'ensemble de l'équipe enseignante du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques, auprès desquels j'ai appris beaucoup de choses, tant sur le plan professionnel que personnel.*

*Mes vifs remerciements à toute l'équipe du laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques de Fès qui travaille à pied d'œuvre dans leur travail de routine qui nous aide dans nos démarches.*

*Un grand remerciement au comité scientifique et au groupe de recherche « Etude HP » qui m'ont permis d'exploiter les données et les résultats préliminaires pour la réalisation de ce travail.*

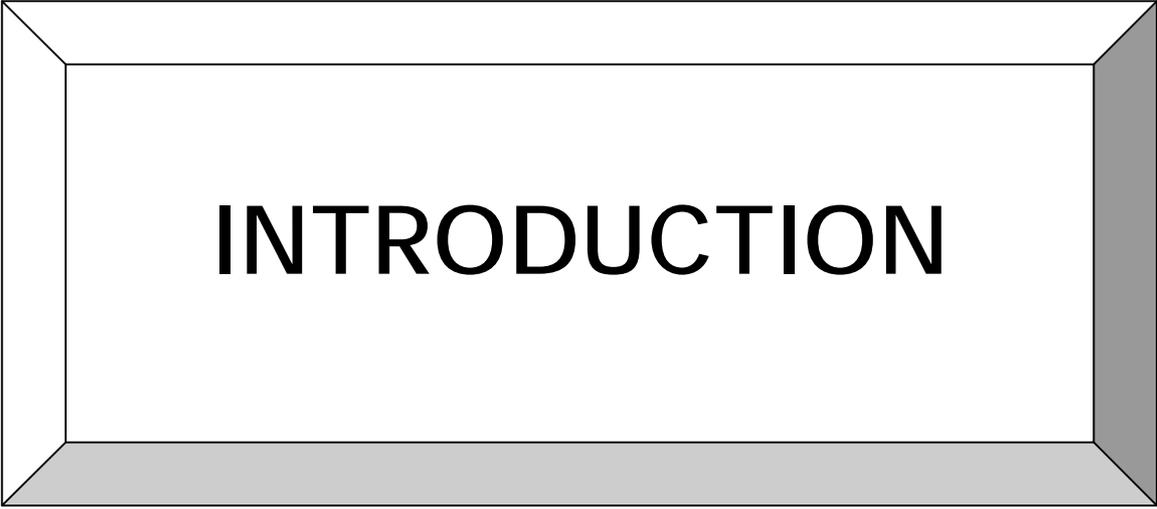
*Que ce travail soit l'expression de ma profonde reconnaissance.*

*A tous ceux dont l'oubli du non n'est pas celui du cœur.*



# SOMMAIRE

INTRODUCTION .....	4
RAPPELS .....	6
I. Historique .....	7
II. Caractéristiques morphologiques et génotypiques de l'Hélicobacter pylori.....	8
NOTRE ETUDE .....	14
I. Matériel et méthodes .....	15
1. Type et période d'étude.....	15
2. Critères d'inclusion .....	15
3. Critères d'exclusion.....	15
4. Méthodologie et collecte des cas .....	15
5. Technique de recherche d'HP.....	16
6. Test statistique .....	17
II. Résultats : .....	18
1. Etude analytique et discussion.....	18
2. Etude anatomo-pathologique .....	20
3. Evaluation de la concordance entre la recherche d'HP par l'histologie et les autres techniques .....	30
a.Histologie / Sérologie .....	34
b.Histologie / Examen direct.....	34
c.Histologie / Test rapide à l'uréase .....	35
d.Histologie / Culture .....	36
e.Histologie / PCR.....	37
4.Discussion .....	37
CONCLUSION .....	41
PERSPECTIVES ET RECOMMANDATIONS .....	43
RESUME .....	45
BIBLIOGRAPHIE .....	46
ANNEXES .....	49



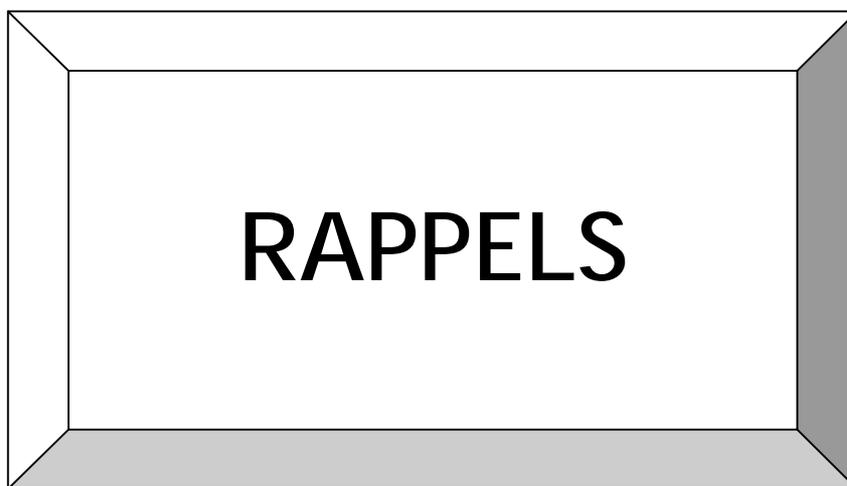
# INTRODUCTION

Depuis sa découverte en 1982, *Helicobacter pylori* demeure le facteur étiologique le plus important dans la pathologie ulcéreuse gastrique. Il a été incriminé comme première cause de cancer gastrique par l'IARC (International Agency for Research Into Cancer). On sait actuellement que l'HP joue un rôle prépondérant dans le développement des gastrites, de l'ulcère peptique, du lymphome de type MALT et du cancer gastrique.

L'éradication de cette bactérie permet non seulement de réduire significativement le risque de récurrence ulcéreuse et de contrôler les récurrences hémorragiques à court terme, mais aussi les risques d'évolution vers un cancer gastrique à long terme, ce qui souligne l'importance de diagnostiquer et de traiter cette infection au stade précoce.

Le but de notre travail était d'évaluer les lésions histologiques associées à l'infection par *Helicobacter pylori*, tout en évaluant de la concordance des résultats de l'examen histologique dans le diagnostic des gastrites à HP par rapport aux autres techniques, invasives ou non, à travers l'expérience de notre service d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU HASSAN II de Fès, chez des patients présentant une symptomatologie gastrique.

Il s'agit d'une étude prospective concernant la prévalence de cette infection et son diagnostic chez les sujets inclus.



## I. HISTORIQUE

### 1. Dates clés dans l'histoire de *Helicobacter pylori* [1]

1893 : Bactéries spiralées gastriques rapportées pour la première fois dans l'estomac du chien

1906 : Mise en évidence de Spirochètes dans l'estomac humain

1924 : Une activité uréasique est rapportée dans l'estomac humain

1950 : L'Uréase chez les patients atteints d'ulcérations gastriques neutralise l'acidité gastrique par la production d'ammoniac

1975 : Présence de spirochètes et de gastrite dans 80% des ulcères gastriques

1976 : Cascades des étapes de la carcinogénèse gastrique proposée par la Correa

1983 : Micro-organismes *Campylobacter*-like associés à une gastrite avec possibilité d'ulcération bulbaire

1985 : Relations temporelles entre l'acquisition de l'infection à *H. pylori* et le développement de la gastrite.

1987 : Intérêts de l'éradication de *H. pylori* dans la cure de l'ulcère bulbaire

1989 : Suggestions du gène de *Helicobacter*

1993 : Eurogast Study Group met en évidence la corrélation infection à *H. pylori* et la mortalité par cancer gastrique.

1993 : Régression du lymphome de MALT de bas grade après éradication de *H. pylori*

1994 : *H. pylori* est classifié comme un carcinogène grade 1

1994 : L'infection à *Helicobacter pylori* doit être éradiquée dans l'ulcère bulbaire

1996 : Etude MACH 1: triple thérapie avec oméprazole produit le taux le plus élevé d'éradication.

1997 : Consensus de Maastricht

1999 : Etude MACH 2: tests de susceptibilité

2001 le cancer gastrique se développe uniquement chez les patients infectés par *H. pylori*

2002 Deuxième consensus de Maastricht

2005 Sérum pepsinogène est un bon marqueur prédictif du développement du cancer gastrique.

2005 Prix Nobel: Robin Warren et Barry Marshall.

2006 Troisième consensus Maastricht

## 2. Caractéristiques morphologiques et génotypiques de l'*Helicobacter pylori*

### a. Caractéristiques morphologiques

*Helicobacter pylori* est un bacille gram négatif, de 3 à 4 µm de long. Il est spiralé et mobile grâce à ses 4 ou 6 flagelles unipolaires (Figure 1). Il vit dans l'estomac de l'homme dans un environnement microaérophile produisant de nombreuses enzymes dont la plus cruciale pour sa survie est l'uréase. Cette enzyme, parmi les plus actives du monde bactérien, hydrolyse l'urée du liquide gastrique libérant de l'ammoniaque, permettant l'alcalinisation du milieu et la survie de la bactérie dans l'estomac acide [3].



Figure1 : aspect d'Helicobacter pylori en microscopie électronique montrant les flagelles unipolaires.

b. Caractéristiques génétiques :

Sur le plan génétique, il existe au sein de l'espèce *H. pylori* une très grande diversité génétique ; en effet les pourcentages d'homologie obtenus par hybridation moléculaire entre ADN génomique de souches d'origine très diverse varient de 65 à 95% [4]. Cette grande diversité génétique, unique dans le monde bactérien, est encore mal comprise mais aboutit toutefois à un monomorphisme phénotypique [1].

Les régions chromosomiques essentielles contiennent les gènes intervenant dans la synthèse de l'uréase, la cytotoxine VacA, de l'antigène CagA et des flagellines. La plus part des souches isolées en Asie de l'Est possèdent l'îlot de pathogénicité CagA et des allèles toxigènes du gène VacA, alors que seuls environ 50% des souches isolées en Europe ou aux USA possèdent ces gènes.

Cette diversité génétique pourrait s'expliquer par une dérive géographique ancienne des souches et /ou par une sélection différente des souches en fonction des caractéristiques de l'hôte. [4]

c. les facteurs d'adhérence :

Après multiplication des bactéries, une partie de celle-ci va adhérer aux cellules à mucus. H.pylori possède des adhésines qui sont des protéines lectine-like. In vivo l'adhérence d'H Pylori est influencée par les antigènes Lewis b. La signification clinique de cette constatation étant encore discutée. Sur le plan cellulaire, seules les cellules épithéliales possèdent des récepteurs spécifiques pour les adhésines de l'H. Pylori. [1]

d. Facteurs de virulence :

Tous les isolats de H.pylori présentent un certain nombre de propriétés qui leur permettent de survivre dans la lumière de l'estomac, et de coloniser la muqueuse gastrique. Cette aptitude unique est le fait d'un certain nombre de facteurs de virulence [5] :

- l'uréase dont la synthèse en très grande quantité permet la neutralisation du microenvironnement de la bactérie du fait de l'hydrolyse de l'urée gastrique et la libération d'ions ammonium : tamponne l'acidité gastrique.
- flagelles : assurant à la bactérie une très grande mobilité lui permettant de traverser la couche de mucus et d'échapper à l'acidité gastrique.
- molécules d'adhérences permettant une interaction spécifique avec des récepteurs des cellules épithéliales gastriques garantissant son installation et sa multiplication sous la couche de mucus au contact des cellules épithéliales.
- superoxyde dismutase et catalase : permettent la résistance à la phagocytose et donc l'échappement aux défenses immunitaires de l'hôte.
- facteurs protéiques toxiques : cytotoxine vacuolisante (vac A) : agissant directement sur les cellules épithéliales provoquant des lésions.

- Cag A : joue probablement un rôle majeur dans l'inflammation muqueuse et ceci expliquerait la plus grande intensité de la gastrite lorsque H.pylori est Coag A+.
- Nix A : capte le nickel nécessaire pour l'uréase.
- HP NAP : activation des neutrophiles.
- hémolysine : fonction d'hémolyse.
- lysolécithine : composé cytotoxique pouvant causer des ulcérations.
- facteurs mucolytiques : dégradation du mucus.
- acétaldéhyde : dénaturation protéique.

e. Réponse immunitaire vis-à-vis de l'infection à Helicobacter pylori :

Helicobacter pylori est à l'origine d'une inflammation gastrique continue chez la personne infectée. Cette réponse immunitaire consiste en un recrutement des polynucléaires neutrophiles, de lymphocytes B et T, et de macrophages. L'invasion de la muqueuse gastrique par la bactérie et l'attachement aux cellules épithéliales entraîne le déclenchement de la réponse immunitaire. L'agent pathogène peut se lier au complexe majeur d'histocompatibilité de type II (MHC) à la surface des cellules épithéliales entraînant leur apoptose. D'autres modifications cellulaires sont induites par des protéines codées par le cag-PAI et la translocation de CagA dans les cellules épithéliales gastriques. L'uréase ainsi que certaines porines contribuent à l'extravasation et au chimiotactisme des neutrophiles [6].

L'épithélium gastrique des sujets infectés par H.pylori possède un taux élevé d'interleukin-1 $\beta$  et le TNF $\alpha$ . Parmi elle l'interleukine-8, chémokine activatrice des neutrophiles exprimée par les cellules gastriques épithéliales, possède un rôle central dans la réaction immunitaire. H. pylori possédant le cag-PAI induit une

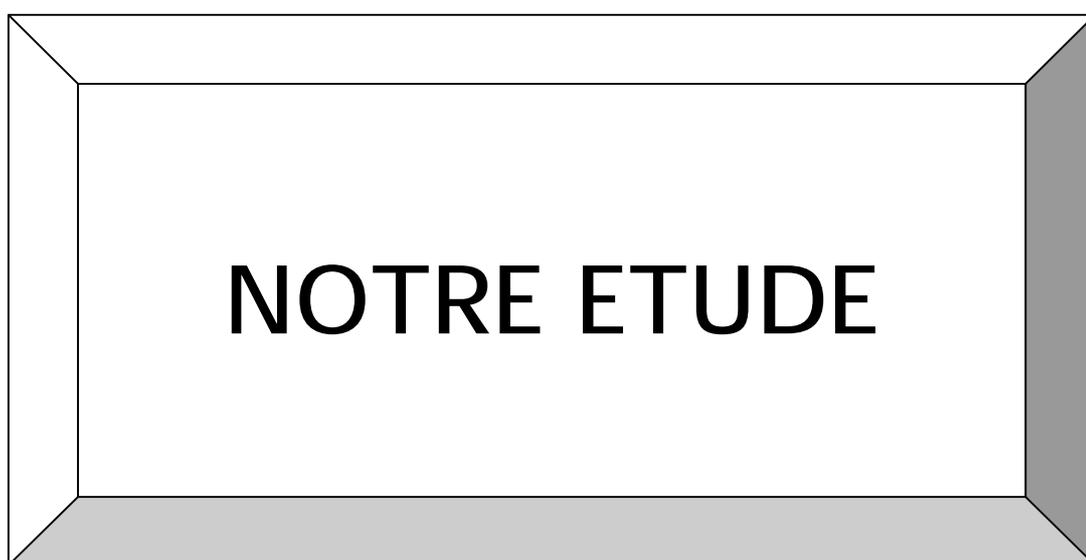
réponse plus importante de l'IL-8, cette réponse dépend de l'activation d'un facteur nucléaire NF- $\kappa$ B et d'un facteur activateur protéique AP-1[6].

H.pylori induit une réponse systémique vigoureuse et une réponse humorale muqueuse. Cette production d'anticorps ne contribue pas à l'éradication de l'infection mais entraîne plutôt des dommages tissulaires. Certains patients infectés par *Helicobacter pylori* possèdent des anticorps contre la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase des cellules pariétales gastriques et qui est corrélé avec une plus importante atrophie du corps. Durant la réponse immunitaire spécifique, différents sous-groupes de cellules T émergent. Ces cellules participent à la protection de la muqueuse ainsi qu'à la distinction entre bactéries pathogènes et commensales. Les cellules Th immatures peuvent se différencier en deux sous-types fonctionnels : cellules Th1 sécrétant IL-2, IFN- $\gamma$  et les cellules Th2 sécrétant IL-4, IL-5 et IL-10. Les cellules Th2 stimulent les cellules B en réponse à un pathogène extracellulaire alors que les cellules Th1 sont en général induites en réponse à un pathogène intracellulaire. Dans le cas de l'infection par H.pylori, une réponse par des cellules de type Th2 est la plus attendue vu que cette bactérie n'est pas invasive et induit une forte réponse humorale. Paradoxalement, on a remarqué que les cellules Th1 sont les plus souvent rencontrées. Les études ont démontré que les cytokines induites par les cellules Th1 entretiennent la gastrite alors que celles sécrétées par les Th2 sont plutôt protectrices contre l'inflammation gastrique. Cette orientation des Th1 peut être due à la production importante au niveau de l'antrum de IL-18 en réponse à l'infection à H. pylori [7].

## f. Histoire naturelle

Le statut socio-économique joue un rôle prépondérant dans l'acquisition et la propagation de l'infection par HP. Cela a été constaté durant les dernières décennies où les pays occidentaux ont vu leur taux de contamination régresser parallèlement aux changements d'habitudes alimentaires favorisant un régime végétarien et moins salé avec l'amélioration des conditions de conservation et de réfrigération à domicile ainsi que le contrôle des infections. Paradoxalement, l'utilisation fréquente d'antibiotique pour traiter d'autres maladies, a favorisé l'apparition d'effets non désirés et l'émergence de nouvelles souches résistantes et plus virulentes. Ces dans les pays les plus pauvres, comme en Afrique, où la colonisation bactérienne s'acquière plus jeune dans la vie favorisée par la forte densité humaine, la promiscuité et l'analphabétisme. Cependant, on ne retrouve pas, comme on s'y attendrait, chez ces populations une forte prépondérance de lésions gastriques évoluées et encore moins de cancer gastriques. Cela a suggéré l'intervention d'autres facteurs, comme les facteurs liés à l'hôte, les facteurs environnementaux, ainsi que ceux liés à la virulence de la souche bactérienne [2 ;13].

L'infection aiguë à *Helicobacter pylori* entraîne une hypochlorhydrie transitoire et est rarement diagnostiquée. Théoriquement une infection chronique atteindrait toutes les personnes portant une colonisation persistante par l'*Helicobacter pylori*. Cependant 80 à 90% ne seront jamais symptomatiques. Les 10% restant présenteront une symptomatologie digestive: l'ulcère gastro-duodéal dans 10% des cas, cancer gastrique dans 1% des cas et le lymphome du MALT dans moins de 1% des cas.



## I. Matériel et méthodes

### 1. Type et période d'étude

Il s'agit d'une étude prospective réalisée au CHU Hassan II de Fès s'étalant entre Mai 2009 et Mars 2010. Elle inclut 187 patients dans la région de Fès-Boulemane, pris en charge au service de gastro-entérologie pour investigation endoscopique de leur pathologie digestive haute.

### 2. Critère inclusion

Nos patients, tous âgés de plus de 15ans, consultaient pour l'un des symptômes clinique suivant : une dyspepsie ulcéreuse, des épigastalgies, un reflux gastro-œsophagien, un ulcère bulbaire, un ulcère gastrique, une œsophagite, une gastrite, une bulbite, une duodénite ou encore une tumeur gastroduodénale.

### 3. Critère d'exclusion :

Les patients exclus de l'étude sont les patients âgés moins de 15 ans, ou ayant pris un traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* durant les 3 derniers mois précédant la consultation, les femmes enceintes et allaitantes.

### 4. Méthodologie et collecte des cas :

Les patients admis au service de gastro-entérologie étaient référés à un médecin responsable qui incluait les patients colligibles pour l'étude. Une endoscopie digestive haute était réalisée avec rédaction d'un compte rendu sur une fiche CRF standardisée comportant les informations sociodémographiques et médicales des patients (voir annexe 1 et 2).

## 5. Techniques de recherche d'HP :

La recherche d'HP par les différentes techniques (invasives et non invasives) était réalisée chez 187 patients. Nous allons prendre la culture comme examen de référence pour la recherche d'HP, telle que rapporté dans la littérature. Cependant les difficultés de mise au point de technique de culture rencontrées au début de l'étude affectaient les 40 premiers cas. Nous allons tenir compte de 147 cas pour la fiabilité de notre étude et pour évaluer la sensibilité et spécificité de l'examen histologique devant la culture.

### a. Méthodes indirectes non invasives

#### i. Sérodiagnostic

Deux ml de sang était prélevé dans un tube sec et techniqué par un automate (IMMULITE 2000 ; SIEMENS), utilisant le même principe basées sur des ELISA en calculant le taux des IgG sériques spécifiques d'HP.

### b. Méthodes directes invasives :

L'exploration digestive haute visualisait la muqueuse gastrique et évaluait l'étendue des lésions macroscopiques en orientant les prélèvements biopsiques à visée diagnostic pour évaluer l'étendue des lésions. Ainsi 7 biopsies antrales avaient été réalisées dont 2 adressées pour le test à l'Uréase, 4 mises dans le PBS et 1 dans le Formol. Puis 2 biopsies fundiques dont 1 mise dans le PBS et 1 dans le Formol. La fixation se faisait au Formol tamponné à 10 % pendant 24h.

#### i. Etude histologique :

L'étude histologique se faisait sur plusieurs niveaux de coupe de 4µm avec coloration usuelle standard HE (Hématoxyline et Eosine). L'analyse se faisait au Laboratoire d'anatomie et de cytologie pathologiques du CHU Hassan II de Fès par

deux observateurs comptant toujours un sénior référent. L'interprétation se faisait selon le système de Sydney.

ii. Examen direct et culture bactérienne:

Les prélèvements biopsiques étaient conservés dans un récipient stérile contenant 0,5 ml de bouillon d'eau physiologique stérile, et adressés au laboratoire de bactériologie dans les 3 heures qui suivent. Les biopsies étaient broyées ou dilacérées stérilement au scalpel dans une boîte de Pétri. Le produit était étalé sur une lame et coloré par la méthode de Gram.

iii. Test rapide à l'uréase :

Un fragment de biopsie était placé dans un liquide tamponné à pH 6,4- 6,8 faiblement gélosé (CLOtest\*) contenant de l'urée 5 à 10 mMolaire avec un indicateur pH et un agent bactériostatique. La lecture s'effectuait après un délai de 20 min pendant lequel le kit était maintenu à 37 °C pour augmenter la sensibilité du test.

iv. Amplification génique de l'ADN (PCR) :

Cet examen, réalisé à partir de biopsies gastriques, consiste à produire de multiples copies d'une séquence spécifique d'ADN isolée à l'aide d'amorces, permettant d'identifier ainsi la présence de la bactérie. La détection par PCR de gènes de *H. pylori* se faisait par des kits commerciaux.

## 6. Tests statistiques :

L'analyse statistique avait été réalisée par le logiciel Epi Info 2008 (version 3.5.1), permettant l'étude de la concordance de l'examen histologique de recherche d'HP avec les autres techniques. Les résultats avec un p value < 0,05 étaient considérés comme statistiquement significatifs avec un intervalle de confiance à 95%.

## II. Résultats :

### 1. Etude analytique et discussion

#### 1.1 Profil épidémiologique et sociodémographique de notre population:

Dans notre série, la moyenne d'âge était de  $46,65 \pm 15,14$  ; [16-76]. L'échantillon regroupait 49% d'hommes contre 51% de femmes, qui étaient dans la moitié des cas issus d'un milieu socio-économique moyen (49,5%). La classe socio-économique favorable et défavorable était représentée par 21% et 29,5% respectivement (Fig. 2).

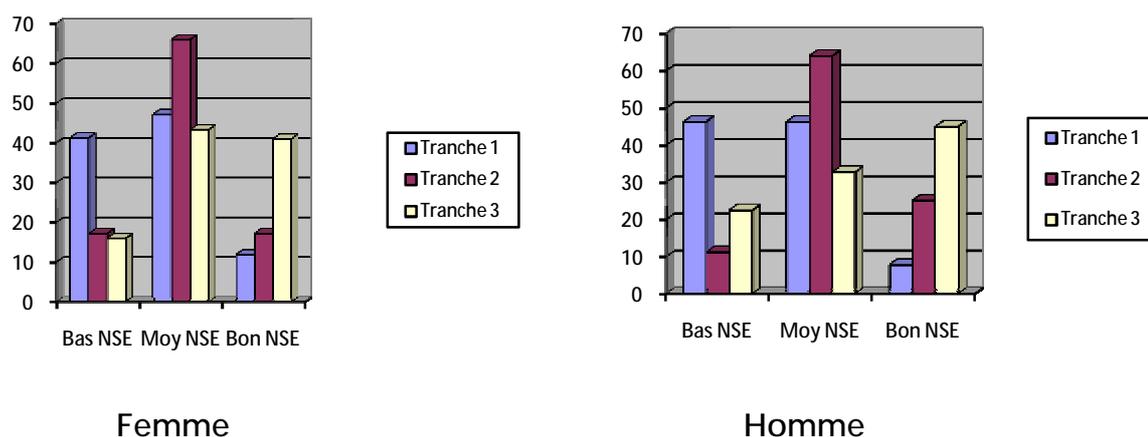


Figure 2 : Répartition des tranches d'âge par rapport au niveau socio-économique (NSE) selon le sexe : Tranches d'âge [ans] tranche 1 : [15-30[ ; tranche 2 : [30-50[ ; tranche 3 : [50-76].

Nos patients rapportaient le plus souvent des douleurs épigastriques (67,7%), ou plus rarement des hémorragies digestives hautes ou une anémie, représentés respectivement par 8% et 6 %. Des antécédents médicaux à type de dyspepsie, un ulcère duodéal ou un ulcère gastrique étaient retrouvés chez 13%, 12,5% et 10 %

de nos patients. Aucun antécédent particulier n'était retrouvé chez 47% d'entre eux. La consommation d'alcool ou de tabac était notée chez 4% et 24% respectivement. L'*Helicobacter pylori* était objectivé à l'examen histologique dans 68,4 % des cas (128/187), touchant les deux sexes de façon équivalente. Un ulcère duodéal était retrouvé chez 14,8% du groupe HP+.

### 1.2 Discussion :

L'infection par *Helicobacter pylori* est l'une des infections les plus répandues dans le monde. Elle toucherait plus de 50% de la population mondiale sans discrimination de sexe. Sa prévalence est variable dans les différentes régions du monde, avec une forte prépondérance dans les pays pauvres à promiscuité élevée (Figure 3).

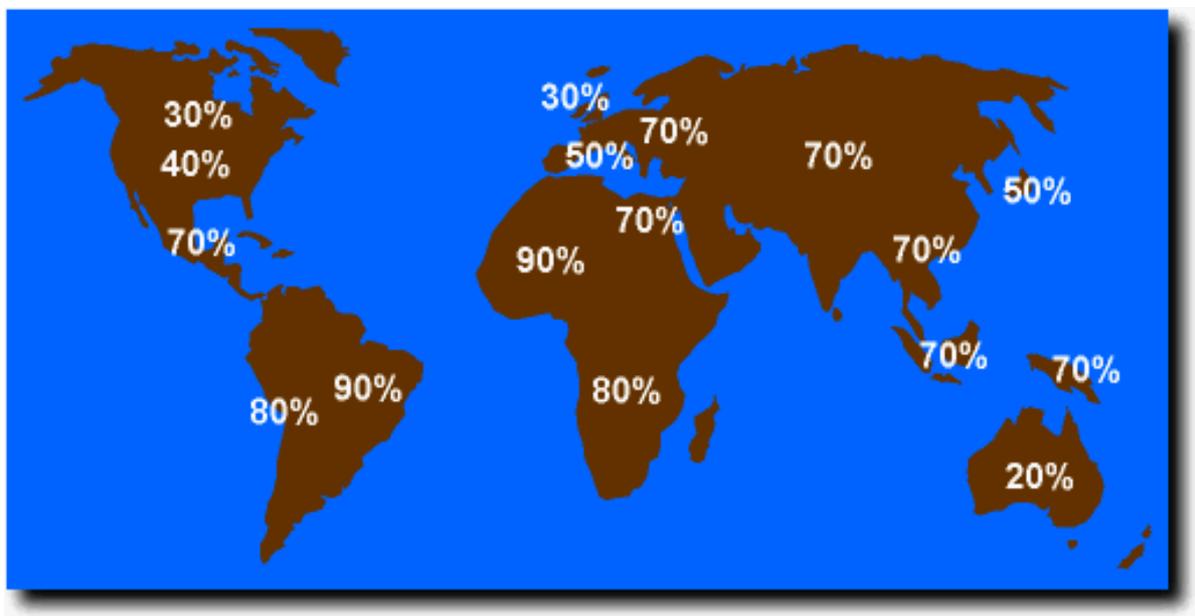


Figure 3 : Répartition géographique de l'infection à *Helicobacter pylori* dans le monde

En général, dans les pays en voie de développement, l'infection s'observe très tôt dans l'enfance pour atteindre 80 à 90 % de la population à l'âge de l'adulte [1]. Plusieurs facteurs sont incriminés pour expliquer cette prévalence. Parmi eux, la promiscuité et le bas niveau socio-économique jouent un rôle majeur.

Les données actuelles suggèrent que la transmission de cette bactérie est interhumaine. Elle se fait durant les cinq premières années de la vie, comme le suggère de nombreuses études récentes. En effet l'estomac de l'homme est le seul réservoir de cette bactérie connu à ce jour, mais le mode de transmission exact, oro-oral ou oro-fécale, reste à démontrer [2].

Au Maroc, il n'existe pas d'études épidémiologiques, sur le plan national, évaluant la prévalence de cette infection chez les malades ulcéreux. Selon une étude réalisée sur le plan régional, la prévalence de l'infection HP serait de 84% dans la région de Fès-Boulemane [1]. Les résultats obtenus dans notre étude avec 68,4 % de sujets infectés par l'H. Pylori confirme cette prévalence et s'affiche dans une démarche d'évaluation de la concordance des techniques de diagnostic d'infection par cette bactérie afin de mettre en place une stratégie diagnostique et thérapeutique univoque au CH Hassan II de Fès.

Les données sociodémographiques dans notre étude rejoignent celles rapportées dans la littérature [2 ;13].

## 2. Etude anatomo-pathologique :

### HP / ATROPHIE et METAPLASIE INTESTINALE :

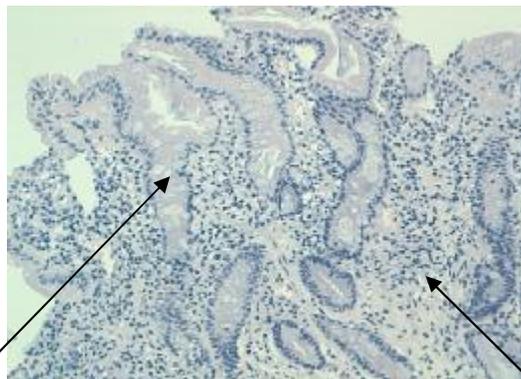
#### 2.1 Analyse des résultats :

La fréquence de l'atrophie était plus importante dans le groupe HP+ (86%) par rapport au groupe HP - (73%) ;  $p < 0.05$ , avec une légère prédominance chez les femmes (Hommes : 49% ; Femmes : 51%). Ces lésions étaient plus fréquentes pour

les sujets âgés plus de 30 ans (<30ans : 13,7% ; [30-49ans] : 39% ; [50-76ans] : 47%) (Figure 4', 4''). La fréquence de la métaplasie intestinale n'était pas statistiquement significative entre le groupe HP+ et HP-.



Figure 4: Hélicobacter pylori



Métaplasie intestinale

Atrophie gastrique

Figure 4': Atrophie fundique avec métaplasie intestinale (HEx100)

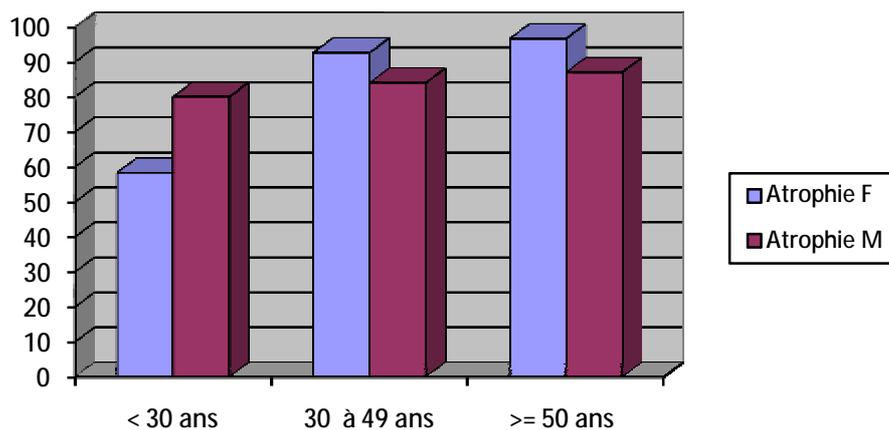


Figure 4'': Répartition de l'atrophie dans le groupe HP+ selon le sexe et les tranches d'âge. ( $p < 0,05$ )

## 2.2 Discussion :

L'atrophie est définie par une perte de tissu glandulaire suite à des lésions muqueuses répétitives. La métaplasie intestinale est définie par le remplacement des cellules mucineuses gastriques, à pôle apicale fermé, par des cellules caliciformes à pôle apicale ouvert. Le degré d'atrophie glandulaire et de métaplasie intestinale s'apprécie mieux sur les biopsies de l'angulus, et sont plus prononcées en présence d'HP et quand les lésions sont plus évoluées notamment en cas de « early gastric cancer » [11]. Paradoxalement, le taux de patients avec HP+ diminuent sachant que la modification du pH gastrique avec l'installation de l'atrophie et la métaplasie intestinale est hostile à l'HP (Figure 5).

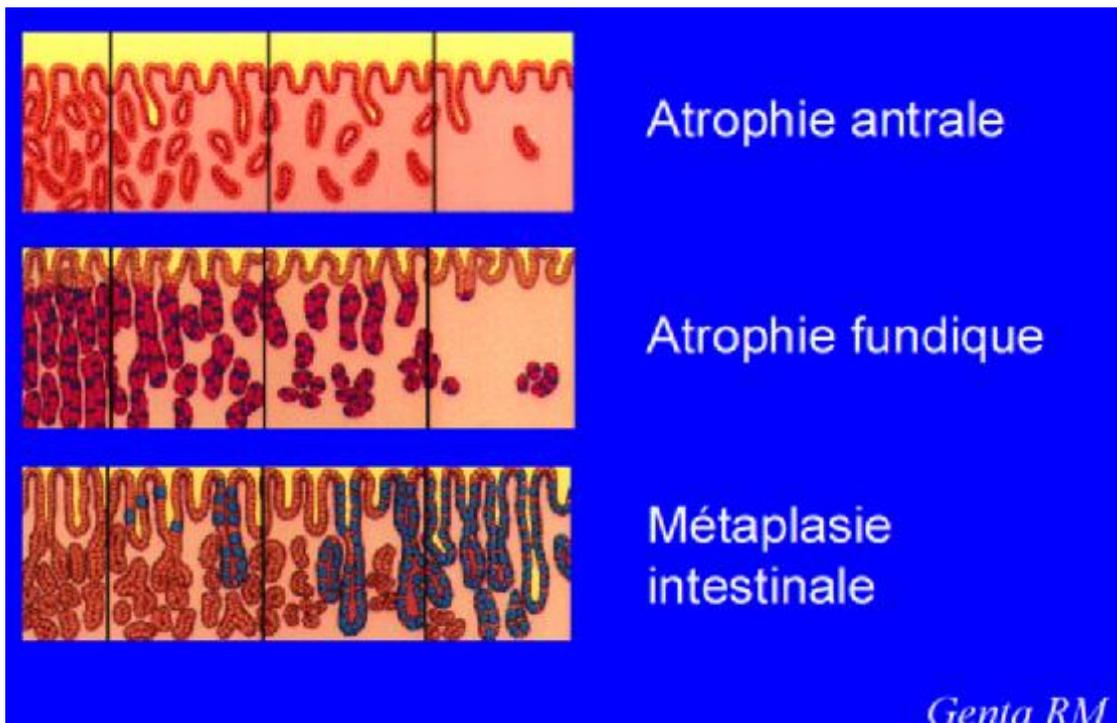


Figure 5 : Schéma montrant le degré des lésions histologiques accompagnant la gastrite à HP.

La progression de l'atrophie chez les sujets infectés par l'HP constitue une étape précancéreuse qui évoluerait avec l'âge vers le cancer gastrique [11].

## HP / INFLAMMATION FOLLICULAIRE.

### 1. Analyse des résultats :

La fréquence de l'inflammation folliculaire (Fig. 6) n'était pas statistiquement significative entre le groupe HP+ (54%) par rapport au groupe HP - (49,2%) ;  $p > 0.05$ .

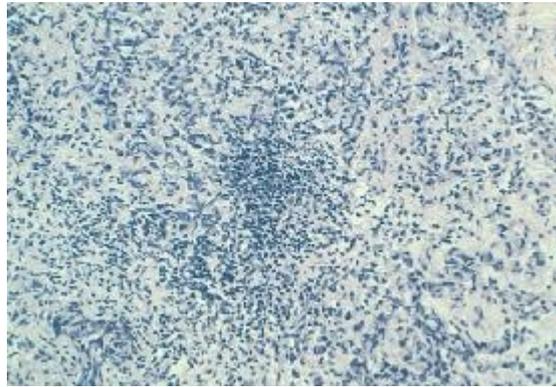


Figure 6 : Gastrite folliculaire (HEX40)

### 2. Discussion :

La muqueuse gastrique normale contient peu de lymphocyte T et B et est dépourvue de follicules lymphoïdes. La découverte de ces formations à centre claire germinatif témoignant d'une prolifération des lymphocytes B est un indicateur de gastrite à HP persistante, et représente un exemple de MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses). Il peut être rencontré dans toutes les gastrites à HP et pourrait évoluer vers un lymphome du MALT [2 ;12]. La sévérité de l'inflammation serait déterminée par les effets pro-inflammatoires locaux liés à la virulence de la souche bactérienne vis-à-vis de la muqueuse gastrique, ainsi que la prédisposition génétique de l'hôte [6].

Le traitement d'éradication de l'HP permet souvent la résolution des follicules lymphoïdes même en cas de suspicion de Lymphome de MALT [12].

### HP / ACTIVITE :

#### 1. Analyse des résultats :

L'activité était plus importante chez le groupe HP+ (85%) par rapport au groupe HP - (58%) ;  $p < 0.05$  (Fig. 7). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux sexes ni avec les tranches d'âge.

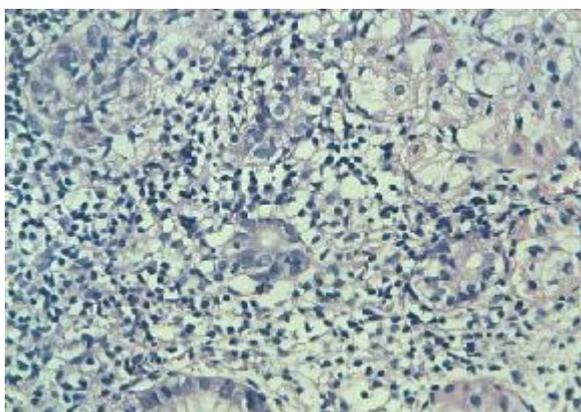


Figure 7 : Gastrite active à polynucléaires neutrophiles (HEx100)

#### 2. Discussion :

L'infection chronique par HP est le plus souvent accompagnée par la présence d'un certain nombre de polynucléaires neutrophiles altérant les glandes gastriques. On parle alors d'une gastrite chronique active. Son intensité déterminerait l'importance des lésions au niveau de la muqueuse gastrique déterminée par la libération d'un certain nombre de médiateurs inflammatoires néfastes comme les ROS (Reactive Oxygen Species).

## HP / DYSPLASIE

### 1. Analyse des résultats :

La fréquence de la dysplasie n'était pas statistiquement significative entre les 2 groupes HP+ et HP- ( $p > 0,05$ ) (Fig. 8). Tous les cas de dysplasie (2,1%), étaient de bas grade. Les hommes étaient plus touchés que les femmes. Il n'y avait pas de lien statistiquement significatif entre la dysplasie et l'atrophie. Par contre, la métaplasie intestinale était corrélée à la dysplasie de bas grade dans 50% des cas ( $p < 0,05$ ).

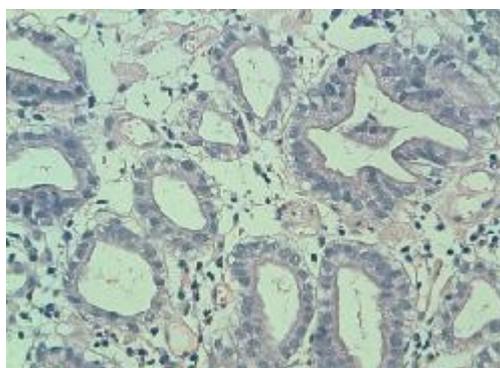


Figure 8 : Dysplasie glandulaire de bas grade (HEx100).

### 2. Discussion :

La persistance et l'évolution de l'infection HP s'accompagnent de l'installation des lésions de dysplasie, qui peut être de bas grade en passant par des lésions de haut grade avant d'atteindre le stade de « early gastric cancer ». C'est l'ultime étape du processus de carcinogénèse. La prévalence de l'HP est plus basse dans cette situation vu la modification de l'environnement gastrique qui devient hostile à la prospérité de l'HP [11].

## HP / CANCERS GASTRIQUES :

### 1. Analyse des résultats :

Nous avons relevé 6,4 % de cancers gastriques (12/187). L'*Helicobacter pylori* était retrouvé à l'examen histologique dans 41,6 % (5/12). Les hommes (8/12) étaient 2 fois plus touchés que les femmes (4/12). La moyenne d'âge était de 56 ans  $\pm$  13,87 [30-75]. Le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton était le plus fréquent (Figure 9). Il représentait 58,33% (7/12) dont 25% (3/12) diffus au niveau de la paroi gastrique. Trois des adénocarcinomes (25%) étaient de localisation antrale, et 2 lymphomes diffus à grande cellules B (16,6%) de localisation fundique (Figure 10). Il n'y avait aucun cas de lymphome du MALT ni d'ulcère duodéal associé au cancer.

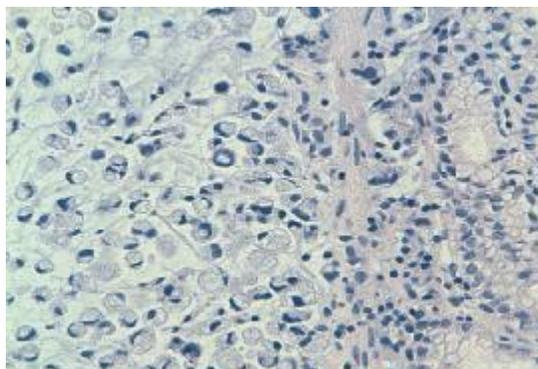


Figure 9 : Carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton (HEx100)

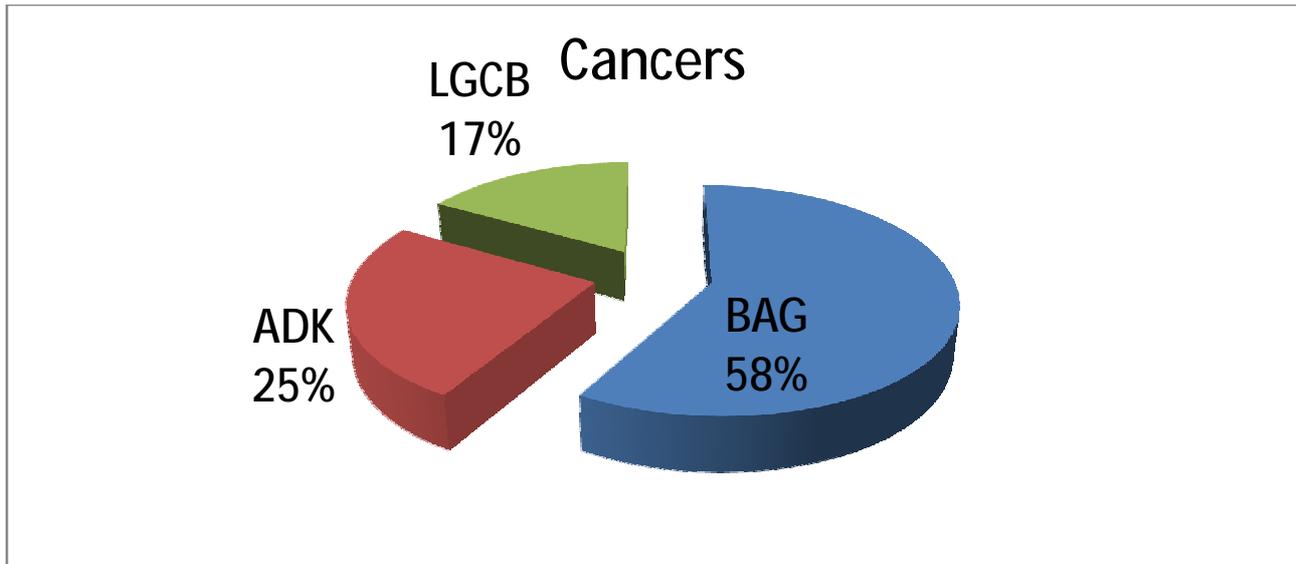


Figure 10 : Fréquence des cancers gastriques.

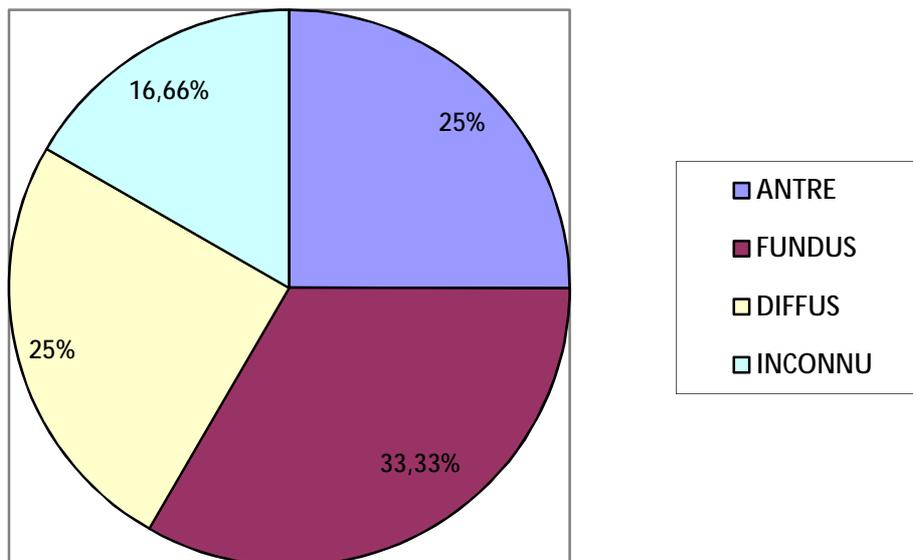


Figure 11: Répartition des cancers selon la localisation.

## 2. Discussion :

Dans notre série, les carcinomes représentent 5% de l'ensemble des patients. Cette fréquence est plus élevée par rapport à celle rapportée dans la littérature [13]. Le lymphome B diffus à grandes cellules représente 1% des cancers dans notre série. La présentation clinique dépend de facteurs de l'hôte et bactériens (fig. 12). Dans notre série la moitié des adénocarcinomes étaient associés à des dysplasies de bas grade, ce qui confirme la filiation dysplasie-cancer. Les patients qui possèdent une sécrétion acide importante sont prédisposés à la gastrite à prédominance antrale et donc à la pathologie ulcéreuse duodénale. Les patients par ailleurs ayant une sécrétion acide moins importante présenteraient plutôt une gastrite prédominante au niveau du corps de l'estomac et les prédisposerait donc à l'ulcère et au carcinome gastrique.

L'infection à *Helicobacter pylori* induit la formation du tissu du MALT au niveau de la muqueuse gastrique entraînant l'émergence d'une autre pathologie liée à cette infection : lymphome du MALT.

La variabilité génétique de l'HP intervient beaucoup dans la diversité clinique. On a pu identifier plusieurs gènes incriminés dans cette pathogénie : *vacA* ; *cagA* ; *cagE* ; *iceA* et *babA*.

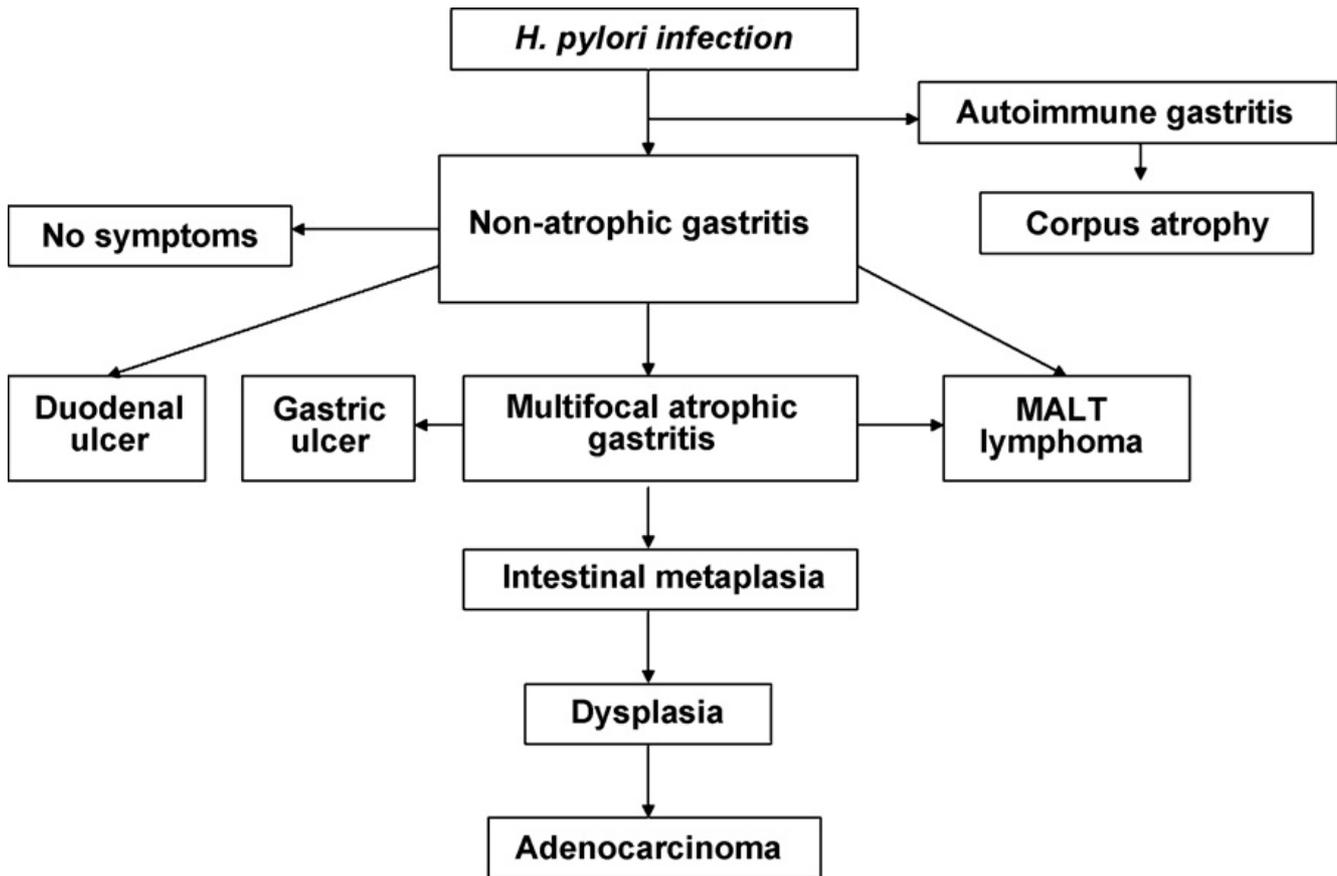


Figure 12. Représentation schématique de l'évolution Clinique suivant l'infection par H pylori

### 3. Evaluation de la concordance entre l'histologie et les autres techniques:

L'étude anatomo-pathologique des biopsies gastriques permet de diagnostiquer les lésions histopathologiques liées à l'infection par HP. Cependant, l'interprétation au microscope optique, qui est un examen observateur-dépendant, montre souvent des différences majeures d'un pays à l'autre, parfois d'un département à l'autre, voire au sein même d'une seule institution [8]. Cette situation qui rendait impossible l'exploitation et la comparaison des résultats, jusqu'à la mise en place du système de Sydney qui a permis pour la première fois en 1991, de définir les paramètres histologiques, de déterminer la répartition topographique et finalement de se prononcer sur l'éthiopathogénèse [9]. En effet,

ce consensus établi en Australie, avait recommandé d'effectuer, lors d'une fibroscopie digestive haute, 2 biopsies antrales et 2 biopsies fundiques. L'addition d'une biopsie au niveau de l'angulus, recommandée par certains auteurs, dans le but de détecter les lésions d'atrophie débutante et de métaplasie intestinale n'a pas démontré la supériorité par rapport à l'échantillonnage standard [9 ; 10]. L'analyse histologique qui est basée sur une échelle analogique visuelle, permet d'apprécier l'intensité de l'inflammation chronique par la présence de lymphocytes au niveau de la lamina propria et de déterminer le degré d'activité évalué par la présence des polynucléaires neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique (Figure 13). L'un des points forts qui sort de ce consensus établi en Australie est la distinction entre les gastrites à HP et celles qui ne le sont pas. Ces dernières regroupent les gastrites auto-immunes, chimiques et réactionnelles [10].

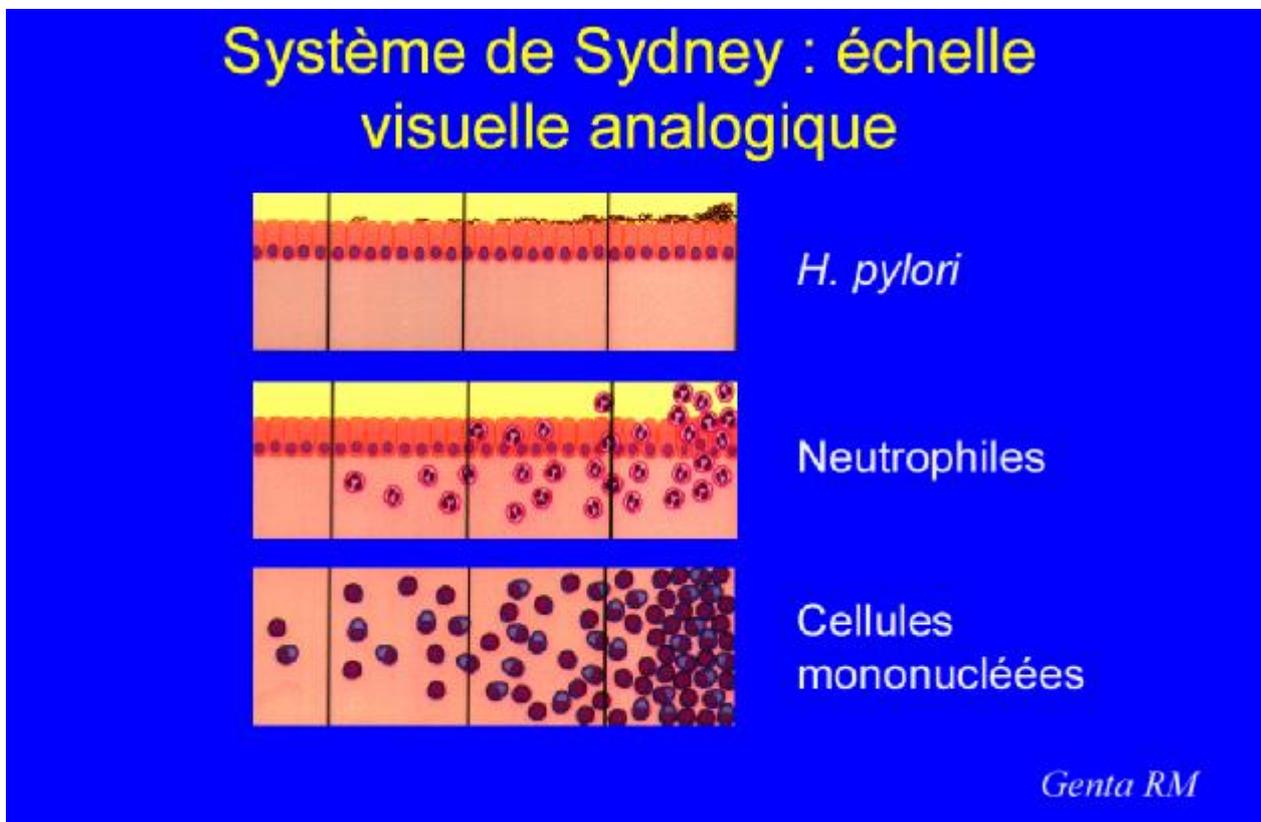


Figure 13: Schéma montrant l'intensité des éléments de la gastrite à HP.

L'infection par l'HP commence par une gastrite aiguë. Cette phase transitoire (7 à 10 jours), coïncidant avec la multiplication et la colonisation bactérienne, est caractérisée sur le plan histologique par une dégénérescence de la surface épithéliale avec une infiltration par des polynucléaires neutrophiles. Certains sujets vont spontanément éliminer le microorganisme. Cependant dans la majorité des cas, l'infection persiste avec l'arrivée, en grand nombre au niveau de la muqueuse gastrique, des lymphocytes et des plasmocytes l'inflammation chronique. La gastrite est alors désignée chronique et active.

Le degré d'inflammation chronique est corrélé à l'intensité de la colonisation et à la virulence de la souche bactérienne qui sévit essentiellement au niveau de l'antrum gastrique, expliquant ainsi l'importance des lésions rencontrées à cette zone. La colonisation du fundus survient par la suite à cause de la diminution de l'acidité avec la destruction progressive des cellules pariétales, et l'installation de l'atrophie glandulaire.

L'examen histologique est un moyen diagnostique très répandu. La sensibilité et la spécificité de cet examen sont supérieures à 90 % par rapport à la culture qui peut avoir une sensibilité et une spécificité de 90% et 100% respectivement. Ces chiffres ne sont cependant obtenus qu'avec une standardisation de la méthode et une analyse par un anatomopathologiste expérimenté.

La méthode doit comporter une fixation des biopsies dans le formol et adopter des colorations facilitant la reconnaissance de la bactérie au microscope

(Giemsa modifié ou crésyl violet (Figure 14), la coloration par l'hématéine éosine visualise mal les corps bactériens.

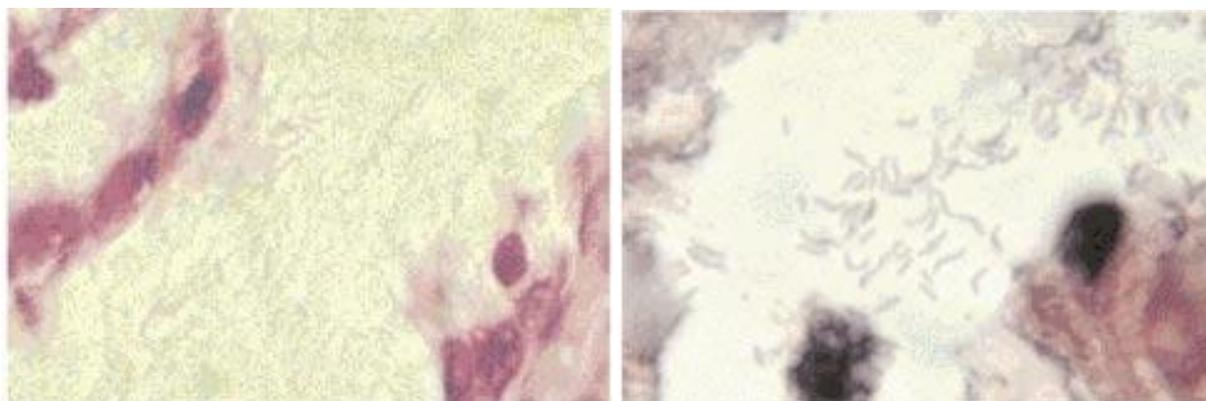


Figure 14 : Coloration crésyl violet

#### Avantage :

Cette méthode permet l'examen de la gastrite constamment associée à *H. pylori* et la recherche de complications telles que l'atrophie, la métaplasie intestinale avec dysplasie, le lymphome ou le cancer. La présence d'une métaplasie intestinale diminue la sensibilité de la détection de *H. pylori*. Le couple histologie culture est toujours considéré comme le gold standard. Cette technique est la seule à permettre en pratique clinique, l'identification d'un autre micro-organisme proche de *H. pylori*, *Helicobacter heilmannii*, responsable d'environ 2% des gastrites chroniques et parfois d'ulcérations gastroduodénales.

#### Inconvénients :

Cette méthode nécessite une standardisation et un anatomopathologiste expérimenté. En plus sa fiabilité dépend du site, du nombre et de la taille des biopsies. Atrophie sévère ainsi que la métaplasie intestinale diminuent la densité

bactérienne. Ses performances sont aussi moins bonnes pour le contrôle d'éradication.

a. Concordance Histologie/sérologie :

Les résultats de l'histologie et de la sérologie étaient statistiquement significatifs et concordants dans 66% ( $p=0,03$ ).

La sensibilité et la spécificité de la sérologie sont supérieures à 90 %. Le taux des anticorps reste élevé pendant la durée de l'infection et diminue progressivement dans les 4 à 6 mois qui suivent la disparition de la bactérie. La détection de certains marqueurs sérologiques de virulence des souches (anticorps anti-CagA, par exemple) sera probablement possible dans l'avenir grâce à la technique de l'immunoempreinte (Western-blot). Les tests utilisant la méthode Elisa sont les plus couramment utilisés. Les IgG apparaissent 2 à 3 semaines après le début de l'infection.

Inconvénients : variabilités des performances des différentes méthodes proposées. La sérologie est déconseillée pour le contrôle précoce de l'éradication en raison de la diminution lente et inconstante des anticorps

Avantages : méthode simple à la portée. Possède un intérêt dans le dépistage ou pour la confirmation de l'infection en cas de résultats équivoques des autres méthodes.

b. Concordance Histologie/Test rapide à l'uréase (TRU) :

Les résultats de l'histologie et du TRU étaient statistiquement significatifs et concordants dans 63,5% ( $p=0,002$ ).

Le principe du TRU repose sur la forte activité uréasique de *H. pylori* qui hydrolyse l'urée en ammoniac. L'ammoniac libérée accroît le pH du milieu de réaction et fait virer de couleur l'indicateur de pH. Les tests sur gélose (CLOtest®) utilisés dans notre étude sont les plus pratiques d'emploi. Ce test a une sensibilité moyenne de plus de 80 % et une spécificité de 95 %.

La lecture précoce à 20 min, qui correspond plus à l'emploi pratique d'un test rapide, diminue la sensibilité et ne peut de ce fait être recommandée. La sensibilité de ce test est réduite si la densité bactérienne est faible, ce qui explique qu'il ne peut être utilisé pour évaluer l'éradication ou après la prise récente d'un traitement anti-sécrétoire. La prolongation du délai d'observation jusqu'à 24h augmente la sensibilité mais au dépend de la spécificité.

Avantages : réponse rapide quand à la présence d'Hélicobacter surtout en cas de densité bactérienne importante permettant ainsi de raccourcir la durée du traitement de l'ulcère bulbaire non compliqué à 1 semaine de trithérapie.

Inconvénients : sa sensibilité est réduite si la densité bactérienne est faible, en cas de présence de sang dans la cavité gastrique et en cas de prise d'IPP ou anti-H2.

### c. Concordance Histologie/ Culture :

Les résultats de l'histologie étaient concordants avec la culture dans 49,5% des cas avec test statistique non significatif ;  $p=0,17$ . L'histologie a permis de détecter 75% de cas positifs avec la culture, ce qui est un chiffre intéressant pour la sensibilité de ce test.

La culture est une méthode diagnostique très spécifique. L'intérêt principal de la culture est la détermination de la sensibilité de la bactérie aux antibiotiques et probablement, dans le futur, la recherche de marqueurs de virulence. La bactérie est fragile et doit être maintenue viable dans une atmosphère micro aérobie réfrigérée à 4°C pendant l'acheminement au laboratoire de bactériologie en moins de 4 heures.

Au-delà de 4 heures de délai d'acheminement, l'usage d'un milieu de transport adapté est indispensable. Ces contraintes de transport sont un obstacle à la diffusion de cette méthode diagnostique en pratique courante. Il serait néanmoins souhaitable d'améliorer sa disponibilité. Le délai de réponse est de 3 à 12 jours en fonction des caractéristiques de la souche.

Inconvénients : nécessite un transport adapté et des milieux spéciaux avec une atmosphère micro aérobie à 37°C. La pousse bactérienne peut nécessiter jusqu'à 15 jours et reste coûteuse.

Avantages : permet de tester la sensibilité aux antibiotiques à l'aide d'un antibiogramme. Elle permet même de détecter par PCR certaines mutations responsables de résistances. Enfin, elle permet de mettre en évidence des marqueurs de virulence.

#### d. Concordance Histologie/ Examen direct

L'histologie et l'examen direct étaient concordant dans 49% ;  $p=0,04$ .

#### e. Concordance Histologie/ PCR

Les résultats de l'histologie n'étaient pas concordants avec la PCR (61 % de concordance ;  $p=0,11$ ).

LA PCR est un examen qui n'est pas encore centré dans la pratique courante. L'amplification génique s'effectue à partir de biopsies gastriques avec une sensibilité de plus de 90 %. La disponibilité de ces tests est encore très limitée. Il s'agit probablement d'une technique d'avenir qui permet le diagnostic de l'infection avec des conditions de prélèvement ou de transport moins contraignants que pour la culture.

Avantages : détection de l'HP même en cas de dégradation du prélèvement, déterminer la sensibilité aux antibiotiques

Inconvénients : disponibilité limitée, pas d'informations sur la viabilité de la bactérie

#### 4. Discussion :

Les méthodes permettant de faire le diagnostic d'une infection à *Helicobacter pylori* sont nombreuses et comprennent des méthodes non invasives et invasives. Chaque méthode possède ses avantages et ses inconvénients. L'endoscopie gastrique, même si elle est invasive, elle reste souvent indispensable pour explorer la muqueuse gastrique et orienter les biopsies. Seul l'examen histologique des fragments des différentes zones de l'estomac, offre à la fois la détection de l'infection par l'HP et l'évaluation des lésions histologiques associées. Elle permet le suivi des patients soumis à un traitement d'éradication d'HP et de détecter chez

eux d'éventuel néoplasie. Aucune autre technique ne peut remplacer l'histologie. De plus dans notre étude, on pourrait souligner la capacité de cet examen à détecter les vrais positifs (75%), même si environ 39 % de cas + en histologie n'ont pu être détecté par la culture. Cette situation pourrait être due, comme dans notre série à la difficulté de mise au point de la technique de culture pour la première fois dans notre institution. (Tableau 2)

On considère que le gold standard pour le diagnostic d'une gastrite à HP est basé sur une culture positive, ou bien quand celle-ci est négative, un examen histologique et un test rapide à l'uréase positifs. Les patients sont classés comme non infectés par HP quand les 3 tests sont négatifs [14]. L'histologie garde sa valeur comme moyen diagnostic efficace quand elle est standardisée et couplée aux colorations spéciales selon l'habitude de chaque laboratoire. Dans notre série, nous sommes contents d'une standardisation de l'étude histologique qui se faisait toujours sur plusieurs niveaux de coupe, interprétées par deux observateurs, comptant toujours le même sénior référent. La coloration spéciale au Giemsa avait été utilisée dans notre étude, mais ne couvrant pas la totalité de nos cas.

De plus, dans notre étude, les meilleurs résultats de concordance avec l'histologie étaient enregistrés par ordre décroissant avec la sérologie, le test rapide à l'uréase et l'examen direct respectivement (66 % ; 63,5 % ; 49 %). Quand c'est possible, l'utilisation simultanée de plusieurs techniques, comme recommandé dans la littérature [14], augmenterait les chances de détection de l'infection par HP. Cependant, il est difficile d'obtenir une concordance parfaite entre les différentes techniques souligné par les résultats des études antérieures. Cette concordance pouvait varier entre 55% et 72% dans les meilleurs des cas [14].

Nos résultats de concordance sont plus bas que ceux rapportés dans la littérature [14]. Les méthodes de recherche d'HP réalisés au cours notre étude étaient concordants pour les 6 tests chez 17,6 % des patients (26/147), soit dans 15 % (22/147) pour les tests positifs et 2,7% (4/147) pour les tests négatifs.

Le taux de discordance était de 82 % (121/147). (Tableau 1)

Tableau 1 : Taux de concordance entre l'histologie et les autres méthodes.

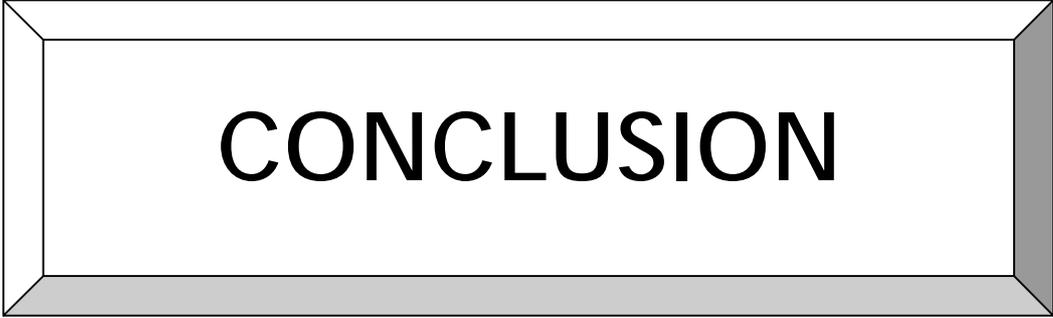
	Pourcentage de concordance	p value
Histologie/sérologie	66 %	0,03
Histologie/TRU	63,5 %	0,002
Histologie/Examen Direct	49 %	0,04
Histologie/culture	49,5 %	0,17
Histologie/PCR	61 %	0,11

## Tableau 2: les différentes méthodes invasives de diagnostic de l'HP

**Tableau I.** – Avantages et inconvénients des méthodes invasives de recherche de *H. pylori*.

*Advantages and limitations of invasive diagnostic methods of Helicobacter pylori infection.*

Méthodes invasives	Inconvénients	Avantages	Indications principales
	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoscopie nécessaire</li> <li>- Coût élevé (sauf symptômes à explorer)</li> <li>- Délai après traitement :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• antibiotiques (4 sem),</li> <li>• antisécrétoires (2 sem)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic endoscopie :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• maladie ulcéreuse</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Endoscopie (+++) :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• diagnostic primaire</li> <li>• contrôle éradication</li> </ul> </li> </ul>
Anatomie pathologique	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Facteurs limitants :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• échantillonnage biopsies (site, nombre, taille)</li> <li>• expérience médecin</li> </ul> </li> <li>- Post-éradication (Se ↓)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Performances (+++)</li> <li>- Disponibilité (+++)</li> <li>- Relecture/centralisation</li> <li>- Diagnostic :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• lymphome gastrique</li> <li>• cancer gastrique</li> <li>• gastrite (typologie)...</li> </ul> </li> <li>- <i>H. heilmannii</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diagnostic primaire</li> <li>- Contrôle éradication (+++)</li> <li>- Examen de routine (+++)</li> </ul>
Test rapide de l'uréase	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Sensibilité ↓</li> <li>- Non-remboursement</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spécificité (lecture &lt; 4 h)</li> <li>- Diagnostic rapide (+++)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ulcère duodénal</li> </ul>
Culture	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficultés techniques :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• transport</li> <li>• délai long (3-12 j)</li> </ul> </li> <li>- Disponibilité restreinte</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spécificité (100 %)</li> <li>- Antibiogramme (+++)</li> <li>- Marqueurs de virulence :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• îlot <i>cag</i> (+++)</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Contrôle éradication (+++)</li> </ul>
Amplification génique (PCR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Disponibilité restreinte</li> <li>- Centres de recherche :                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• coût élevé</li> <li>• matériel spécialisé</li> </ul> </li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Performances (+++)</li> <li>- Transport/conservation</li> <li>- Sites extra-gastriques</li> <li>- Résistance clarithromycine</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Recherche clinique</li> <li>- Recherche fondamentale</li> </ul>



# CONCLUSION

La prévalence des gastrites à HP dans notre étude est élevée (68,5 %). Le diagnostic de l'infection par HP peut être fait par différentes techniques. Chacune d'entre elle a ses performances et ses failles. D'après nos résultats, l'examen histologique a une sensibilité de 75 % par rapport à la culture. Une méthodologie rigoureuse en tenant compte des indications de l'endoscopie gastrique, permet d'améliorer la rentabilité notamment de ces examens. Seule l'étude anatomo-pathologique permet à la fois cette détection et l'évaluation des lésions histologiques associées.

On souligne également que dans notre étude, les cas de cancer étaient associés dans 50 % à une dysplasie de bas grade, et jamais accompagnés d'un ulcère duodénal. Seul l'ulcère gastrique est susceptible d'entamer le processus de carcinogénèse associé à l'H. Pylori.



**PERSPECTIVES ET  
RECOMMANDATIONS**

La standardisation de nos méthodes et le couplage simultané avec d'autres techniques, notamment la sérologie ou le test rapide à l'uréase offre les meilleures chances de diagnostic positif des gastrites à HP, permettant ainsi la sélection des patients nécessitant un traitement d'éradication de cette bactérie avant l'installation des lésions néoplasiques [16].

L'implication de l'H. Pylori dans le processus de carcinogénèse gastrique, et la constatation d'une fréquence élevée de ce cancer dans notre série, nous poussent à rechercher d'autres facteurs incriminés dans cette séquence, qui sont liés à l'environnement, facteur de l'hôte et surtout aux facteurs de virulence de la souche bactérienne.

Des efforts sont à mettre en œuvre pour augmenter la spécificité de test en comparaison avec la culture.

Des études supplémentaires apporteront de nouvelles données avec la réalisation d'un génotypage de l'HP qui pourra être corrélé avec les cas de cancer retrouvés dans notre étude.

## RESUME

La gastrite à HP est une affection très répandue dans le monde. Elle touche tous les âges de toutes les classes socio-économiques. Elle est responsable d'un grand nombre de pathologie et est fortement incriminée dans la pathogénèse de la maladie ulcéreuse. L'évolution est marquée par le risque de développement de cancers gastriques notamment le cancer à cellules indépendantes, l'adénocarcinome gastrique de type intestinal ou bien le lymphome du MALT. L'*Helicobacter pylori* est classé comme agent carcinogène de classe I par l'IARC.

La recherche de cette bactérie par l'examen histologique a sa place parmi les différentes techniques de détection. L'étude anatomo-pathologique des biopsies gastrique permet non seulement de détecter l'*H. Pylori*, mais aussi d'évaluer les lésions histologiques associées et de diagnostiquer d'éventuel cancer parfois à un stade précoce par la découverte de lésion précancéreuses telle que l'atrophie, la métaplasie intestinale et la dysplasie.

La prévalence de l'infection à HP est supérieure à 68,4 % dans la région de Fès-Boulemane. Les lésions cancéreuses associées sont dominées par le carcinome à cellules indépendantes en bague à chaton qui est de très mauvais pronostic.

## BIBLIOGRAPHIE

[1] Prévalence de l'infection à *Helicobacter pylori* dans l'ulcère bulbaire hémorragique. Thèse n° 62/07.

[2] Torres J, Pérez-Pérez G, Goodman K J. A Comprehensive Review of the Natural History of *Helicobacter pylori* Infection in Children Archives of Medical Research 31 (2000) 431-469.

[3] Nahon S et al : *Helicobacter pylori* ; EMC Gastroentérologie 9-021-E-10 ; 2000

[4] Dunn B et al HP : Clinical microbiology reviews, 97 ; 10 : 720-741

[5] Labigne A. Pouvoir pathogène de HP ; Ann de l'institut pasteur 1995

[6] Robinson K et al. The inflammatory and immune response to *Helicobacter pylori* infection. Best Practice Research Clin Gastroenterology 2007;21( 2): 237-259

[7] Blanchard T G, Eisenberg J C, Matsumoto Yuko: Clearance of *Helicobacter pylori* infection through immunization: the site of T cell activation contributes to vaccine efficacy. Vaccine 22 (2004) 888-897.

[8] HALA M et al: Interobserver Variation in the Histopathological Assessment of *Helicobacter pylori* Gastritis. Human Pathology 1996 (27); No. 1.

[9] Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, Correa P et al. Classification and grading gastritis: The updated Sydney system. *Am J Surg Pathol*, 1996; 20:1161-81

[10] Stolte M, Meining A. The updated Sydney system : Classification and grading of gastritis as the base of diagnosis and treatment. *Can J Gastroenterology* 2001(15); 9: 591-98

[11] Zhang C et al. Helicobacter pylori infection, glandular atrophy and intestinal metaplasia in early gastric cancer. *World J Gastroenterol* 2005; 11(6):791-796

[12] Ruskoné-Fourmestraux A. Les lymphomes gastriques du MALT. *Revue med interne* 2004; (25): 573-581.

[13] Correa P, Piazuelo MB: Natural history of Helicobacter pylori infection. *Digestive and Liver Disease* 2008; (40): 490-496.

[14] Monteiro L et al. Diagnosis of Helicobacter pylori Infection: Noninvasive Methods Compared to Invasive Methods and Evaluation of Two New Tests, *AJG* 2001; 96(2):353-358

[15] Lehours P et al. Which Test to Use to Detect Helicobacter pylori Infection in Patients With Low-Grade Gastric Mucosa-Associated Lymphoid Tissue Lymphoma? *AJG* 2003 ; 98(2): 291-295

[16] Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, Hunt R, Rokkas T, Vakil N, Kuipers EJ. Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht III Consensus Report. Gut. 2007; 56(6):772-81.

# ANNEXES

## Annexe 1

