Faculté de Pharmacie
Aix*Marseille Université

THESE

PRESENTEE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT DEVANT
LA FACULTE DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 15 NOVEMBRE 2021

PAR

M. **NOAMANE HEDI**

Né(e) le 23 Décembre 1995 à Cannes La Bocca (France)

EN VUE D'OBTENIR

LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

TITRE :

Rôle d'Helicobacter pylori dans l'adénocarcinome gastrique : revue des connaissances, études en cours et les solutions d'avenirs.

JURY :

Président : Madame	**REY- BOURGAREL Véronique**	Professeur des universités**.**
Directeur : Madame	**CARRE Manon**	Professeur des universités.
Membre : Monsieur	**FODDA Yazid**	Pharmacien d'officine.

LISTE DES ENSEIGNANTS

Faculté de Pharmacie
Aix-Marseille Université

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

ADMINISTRATION :

Doyen :	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
Vice-Doyens :	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
Chargés de Mission :	Mme Pascale BARBIER, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, Mme Frédérique GRIMALDI, M. Guillaume HACHE
Conseiller du Doyen :	M. Patrice VANELLE
Doyens honoraires :	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
Professeurs émérites :	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Henri PORTUGAL, M. Philippe CHARPIOT
Professeurs honoraires :	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Aimé CREVAT, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. José MALDONADO, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
Chef des Services Administratifs :	Mme Florence GAUREL
Chef de Cabinet :	Mme Aurélie BELENGUER
Responsable de la Scolarité :	Mme Nathalie BESNARD

DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE
Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

PROFESSEURS

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	M. Robert GILLI Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER M. François DEVRED Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pascal PRINDERRE M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI

ENSEIGNANTS CONTRACTUELS

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN

DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Thierry AUGIER M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER M. Romaric LACROIX Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Michèle LAGET Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU

ATER

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	Mme Anne-Claire DUCHEZ
BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Alexandra WALTON

A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Mélanie VELIER

DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE – CHIMIE THERAPEUTIQUE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOGNOSIE	Mme Evelyne OLLIVIER

MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOGAMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL Mme Joëlle MOULIN-TRAFFORT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Pierre REBOUILLON
CHIMIE THERAPEUTIQUE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	M. Riad ELIAS Mme Valérie MAHIOU-LEDDET Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN

MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Anne-Marie PENET-LOREC
CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ECONOMIE DE LA PHARMACIE	M. Marc LAMBERT
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA

A.H.U.

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	M. Mathieu CERINO

ATER

CHIMIE PHYSIQUE – PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC

DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE
Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

PROFESSEURS	
PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE Mme Frédérique GRIMALDI M. Joseph CICCOLINI

MAITRES DE CONFERENCES	
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET Mme Emmanuelle MANOS-SAMPOL
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA
TOXICOLOGIE GENERALE ET PHARMACIE CLINIQUE	M. Pierre-Henri VILLARD Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU Mme Marie-Anne ESTEVE

A.H.U.	
PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE PHARMACIE CLINIQUE	Mme Anaïs MOYON M. Florian CORREARD

ATER.	
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Anne RODALLEC

CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier

Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier

M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire

Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint

M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire

M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie

Mme Clémence TABELE, Pharmacien-Praticien attaché

Mme TONNEAU-PFUG, Pharmacien adjoint

M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier

M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 23 janvier 2020

REMERCIEMENTS :

Je remercie sincèrement les membres de jury de ma thèse :

Madame le docteur Manon Carré, pour avoir accepté d'encadrer ma thèse pendant toute sa préparation. Je vous remercie pour votre aide et votre implication.

Madame le docteur Véronique Rey-Bourgarel pour avoir accepté de faire partie du membre du jury et de présider ma thèse.

Monsieur le pharmacien Yazid Fodda, pour avoir accepté de faire partie du membre du jury. Je te remercie très sincèrement pour tout le savoir et la pratique que tu m'a transmis durant ma première année d'expérience de pharmacien assistant. J'applique dans mon quotidien de pharmacien tous tes conseils. Je voulais te témoigner du respect que j'ai pour toi.

Je remercie également ma famille, mes proches et mes amis :

Mon père, Ridha. Sans toi je ne serais jamais arrivé là. C'est avec le temps, et la maturité que je comprends tout ce que tu as fait pour moi. Tu voulais que tes enfants fassent de grandes études universitaires pour te rendre fier, et bien j'espère pouvoir te donner cette joie d'où tu es. Grâce à tes sacrifices, ton modèle, tes encouragements, ton fils aura atteint le plus haut grade universitaire : le titre de docteur. Tu nous as quittés vers un monde meilleur, trop tôt, mais il en est ainsi. Le sujet de cette thèse t'est dédié et tu as été le moteur de ma réussite scolaire en général et le rouage essentiel pour me donner la force d'écrire cette thèse. A travers ce travail j'ai appris à te connaitre d'une autre manière. Repose en paix et que la terre te soit fraiche. MERCI !

Ma mère, Chedlia. Merci d'avoir cru en moi, je n'ai pas de mots pour te décrire à tel point tu es tout pour moi. Tu es à la fois ma mère, mon père, ma grande et petite sœur, ma petite amie, mon pote … Merci de m'avoir soutenu et encouragé durant ces années d'études. Merci de m'avoir orienté, motivé et conseillé tout au long de ma vie. Merci de m'avoir accompagné pendant toutes ces années, chaque weekend dans tous les terrains de foot du 06. Je serais pour toujours ton petit garçon adoré. Je te dédie cette thèse spécialement pour toi aussi car tu attends ce jour avec impatience je crois. Merci pour tout mama.

Ma sœur, Lynda. Beda, une sœur exemplaire dotée d'un esprit d'analyse hors du commun. Merci d'avoir été cette âme bienveillante qui était là pour moi et qui n'hésitait pas à avoir mal à ma place pour pas que je souffre. On se chamaille parfois, mais ainsi est la vie : qui aime bien châtie bien non ? Merci vraiment pour tout c'est pareil t'es indispensable de ma vie, et encore mieux tu es la notice de ma vie. J'en profite pour te faire part de mes meilleurs vœux de mariage. Le temps est venu pour toi de fonder une famille avec ton futur mari. Que ta descendance soit aussi pieuse et exceptionnelle que toi. Je serais toujours là pour toi.

Mes grands parents, Annabi et Zahou. Merci pour tout, vous m'avez tout simplement éduqués du berceau jusqu'à l'âge adulte. Je vous dois tout. Je serais toujours là pour surveiller votre santé et vous administrer les soins nécessaires afin de faire honneur à ce nouveau titre universitaire de docteur. Je vous souhaite une très longue vie, si Dieu le veut.

Mes oncles Hassen et Fayçal, et ma tante Sonia. Vous vous occupiez de moi à tour de rôle, et m'aviez donné depuis tout petit, le nécessaire pour bien démarrer dans la vie. Je vous dédie cette thèse à vous aussi.

Mon cher ami, Yassine. Les meilleures amitiés débutent toujours par une dispute. Résultat des courses, tu es mon frère d'une autre mère. Je peux toujours compter sur toi dans le bon et le mauvais tu me l'as prouvé ! Je n'ai pas les mots pour te remercier de faire partie de ma vie. Sache que je te serais à jamais loyal et fidèle mon ami. Merci pour tout !

L'équipe des « Moudirs » : Ali, Hatem, Karem. Quelle équipe vraiment ! Je peux toujours compter sur vous vraiment dans la joie comme dans la tristesse. J'ai une pensée pour vous.

Ma petite amie Ferielle. Foufa, notre rencontre est toute récente et fraiche. J'espère que cette dernière nous accompagnera durant toute notre relation. Que notre attachement l'un pour l'autre soit le début d'une histoire sans fin. Merci pour ta présence dans mon quotidien.

« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »

Sommaire

REMERCIEMENTS : 8

ABREVIATIONS : 14

PARTIE I : Généralités sur l'estomac 15

I. ANATOMIE DE L'ESTOMAC 15

1) Généralités sur l'estomac 15

a) Architecture externe de l'estomac 16

b) Architecture interne de l'estomac 16

2) Vascularisation de l'estomac 17

a) Vascularisation artérielle 17

b) Vascularisation veineuse 17

c) Drainage lymphatique 18

II. CANGEROGENESE DE L'ESTOMAC 19

1) Circonstance de découverte d'un cancer de l'estomac 19

a) Signes cliniques 19

b) Signes biologiques 19

c) Dosage des marqueurs tumoraux 20

d) L'adénocarcinome gastrique 20

e) Les sous types d'adénocarcinome gastrique 21

f) Les autres tumeurs rares de l'estomac 22

g) H.Pylori, facteur de risque majeur dans le développement des cancers gastriques 22

h) Les autres facteurs de risques 23

III. LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS UTILISABLES POUR L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE 25

1) Classification clinique TNM 25

2) Classification endoscopique de Paris pour les lésions superficielles 27

3) Classification immunohistochimique (IHC) : le statut d'HER 2 27

4) Score histologique d'atrophie dans les gastrites chroniques à H.Pylori par le GEFH 28

IV. DIAGNOSTIC, BILAN D'EXTENSION ET ROLE D'ACCOMPAGNEMENT DU PHARMACIEN DANS LE DIAGNOSTIC D'ADENOCARCINOME GASTRIQUE 30

1) Diagnostic endoscopique 30

2) Bilan d'extension 31

3) Rôle d'accompagnement du pharmacien lors du diagnostic 31

V. MESURE DE PREVENTION DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE ET PROTOCOLE DE TRAITEMENT D'HELICOBACTER PYLORI 32

1) Mesure de prévention de l'adk avec recherche d'antécédent d'infection à H.Pylori 32

2) Protocole actualisé de traitement d'éradication d'H.Pylori en prophylaxie de l'adk gastrique 33

PARTIE II : Prise en charge thérapeutique du cancer de l'estomac 38

I. APPROCHE THERAPEUTIQUE GENERALE 38

II. LES TYPES DE TRAITEMENT DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE 40

1) Approche chirurgicale 40

2) Mécanisme d'action des molécules antibiotiques et anti-sécrétoires utilisés dans l'éradication de l'infection à H.Pylori en prophylaxie de l'adk gastrique (17) 41

3) Mécanisme d'action des molécules anticancéreuses conventionnelles dans le cancer de l'estomac (18) 44

4) Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux dans le cancer de l'estomac 51

a) Le trastuzumab (Herceptin®) 51

b) Le ramucirumab (Cyramza®) 52

5) Approche médicamenteuse 53

a) Chimiothérapie 53

b) Radiothérapie 54

6) Thésaurus de protocole de chimiothérapie 56

a) Protocole FLOT 56

b) Protocole DCF 57

c) Protocole ECF 58

d) Protocoles EOX 58

e) Protocole ECX 59

f) Protocole Irinotécan-5-Fluorouracile 59

g) Protocole FOLFIRI 60

h) Protocole Paclitaxel - Ramucirumab 60

i) Protocole ELF 61

j) Protocole 5-FU – Cisplatine 61

k) Protocole associant Trastuzumab - Cisplatine - 5-FU 62

l) Protocole FOLFOX 63

7) Thésaurus de protocole de radiochimiothérapie 64

PARTIE 3 : RESUMÉ D'ARTICLES CONFIRMANT LE LIEN ENTRE L'ERADICATION D'H. PYLORI ET LA BAISSE DE SURVENUE D'ADK GASTRIQUE ET LES SOLUTIONS D'AVENIRS THERAPEUTIQUES 66

1) Résumé d'articles 66

a) Les compléments alimentaires pour éradiquer H. pylori ? 68

b) L'usage d'un vaccin oral recombinant contre H.Pylori 70

c) Nouvel espoir : Le vonoprazan, molécule prometteuse ? 73

- *Mécanisme d'action* 73
- *Avantages liés à son usage* 74
- *Inconvénients liés à son usage* 75
- *Focus sur une étude japonaise datant du 8 janvier 2020* 75

CONCLUSION : 79

BIBLIOGRAPHIE : 80

TABLE DES ILLUSTRATIONS: 83

RESUME : 84

SERMENT DE GALIEN : 85

ABREVIATIONS :

Adk gastrique : adénocarcinome gastrique

Anti-H2 : anti-histaminique de sous récepteur 2

BPCO : bronchopathie chronique obstructive

D-EGC : cancers gastriques précoces de type diffus

EGC : cancers gastriques précoces

I-EGC : cancers gastriques précoces de type intestinal

HER2 : human epidermal growth Receptor 2

H.Pylori : helicobacter pylori

INCa : institut National du Cancer

IPP : inhibiteur de la pompe à proton

ITT : intention to treat

PP : per protocol

VPZ : vonoprazan

VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline

VAC-triple : trithérapie à base de vonoprazan, amoxicilline et clarithromycine

PARTIE I : Généralités sur l'estomac

I. ANATOMIE DE L'ESTOMAC

Dans cette première partie, il sera question de faire quelques rappels embryologiques et anatomiques sur les différentes parties de l'estomac, qui seront utiles par la suite pour comprendre où se situent les sièges de cancérogénèse des adénocarcinomes gastriques (adk gastriques) et de développement d'Helicobacter pylori (H.Pylori)

1) Généralités sur l'estomac

L'estomac se situe dans l'étage thoraco-abdominal (1), au niveau de l'hypochondre gauche et de l'épigastre, et sous le gril costal.

Il a une forme de J majuscule de longueur moyenne de 25 cm, de largeur de 12 cm, d'épaisseur de 8 cm et possède une capacité de remplissage de 1 à 1,5 litres.

L'appareil digestif dérive essentiellement de l'entoblaste. L'estomac prend sa naissance à partir du segment antérieur de l'intestin primitif vers la 4ème semaine du développement embryonnaire. Il s'agit d'une dilatation de l'intestin primitif

L'estomac subit une rotation de 90° suivant un axe longitudinal. On retrouvera le bord postérieur (grande courbure) à gauche qui est convexe, et le bord antérieur (petite courbure) à droite qui est concave. Cette rotation dessine l'arrière-cavité des épiploons en arrière de l'estomac.

On décrit à l'estomac une partie craniale verticale : le fundus ou grosse tubérosité (poche à air radiologique) et une partie caudale oblique à droite : l'antre, qui fait suite au fond de l'estomac ou petite tubérosité.

Le fundus se forme vers la 6ème et 7ème semaine de vie embryologique.

L'estomac présente deux faces. Il coexiste la face ventrale qui regarde vers la grande cavité péritonéale et la face dorsale qui regarde vers la bourse omentale.

a) ***Architecture externe de l'estomac***

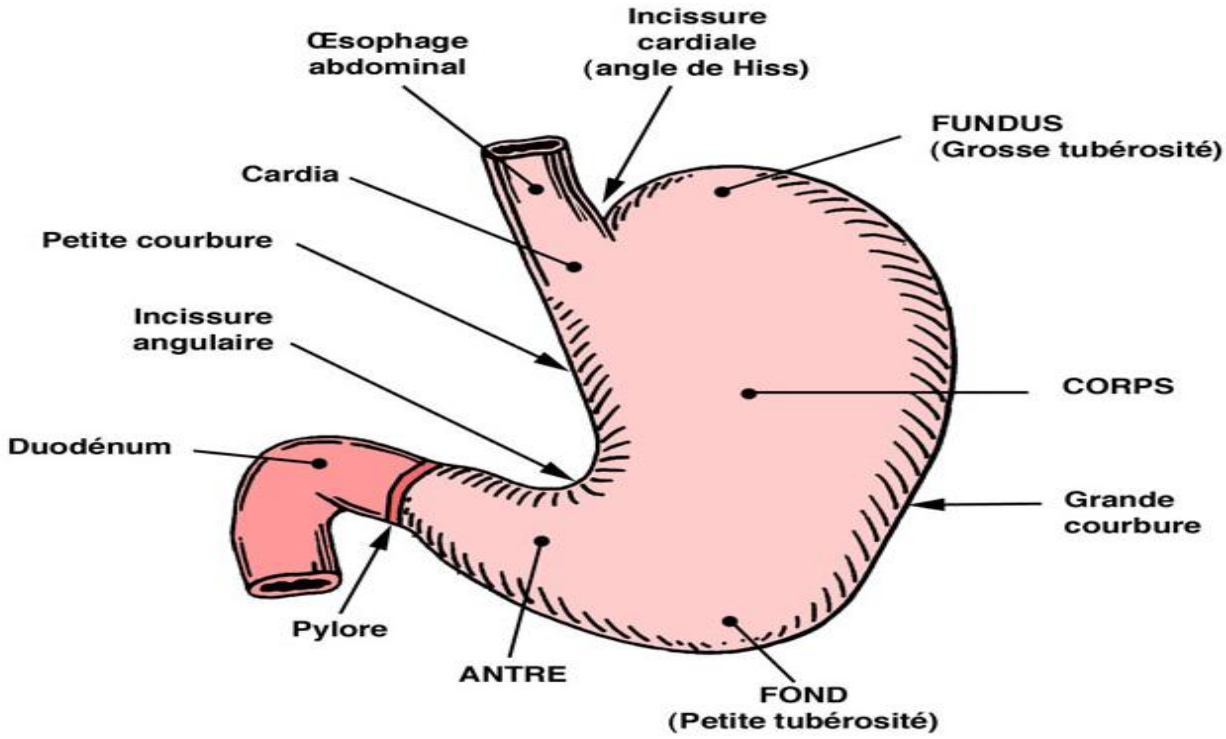


Figure 1 : Architecture externe de l'estomac

Enfin, le début et la fin anatomiques de l'estomac sont délimités par 2 orifices très importants :

- L'orifice supérieur œsophagien qui correspond au **cardia**. Ce dernier rejoint l'œsophage qui comprend le sphincter œsophagien inférieur normalement fermé et permettant ainsi d'éviter les reflux acides. Au niveau de l'angle de His est retrouvée la jonction œsogastrique qui intervient aussi pour empêcher les reflux gastriques acides vers le haut.
- L'orifice inférieur duodénal qui correspond au **pylore**. Il s'agit d'un véritable sphincter du fait de l'épaississement de la couche musculaire moyenne. Il mesure 5 à 6 mm d'épaisseur. Il permet le passage progressif du contenu gastrique.

b) ***Architecture interne de l'estomac***

L'estomac est constitué de quatre tuniques successives en commençant par la séreuse, contiguë au péritoine viscéral. Ensuite, nous retrouvons la musculeuse qui est très développée, périphérique (longitudinale), moyenne (circulaire, épaisse au niveau du sphincter pylorique) et interne (plexiforme ou oblique). Cette dernière permet les contractions nécessaires pour pétrir les aliments et les envoyer vers l'intestin grêle.
Pour finir les 2 dernières tuniques répondent au nom de sous muqueuse et de muqueuse.

2) Vascularisation de l'estomac

Le système vasculaire très développé est un élément clé dans la dissémination des cellules cancéreuses gastriques. Le contingent artériel est une émanation du tronc cœliaque. Le drainage veineux dépend de la veine porte. Le drainage lymphatique constitue un réseau richement anastomosé.

a) Vascularisation artérielle

Cette vascularisation comprend 3 systèmes principaux que sont les 2 systèmes artériels, au contact de chacune des courbures, et le système des artères gastriques courtes irrigant le fundus.

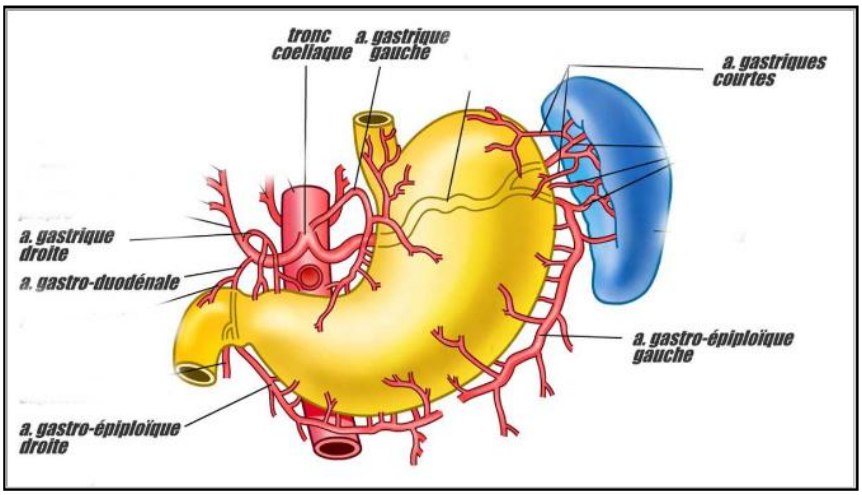


Figure 2 : Schéma représentant la vascularisation artérielle de l'estomac : vue antérieure

b) Vascularisation veineuse

Elle constitue des troncs symétriques avec les branches artérielles avec le cercle de la petite courbure (veines gastriques droite et gauche pyloriques) et le cercle de la grande courbure : avec les veines gastro-épiploiques gauches, se jettent dans la veine splénique et à droite, se jette dans le tronc gastro-épiploique, affluent de la veine mésentérique.

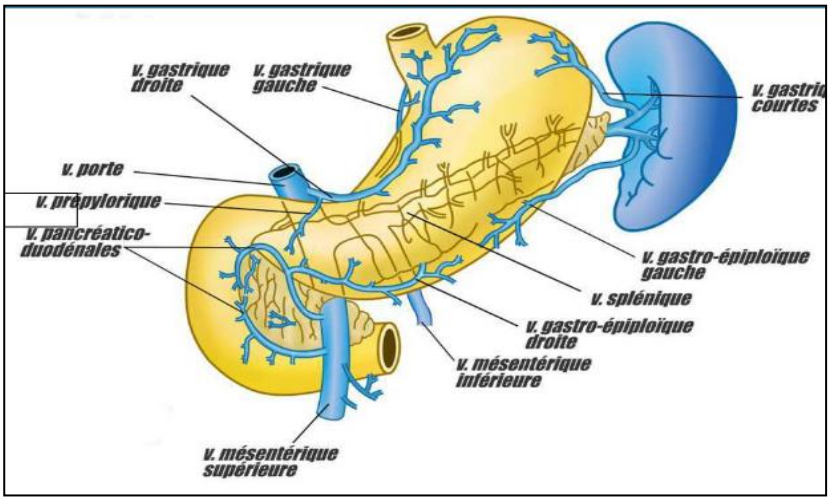


Figure 3 : Schéma représentant la vascularisation veineuse de l'estomac : vue antérieure

c) ***Drainage lymphatique***

Il comprend 3 chaines lymphatiques principales:

- **la chaine de l'artère gastrique gauche**, drainant les lymphatiques des 2/3 médiaux de la portion supérieure de l'estomac.
- **la chaine de l'artère splénique**, drainant les lymphatiques du 1/3 latéral de la portion supérieure de l'estomac.
- **la chaine de l'artère hépatique,** drainant les lymphatiques de la portion pylorique de l'estomac, le courant lymphatique rejoignant un grand nœud lymphatique du groupe cœliaque (à l'origine de l'artère hépatique)

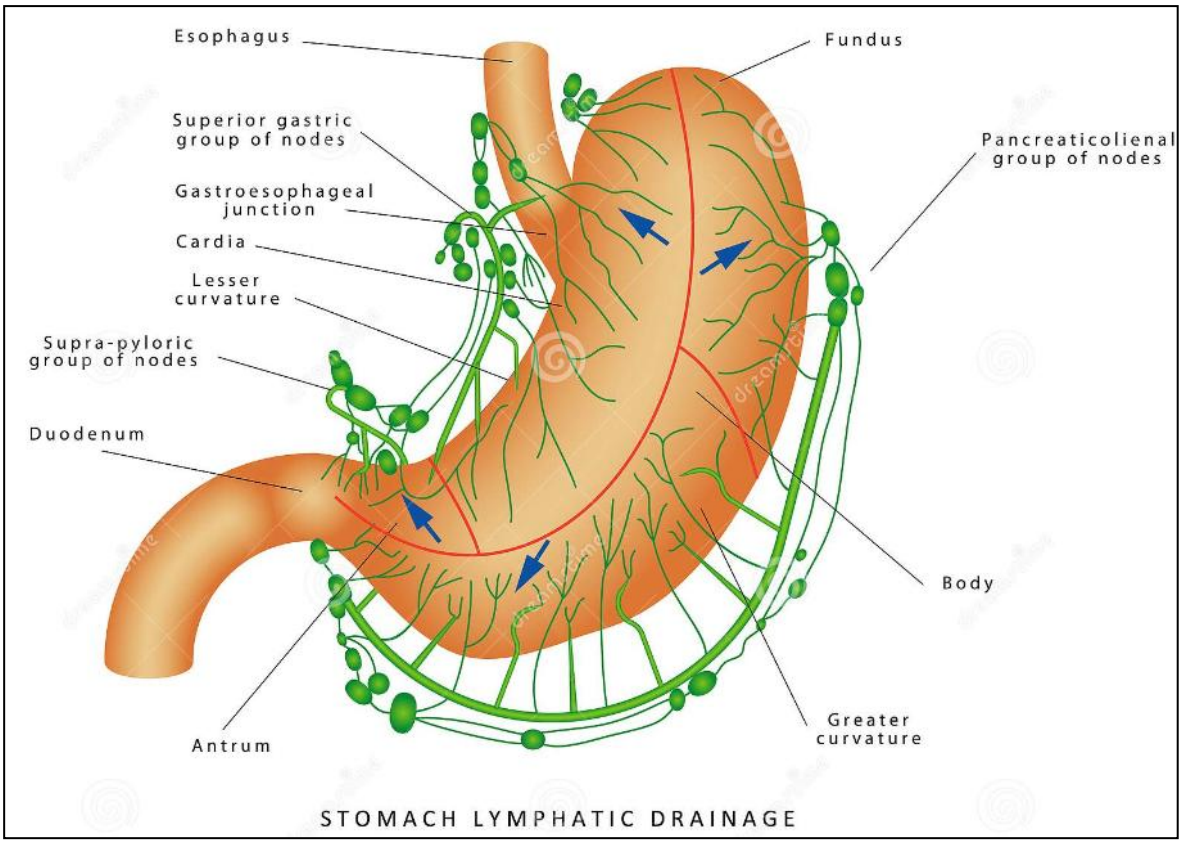


Figure 4 : Schéma représentant le drainage lymphatique de l'estomac : vue antérieure

II. CANGEROGENESE DE L'ESTOMAC

1) Circonstance de découverte d'un cancer de l'estomac

a) Signes cliniques

Le plus souvent, un adk gastrique (2) est évoqué devant les signes cliniques suivants : épigastralgies, nausées, vomissements incoercibles, selles noires, altération de l'état général (anorexie, asthénie, amaigrissement), hémorragie gastro-intestinale, anémie chronique, dysphagie récente chronique et progressive.

En tant que pharmacien, le fait de voir souvent le même patient se présenter au comptoir avec une demande régulière de pansements gastriques ou d'anti sécrétoires gastriques (IPP, anti-H2) doit nous interloquer et le pousser à consulter son médecin traitant ou bien son hépato-gastro-entérologue.

b) Signes biologiques

- NFS + plaquettes

La numération de formule sanguine (NFS) permet d'évaluer la quantité et la qualité des globules blancs, des globules rouges et des plaquettes. On y a recours pour vérifier la présence d'une anémie due à un saignement chronique par exemple dans l'estomac.

L'association de douleurs abdominales et l'altération du taux de plaquettes, avec une thrombopénie notamment, peut être le signe d'une hémorragie interne témoin probable d'un cancer de l'estomac.

- LDH, PAL, ASAT, ALAT, bilirubine totale, conjugué et non conjugué

On peut aussi mesurer les taux de lactate déshydrogénase (LDH), de phosphatase alcaline, (PAL) de transaminases (ASAT, ALAT) et de bilirubine pour vérifier la fonction hépatique. Des taux élevés de ces enzymes hépatiques pourraient suggérer que le cancer de l'estomac s'est propagé au foie, du fait d'une circulation collatérale communicante entre le foie et l'estomac.

- CRP, vitesse de sédimentation

Ce sont des marqueurs hépatiques généraux qui peuvent être le témoin d'une existence d'un syndrome inflammatoire.

La Protéine C Réactive (CRP) est une glycoprotéine qui reflète l'inflammation aiguë. Elle s'élève très rapidement et est, de ce fait, un marqueur précoce de la réaction inflammatoire.

Avant d'être un marqueur reproductible de l'inflammation, la vitesse de sédimentation (VS) est un examen de laboratoire qui consiste à laisser sédimenter les hématies dans un tube vertical. On mesure la distance parcourue pendant 1 heure (parfois également 2 heures).

On retrouve régulièrement une augmentation de ces marqueurs dans les cas de cancers gastriques.

c) Dosage des marqueurs tumoraux

On effectue habituellement un dosage des marqueurs tumoraux pour évaluer la réaction au traitement du cancer. Ils peuvent aussi servir à diagnostiquer le cancer de l'estomac.

Dans le cas du cancer de l'estomac, on peut faire le dosage des marqueurs tumoraux suivants :

- Le gène **HER2** (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain). La surexpression du récepteur HER2 est fortement corrélée avec l'existence d'un cancer gastrique. On fait l'analyse du statut HER2 pour savoir quelle quantité de gène HER2 est exprimée par une tumeur. On dit des tumeurs de l'estomac qui surexpriment le gène HER2, qu'elles sont HER2 positives. Cette information sera précieuse pour les médecins, qui proposeront à terme des choix de molécules différents selon la surexpression de HER2 ou non,
- On peut aussi rechercher les marqueurs **ACE** (antigène carcino-embryonnaire), **CA 19-9** (antigène carbohydrate 19-9), le marqueur **CA-125** (antigène carbohydrate 125) et **CA 72-4** (antigène carbohydrate 72-4)

Des taux plus élevés que la normale de ces 4 derniers, qu'ils soient dosés séparément ou ensemble, peuvent signaler la présence d'un cancer de l'estomac Le CA 72-4 serait présent dans la moitié des cas de cancers gastriques. Il est spécifique des adk, quelle que soit leur origine.

d) L'adénocarcinome gastrique

La destruction prématurée de tissu gastrique est souvent due à la prolifération de masse anormale tumorale maligne qui se matérialise souvent par la présence d'un adk gastrique. Ce dernier, dans un stade avancé, peut donner lieu à l'établissement de métastases au niveau de sites secondaires. Ainsi on pourra noter la présence d'un foyer carcinologique centrale constitué par adk gastrique et de foyers périphériques constitués des métastases.

Le revêtement interne glandulaire de la muqueuse gastrique est le lieu de naissance du cancer de l'estomac. Au début, l'adk bourgeonne en superficie de la muqueuse, ce qui est catégorisé comme étant un cancer localisé précoce de l'estomac. In fine on peut arriver à un stade où ce dernier s'infiltre en profondeur de l'estomac jusqu'à gagner la circulation générale pour prendre siège dans d'autres types de tissus. On parlera de cancer gastrique métastatique.

La tumeur cancéreuse de l'estomac la plus courante est l'adk.

e) ***Les sous types d'adénocarcinome gastrique***

L'adk représente jusqu'à 95 % de tous les cancers de l'estomac. C'est de loin le plus courant de tous les types.

⇨ **L'adénocarcinome gastrique de type intestinal (53%) (3)** est bien différencié avec des cellules possédant une architecture et un métabolisme identique à celle des cellules normales, ce qui peut rendre tardif le diagnostic. Disposée en tubes, de manière glandulaire, à la manière des cellules intestinales, ces adk touchent plus souvent les personnes âgées et les hommes.

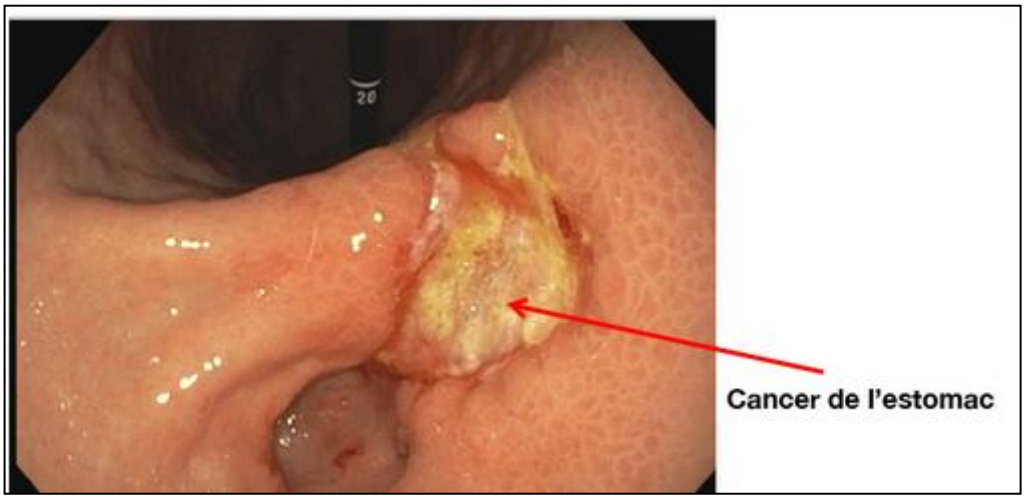


Figure 5 : Photographie d'un adénocarcinome gastrique de type intestinal lors d'une gastroscopie.

⇨ L'**adénocarcinome diffus (33%)** se compose de plusieurs types : le carcinome mucineux, le carcinome infiltrant et le carcinome à cellules en bague à chaton.

- Premièrement, la différence majeure avec le type intestinale est histologique. En effet les cellules tumorales des adk diffus ont un aspect microscopique anatomique et métabolique totalement différent de ceux des cellules normales. On en trouve un peu partout sur la muqueuse gastrique d'où le nom diffus. L'adk diffus est plus courant chez les personnes jeunes.
- Deuxièmement, le type diffus ne forme pas systématiquement de masse qui s'externalise par un bourgeonnement ou un ulcère.

⇨ L'**adénocarcinome de type non classifié (14%)** se compose d'un type d'adk dit mixte, composé des types intestinal et diffus.

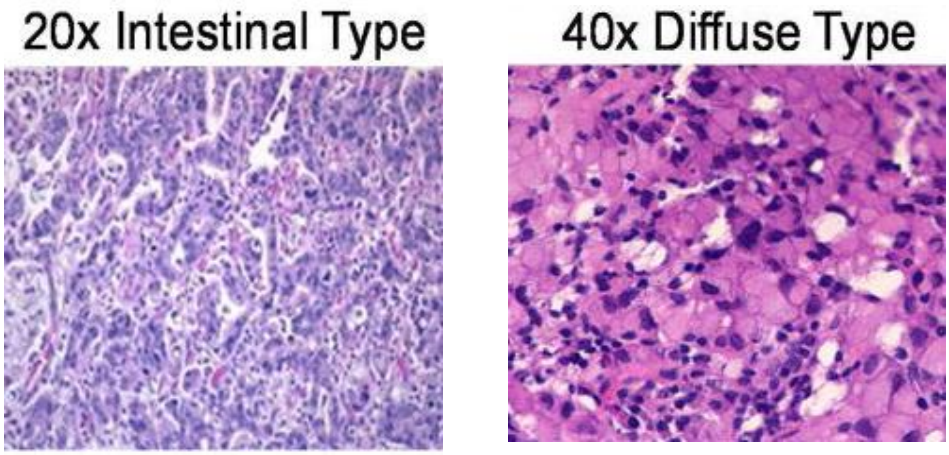


Figure 6 : Coupe histologique d'un adénocarcinome gastrique lors d'une gastroscopie.

f) Les autres tumeurs rares de l'estomac

Les tumeurs cancéreuses de l'estomac suivantes sont rares. On les citera très brièvement pour ne pas les oublier car elles peuvent être en lien avec H.Pylori.

Il s'agit des :

- **adks de la jonction œsogastrique** qui sont les tumeurs qui se développent à proximité de la jonction anatomique entre l'œsophage et l'estomac. Leur particularité est de monopoliser deux contingents de l'arbre digestif à savoir la partie inférieure de l'œsophage limitrophe à l'estomac et le cardia.
- **tumeurs stromales gastro-intestinales** qui émergent des cellules interstitielles de Cajal. Ce type de tumeur de l'estomac peut être malin ou bénin.
- **carcinomes adénosquameux** qui comportent des caractéristiques de l'adk et du carcinome épidermoïde.
- **lymphomes gastriques** qui sont généralement des lymphomes non hodgkiniens. Le type le plus courant de lymphome gastrique est le lymphome du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT). La plupart des cas de lymphome du MALT de l'estomac sont causés par une infection à H.Pylori. Le traitement du lymphome du MALT de l'estomac associé à H.Pylori consiste en la prise d'antibiotiques et d'inhibiteurs de la pompe à protons.
- **tumeurs neuroendocrines gastro-intestinales** qui peuvent se développer lentement de façon agressive. Elles sont parfois appelées tumeurs carcinoïdes.

g) H.Pylori, facteur de risque majeur dans le développement des cancers gastriques

H.Pylori est sans doute un facteur de risque principal (4) et un agent étiologique principal expliquant la survenue d'un adk gastrique dans 90% des cas. C'est une bactérie Gram négative micro-aérophile qui infecte environ 50 % de la population. C'est une bactérie avec laquelle le sujet rentre entre en contact pendant l'enfance. L'âge, le niveau d'éducation, les conditions de vie environnementales et la zone géographique de résidence influent sur le risque d'être infecté. Le taux d'incidence est le plus élevé dans les pays développés et les pays d'Asie de l'EstEn 1994, cette bactérie est catégorisé comme cancérogène de classe I par l'Agence Internationale de la Recherche pour le Cancer (IARC), qui dépend de l'Organisation Mondiale de la Santé. Comme le montre une étude sur une population animale de gerbilles de Mongolie, rongeur de la famille des Muridés, cette bactérie semble être lié dans les cas de cancer gastrique, ce qui a été confirmé chez les Hommes, comme vu dans des essais cliniques observationnelles et d'interventionnelles. Des signes cliniques lors de l'infection à H.Pylori telles que la gastrite chronique, des ulcères duodénaux dans 10-15% et des phénotypes d'adk dans 1-3% des patients infectés ont été relevés. Le phénotype de l'adk gastrique, qui survient le plus fréquemment en cas de colonisation proximale de l'estomac, est celui entrainant des lésions des glandes gastriques, provoquant une gastrite atrophique et une hydrochlorhydrie ou achlorhydrie associée. Il est caractérisé par un faible taux de pepsinogène I et un taux de gastrine élevée. Ce phénotype évolue finalement vers un processus en plusieurs étapes comprenant la métaplasie intestinale, la dysplasie et l'adk. Cette série de changements histologiques peut durer jusqu'à 7 ou 8 décennies.

Ce temps de latence est une caractéristique bien connue de l'adk gastrique de type intestinal, On pense également que H.Pylori est associé à un adk de type diffus. Bien que l'incidence du cancer de l'estomac proximal ait augmenté, la majorité des cancers gastriques dans le monde proviennent de l'estomac distal, et l'importance de H.Pylori dans la carcinogenèse gastrique reste écrasante. Le mécanisme de cancérogénèse induit par H.Pylori peut être résumé par le schéma ci-dessous :

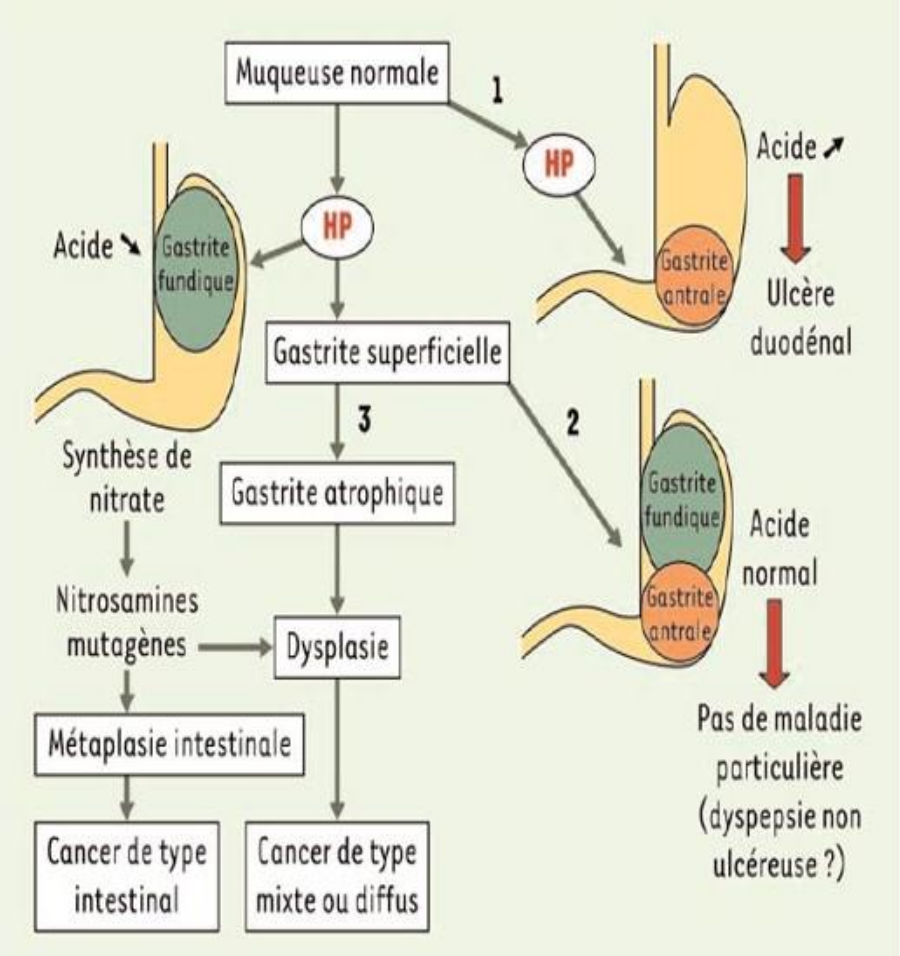


Figure 7 : Schéma de cancérogénèse représentant l'impact d'H Pylori dans l'adénocarcinome gastrique.

h) Les autres facteurs de risques

- ***Obésité***

Bien évidemment, l'obésité (5) constitue un facteur de risque. En effet, cela pourrait s'expliquer par la présence chronique de reflux gastro-oesophagien (RGO), la résistance à l'insuline, des taux altérés d'adiponectine, de leptine, ghréline et une augmentation anormale dans la circulation sanguine de facteurs de croissance insuline-like dépendants.

- ***Facteurs alimentaires (alimentations salés, alcool, tabac)***

Les variations géographiques (6) remarquables des taux de cancer de l'estomac indiquent que des facteurs alimentaires, y compris une gamme de groupes d'aliments auxquels du sel et/ou des nitrates ont été ajoutés, peuvent affecter le risque de cancer de l'estomac.
Le sel peut également causer le cancer de l'estomac en endommageant directement le mucus gastrique. Elle favorise la prolifération épithéliale temporaire entrainant une augmentation de l'incidence des mutations endogènes. In fine, on obtient une hypergastrinémie qui conduit à une éventuelle perte de cellules pariétales et à une progression vers un cancer gastrique.

L'alcool (7) génère également des radicaux actives superoxydes (ROS) en supprimant l'expression des enzymes antioxydantes et cytoprotectrices et en induisant l'expression du CYP2E1 qui contribue à l'activation métabolique des cancérogènes chimiques. En plus d'exercer des effets génotoxiques en endommageant directement l'ADN, les ROS peuvent activer des molécules de signalisation impliquées dans l'inflammation, les métastases et l'angiogenèse. De plus, la consommation d'alcool induit une carence en folate, ce qui peut entraîner des méthylations de l'ADN aberrants, influençant ainsi l'expression des gènes liés au cancer gastrique.

Le tabagisme (8) additionné à une infection à H.Pylori CagA positive est un facteur de risque statistiquement significatif de cancer gastrique.

A l'opposé, une alimentation riche en céréales complètes, en fruits frais et en légumes, qui contiennent des vitamines A et C, semble réduire le risque de cancer de l'estomac.

- ***Une opération de l'estomac***

Les cancers de l'estomac se développent plus fréquemment chez les personnes à qui on a enlevé une partie de l'estomac (gastrectomie partielle) afin de traiter une maladie non-cancéreuse comme un ulcère compliqué. Le risque de cancer de l'estomac continue à augmenter pendant 15 à 20 ans après la chirurgie. (9)

- **L'anémie pernicieuse dite anémie de Biermer**

La maladie de Biermer est considérée comme l'aboutissement d'un processus auto-immun (gastrite de type A) conduisant à une gastrite atrophique limitée au fundus avec achlorhydrie résistante à la stimulation, effondrement des débits de facteur intrinsèque et malabsorption de la vitamine B12 corrigée par l'adjonction de facteur intrinsèque. Cette maladie est classiquement associée avec une augmentation du risque de cancer de l'estomac. En fait, l'augmentation du risque de cancer de l'estomac est probablement faible et ne justifie pas un dépistage intensif par endoscopie.

III. LES DIFFERENTES CLASSIFICATIONS UTILISABLES POUR L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE

Nous exposerons brièvement les différentes classifications cliniques car elles ne font pas toute allusion spécifiquement au cas d'adk gastrique spécifiquement secondaire à H.Pylori. Elle reste néanmoins importante dans la prise en charge diagnostique.

1) ***Classification clinique TNM***

Cette classification est largement utilisée dans le monde entier. En France dans le cas du cancer de l'estomac, elle est cruciale pour grader la sévérité du cancer et est prise en compte lors du choix de protocole de soin.

S'il s'agit d'une tumeur primitive on peut utiliser la classification dite **TNM** « **T**umeur **N**ode **M**étastase ». Node signifie ganglion en anglais et indique le nombre de site ganglionnaire atteint. (10)

- ***T : Tumeur primitive***

Dans le tableau ci-dessous, nous pouvons retrouver les stades d'évolution d'une tumeur primitive avec un score allant de Tx à T4.

Tx	***Renseignements insuffisants pour classer la tumeur***
T0	*Pas de tumeur primitive*
Tis	*Carcinome in situ : tumeur intra-épithéliale sans invasion de la lamina propria*
T1	*Tumeur envahissant la lamina propria, la musculeuse ou la sous muqueuse*
T2	*Tumeur envahissant la muscularis propria*
T3	*Tumeur envahissant la sous-séreuse, le tissu conjonctif sans envahissement des structures adjacentes[1] ou du péritoine viscérale*
T4	*Tumeur perforant la séreuse (péritoine viscéral)*

1. *Les structures adjacentes de l'estomac sont la rate, le colon transverse, le foie ; le diaphragme, le pancréas, la paroi abdominale, la surrénale, les reins, l'intestin grêle et le rétropéritoine.*

- ***N : Node = ganglion lymphatique***

Nx	***Renseignements insuffisants pour classer les ganglions lymphatiques régionaux***
N0	Pas de signe d'atteinte des ganglions lymphatiques régionaux
N1	Envahissement de 1 à 2 ganglions lymphatiques régionaux
N2	Envahissement de 3 à 6 ganglions lymphatiques régionaux
N3	Envahissement de 7 ou plus ganglions lymphatiques régionaux

Au niveau de l'estomac, les ganglions lymphatiques les plus proches sont les ganglions périgastriques logés le long de la petite et grande courbure. On retrouve également un peu plus loin, les ganglions péricardiaux, gastriques gauche, coeliaque, diaphragmatique, et médiastinaux. L'analyse et le comptage des ganglions atteints est essentielles pour discriminer un cancer localisé d'un cancer métastatique.

- ***M : Métastase***

Les métastases incluent le lavage péritonéal positif, les métastases péritonéales et les tumeurs du grand épiploon qui ne sont pas en continuité avec la tumeur primitive.

Le fait de découvrir des métastases est signe d'un cancer à un stade avancé qui nous permet directement de le grader au stade T4.

Mx	***Renseignements insuffisants pour classer la (les) métastases à distance***
M0	Pas de métastase à distance
M1	Présence de métastase(s) à distance

2) Classification endoscopique de Paris pour les lésions superficielles

Elle est régulièrement utilisée par les cliniciens. C'est une évaluation de l'aspect macroscopique qui nous permet de prédire les risques de chance d'infiltration de la sous-muqueuse.

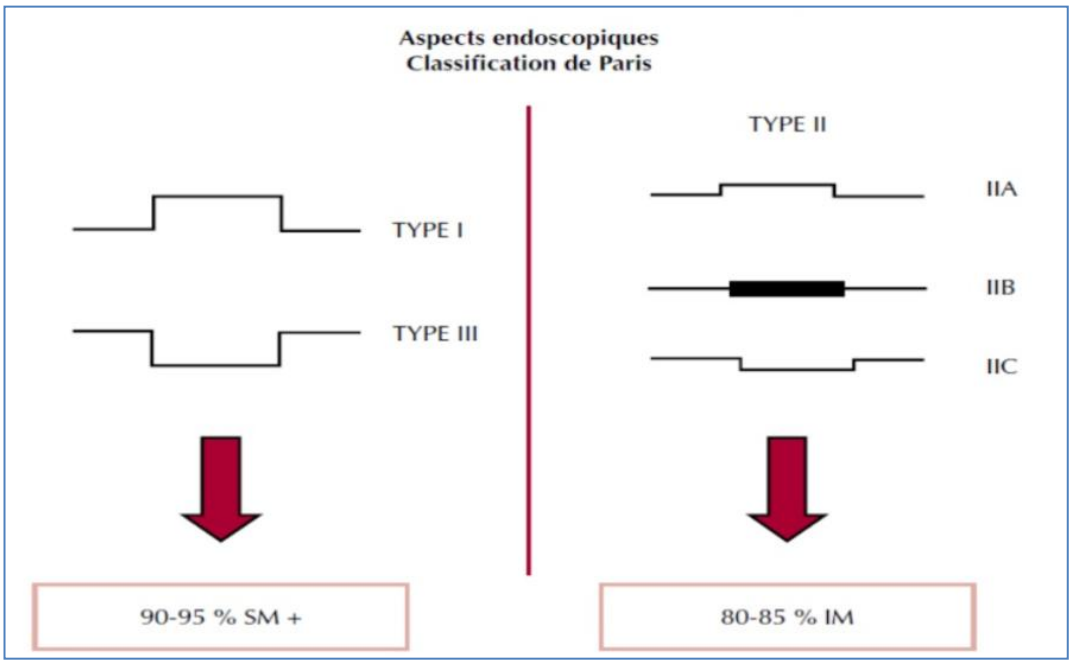


Figure 8 : Pourcentage d'infiltration de la sous muqueuse en fonction de la classification endoscopique de Paris.

SM + : Infiltration de la sous-muqueuse avec 90-95% de chance.

IM : Infiltration intra-muqueuse avec 80-85% de chance.

3) Classification immunohistochimique (IHC) : le statut d'HER 2

Cette classification permet de discerner les adk gastriques HER2+ et HER2-. En effet, la surexpression de HER 2 en fait la, cible prioritaire d'une des seules thérapies ciblées disponible dans le cancer de l'estomac HER 2 +, le trastuzumab que l'on traitera plus loin (cf. les nouvelles générations de molécules anticancéreuse utilisés dans le cancer de l'estomac)

Parmi les sous types d'adk gastriques, il existe celui qui surexprime la protéine membranaire codé par le gène HER2. HER2 est le nom plus connu du gène ErbB2. HER2, ou HER2/neu, signifie *human epidermal growth factor receptor 2,* c'est-à-dire récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain. La fonction du gène HER2 est de contrôler une protéine située à la surface des cellules qui les aide à croître. Si une mutation du gène HER2 survient, cela risque de favoriser la croissance d'une tumeur.

Le gène HER 2 code pour la croissance et la migration de la cellule cancéreuse. C'est un élément primordial dans le choix du protocole de soin des cancers gastriques non résécable à un stade avancé. L'efficacité des thérapies ciblant HER2 dépend du statut HER2 pour les tumeurs gastriques aussi bien que pour les tumeurs mammaires. Une surexpression de HER2 peut être retrouvée dans 15 à 25 % des carcinomes gastriques localement avancés. Sa détection nécessite l'usage des techniques d'immunohistochimie associé à de l'immunofluorescence indirecte par hybridation in situ (FISH).

Le statut HER2 positif est un facteur prédictif de sévérité qui se concrétise par une baisse de la médiane de la survie. Selon l'étude ToGa, qui est un essai de phase III multicentrique, ouvert, randomisé, évaluant l'efficacité et la tolérance du T dans le traitement des adk gastriques avancés HER2+, la survie médiane des patients HER2+ traités par trastuzumab (n=43) était significativement meilleure que celles des patients HER2- (n=306 ; 24.7 vs 13.9 mois avec un odds ratio de 0.58 ; 95% intevalle de confiance, 0.36-0.95 ; p = 0.03). Par ailleurs les patients HER2+ non traités par trastuzumab (n=15) avaient une survie équivalente aux patients HER2- (13.5 vs. 13.9 mois) avec un odds ratio ajustés de 1.04 ; 95ù intervalle de confiance : 0.52-2.11 ; p=0.91).

Caractéristiques du marquage	Score/classification
Pas de marquage ou marquage membranaire dans < 10 % des cellules	0/négative
Marquage membranaire faible/imperceptible dans ≥ 10 % des cellules ; les cellules ne sont marquées que sur une petite partie de leur membrane Tout marquage ne rentrant pas dans la catégorie 2+ ou 3+	1+ /négative
Marquage membranaire complet ou basolatéral, faible à modéré dans ≥ 10 % des cellules	2+/équivoque
Marquage membranaire complet ou basolatéral modérée à fort dans ≥ 10 % des cellules	3+/positive
Les prélèvements biopsiques endoscopiques montrant des "clones" IHC 3+ et/ou FISH+ cohésifs sont considérés comme positifs indépendamment de leur taille (même si < 10 %), avec, néanmoins, une limite inférieure à au moins 5 cellules cohésives.	

Figure 9 : Score modifié pour le statut HER2 du cancer de l'estomac.

4) ***Score histologique d'atrophie dans les gastrites chroniques à H.Pylori par le GEFH***

Le GEFH est le « Groupe d'Etude Français d'Hélicobacter pylori ». La mise en place d'un travail collégial entre les pharmaciens et les médecins permet d'assurer la prise en charge de cette infection dans les meilleurs délais. Ainsi le rôle du pharmacien est primordial pour rediriger le patient vers le médecin pour bilanter cette infection car il est souvent confronté à des patients se présentant pour des gastralgies.

Le pharmacien peut ainsi dans un second temps, discuter du cas du patient en s'appuyant notamment sur l'historique médicamenteux disponible en officine afin de proposer des traitements d'éradications en première ligne. In fine, une stratégie de surveillance endoscopique selon la nature des lésions prénéoplasiques sera mise en place et suit généralement ce qui est décrit dans l'iconographie suivante :

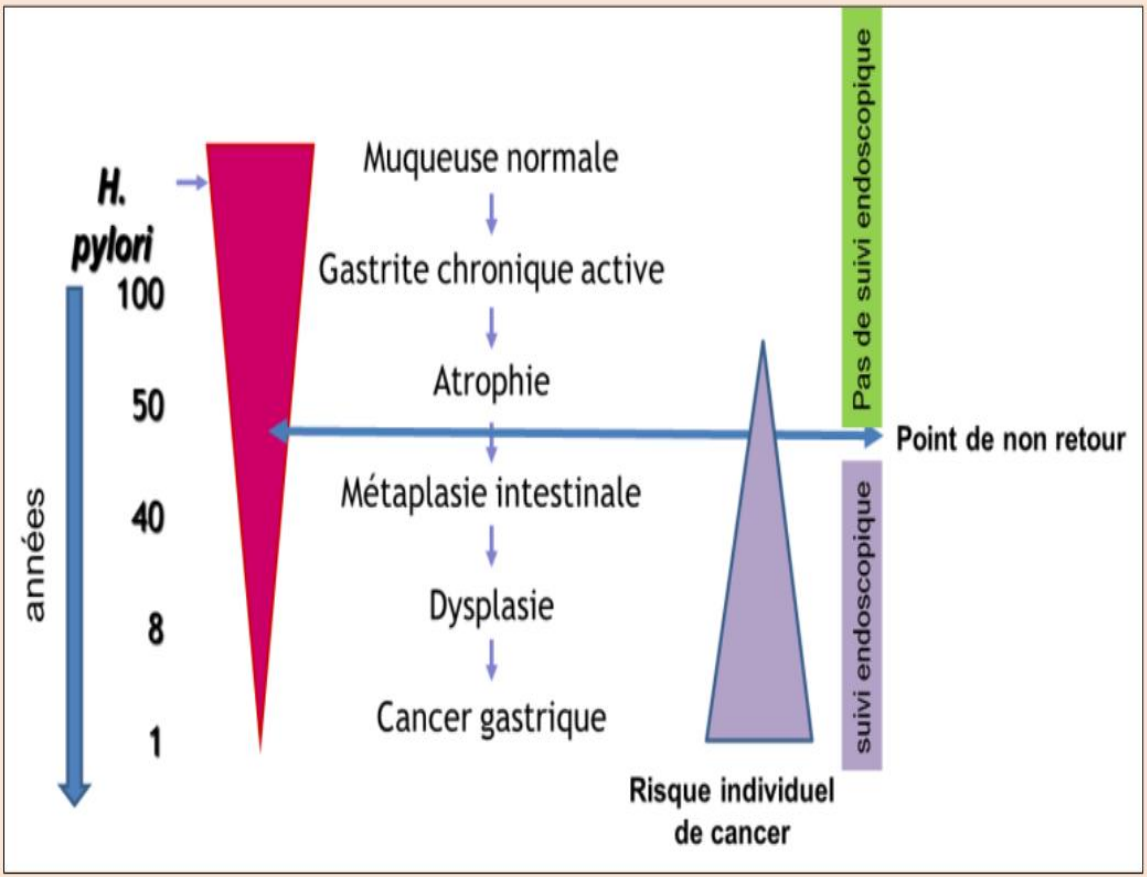


Figure 10 : Stratégie de surveillance endoscopique selon la nature des lésions prénéoplasiques d'après la recommandation de prise en charge de l'infection à H.Pylori en 2021 selon le GEFH, 2021.

Cette échelle de score histologique nous indique comment grader le risque d'adk gastrique en fonction de l'étendue des lésions de gastrite chronique atrophique.

Score d'atrophie		Corps gastrique			
		Absence d'atrophie (score 0)	Atrophie légère (score 1)	Atrophie modérée (score 2)	Atrophie sévère (score 3)
Antre gastrique Région angulaire incluse	Absence d'atrophie (score 0)	Stade 0	Stade I	Stade II	Stade II
	Atrophie légère (score 1)	Stade I	Stade I	Stade II	Stade III
	Atrophie modérée (score 2)	Stade II	Stade II	Stade III	Stade IV
	Atrophie sévère (score 3)	Stade III	Stade III	Stade IV	Stade IV

Figure 11 : Score histologique en fonction des degrés d'atrophie du corps et de l'antre gastrique.

- Métaplasie intestinale ou atrophie légère limitée à l'antre (stade 0-1) : pas de surveillance
- Métaplasie intestinale ou atrophie sévère du fundus/diffuse (stade > ou = à 2) : surveillance tous les 3 ans.
- Dysplasie de bas grade sans lésion visible ; surveillance tous les 12 mois
- Dysplasie avec lésion visible : résection endoscopique.

Par ailleurs, en collaboration avec l'Institut National du Cancer (INCa), une liste de population à risque d'adk gastrique lié à l'H.Pylori a été identifiée :

- ⇨ Personne apparentée au 1er degré à un patient ayant eu un cancer de l'estomac (parents, frères/sœurs, enfants) selon le Consensus européen de Maastricht IV/Florence – 2012.

- ⇨ Patient ayant eu une gastrectomie partielle pour cancer (ou un traitement par endoscopie de lésions cancéreuses gastriques) selon le Consensus européen de Maastricht IV/Florence – 2012.

- ⇨ Patient avec une lésion prénéoplasique gastrique (atrophie sévère et/ou métaplasie intestinale étendues, dysplasie, maladie de Biermer, maladie de Ménétrier) selon le Consensus européen de Maastricht IV/Florence – 2012.

- ⇨ Patient traité par IPP (Inhibiteur de pompe à protons) depuis plus d'un an selon le Consensus européen de Maastricht IV/Florence – 2012.

- ⇨ Personne ayant un syndrome de prédisposition aux cancers digestifs selon le Consensus européen de Maastricht IV/Florence – 2012.

- ⇨ Personne devant subir une chirurgie bariatrique par by-pass (méthode non associée à une augmentation du risque de cancer gastrique, mais rendant une partie de l'estomac inaccessible à de futurs examens).

IV. DIAGNOSTIC, BILAN D'EXTENSION ET ROLE D'ACCOMPAGNEMENT DU PHARMACIEN DANS LE DIAGNOSTIC D'ADENOCARCINOME GASTRIQUE

1) Diagnostic endoscopique

C'est un élément primordial pour le diagnostic (12) de l'adk gastrique qu'il soit secondaire à H.Pylori ou non.

En général, on effectue 5 à 8 biopsies lors de la fibroscopie oeso-gastrique devant chaque partie de l'estomac douteuse. Des biopsies dirigées et multiples doivent être réalisés devant toute zone suspectée. L'aspect endoscopique ne pose habituellement pas de problème de diagnostic positif dans les formes invasives. Les biopsies systématiques et multiples permettent habituellement le diagnostic dans ces formes.

Selon les cas, des prélèvements à but cytologique peuvent être demandés et sont récoltés via aspiration du bol alimentaire gastrique ou bien par brossage.

Dans la majorité des cas, le diagnostic positif ne pose aucun doute et permet de poser le diagnostic clinique de certitude.

2) ***Bilan d'extension***

Le bilan d'extension peut être plus ou moins élaboré selon les recherches demandées. Tout sera fonction de la sévérité du cancer et des résultats obtenus lors du bilan initial pré-thérapeutique.

- **Bilan d'extension standard pour un examen clinique :**

Il se constitue de l'interrogatoire avec un examen clinique et d'un scanner thoraco-abdomino-pelvien.

Dans le cas d'un cancer invasif métastatique, la tomographie par émission de position (PET scan) est indiqué s'il y a une recherche de lésion métastatique ou bien si on envisage une chimiothérapie intrapéritonéale après réunion de concertation pluridisciplinaire réunissant, médecins cliniciens et pharmaciens. Ces imageries vont être confrontés aux dosages des différents biomarqueurs tumoraux et ainsi permettre la prise en charge à adapter.

Sur signes d'appels, on peut envisager une scintigraphie osseuse radiomarquée à la recherche de métastase et des IRM organe par organe.

Récemment, avec le progrès dans la génétique moléculaire on peut par technique d'immunohistochimie (IHC) ou par hybridation in situ en fluorescence (FISH), détecter le niveau d'expression du biomarqueur codés par le gène HER2 ou bien par hybridation in situ en fluorescence.

3) ***Rôle d'accompagnement du pharmacien lors du diagnostic***

Dans le cadre du plan Cancer 2014-2019 (13), il est devenu préférable que le pharmacien d'hôpital ou de ville, soit informé par le médecin traitant, du traitement anticancéreux instauré lors de la découverte du cancer. Le but est de se préparer à la rencontre avec le patient au comptoir lors de la délivrance de médicaments annexes au traitement anticancéreux.

Pour se faire, le pharmacien d'officine dispose de plusieurs bases de données de médicaments à savoir le Vidal, la BCB, le réseau Thériaque, les recommandations de l'HAS et les fiches d'informations professionnelles.

L'accès au dossier médical partagé et au dossier pharmaceutique (DP) est primordial, aussi bien pour le pharmacien que pour le médecin traitant, pour ne pas avoir d'effets iatrogènes pour le patient et la survenue d'interactions médicamenteux avec la chimiothérapie. La consultation du DP doit naturellement se faire avec l'accord du patient via la signature du consentement d'adhésion au DP. Cela permettra de transmettre et de tracer les données entre la ville et l'hôpital, ainsi que le suivi sécurisé du patient.

L'automédication n'est pas conseillée, d'où l'importance du rôle de pharmacien et du médecin dans la surveillance de cette dernière. L'avis d'un pharmacien est nécessaire avant chaque initiation de traitement, qu'il soit prescrit sur ordonnance ou non.

Durant son parcours de soin, le pharmacien veillera à bien expliquer l'existence de certaines contre-indications de nature médicamenteuse, vaccinales ou hygiéno-diététique. Eduquer le patient, sur les comportements qu'il doit apporter vis-à-vis de son cancer comme l'usage d'un régime alimentaire, de compléments alimentaires, d'aromathérapie, d'allothérapie, de phytothérapie, d'homéopathie est indispensable au pharmacien pour personnaliser le conseil au patient.

Outre le patient, il convient au pharmacien de conseiller l'entourage du patient, pour qu'il soit un allié dans le respect de la bonne observance des médicaments de confort co-prescrit avec la chimiothérapie et de la survenue d'effets indésirables.

Concernant les oublis ou surdosage des médicaments de confort co-prescrits avec la chimiothérapie, le pharmacien expliquera les règles d'or à suivre par le patient pour pouvoir réagir lui même à son domicile accompagné de ses proches.

Enfin, en cas d'un problème à domicile et face à l'indisponibilité du médecin traitant, le pharmacien est un recours de premier choix pour le patient.

V. MESURE DE PREVENTION DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE ET PROTOCOLE DE TRAITEMENT D'HELICOBACTER PYLORI

1) *Mesure de prévention de l'adk avec recherche d'antécédent d'infection à H.Pylori*

En complémentarité à ce qui a été dit plus tôt dans cette thèse, il est impératif de d'investiguer, une infection chez les parents de 1er degré (enfants, fratrie, mère, père) pour les raisons suivantes :

- ⇨ 80 % des cancers de l'estomac sont dus à la bactérie H.Pylori (la plupart des 20 % restants sont des cancers du cardia associés au reflux gastro-œsophagien)
- ⇨ La petite enfance constitue la période de primo-infection avec H.Pylori. Cette infection restera latente à vie et se déclenchera durant la vie adulte.
- ⇨ On note chez les apparentés au 1er degré, un risque multiplié par 2 voire 3 de survenue d'un adk gastrique durant la vie adulte.
- ⇨ Prévenir, tester, puis éradiquer H.Pylori est une mesure efficace de prévention contre la survenue de l'adk gastrique, si cette mesure est mise en place suffisamment tôt.

En pratique, **les méthodes de recherche** de l'infection à H.Pylori seront choisies en fonction de l'âge des apparentés :

⇨ Âge < 45 ans : test respiratoire à l'urée marquée C^{13}* ou sérologie H.Pylori.

⇨ Âge > 45 ans : endoscopie + biopsies.

L'éradication d'H.Pylori, pour être voisine de 90 % nécessite l'utilisation de quadrithérapies compte tenu du fort taux de résistance à la clarithromycine en France (14)

2) ***Protocole actualisé de traitement d'éradication d'H.Pylori en prophylaxie de l'adk gastrique***

Aujourd'hui nous pouvons dire qu'il existe 2 facteurs prédictifs de l'échec du traitement : les résistances des souches aux antibiotiques et la faible observance dans la prise des trithérapies et des quadrithérapies. Sachant cela, il est important de prendre en compte les nouvelles recommandations du GEFH 2021. En 2017, pour les traitements de première intention, le GEFH propose de prescrire ces derniers uniquement après avoir documenté l'infection par les résultats de culture et de l'antibiogramme (ou de la PCR). Ainsi, à la suite de ces résultats, et après avoir analysé l'antibiogramme (ou la PCR), on proposera une trithérapie de 14 jours.

Face à une infection de ce genre, le médecin et le pharmacien doivent systématiquement :

⇨ Rechercher dans les antécédents médicamenteux, un traitement antérieur par macrolide ou métronidazole en précisant l'indication et la durée de traitement.

⇨ Rappeler ce qu'est l'observance et insister sur l'importance de continuer le protocole de traitement jusqu'à la fin de ce qui est prescrit.

⇨ Discuter des effets indésirables en théorie et préparer le patient à leur survenue.

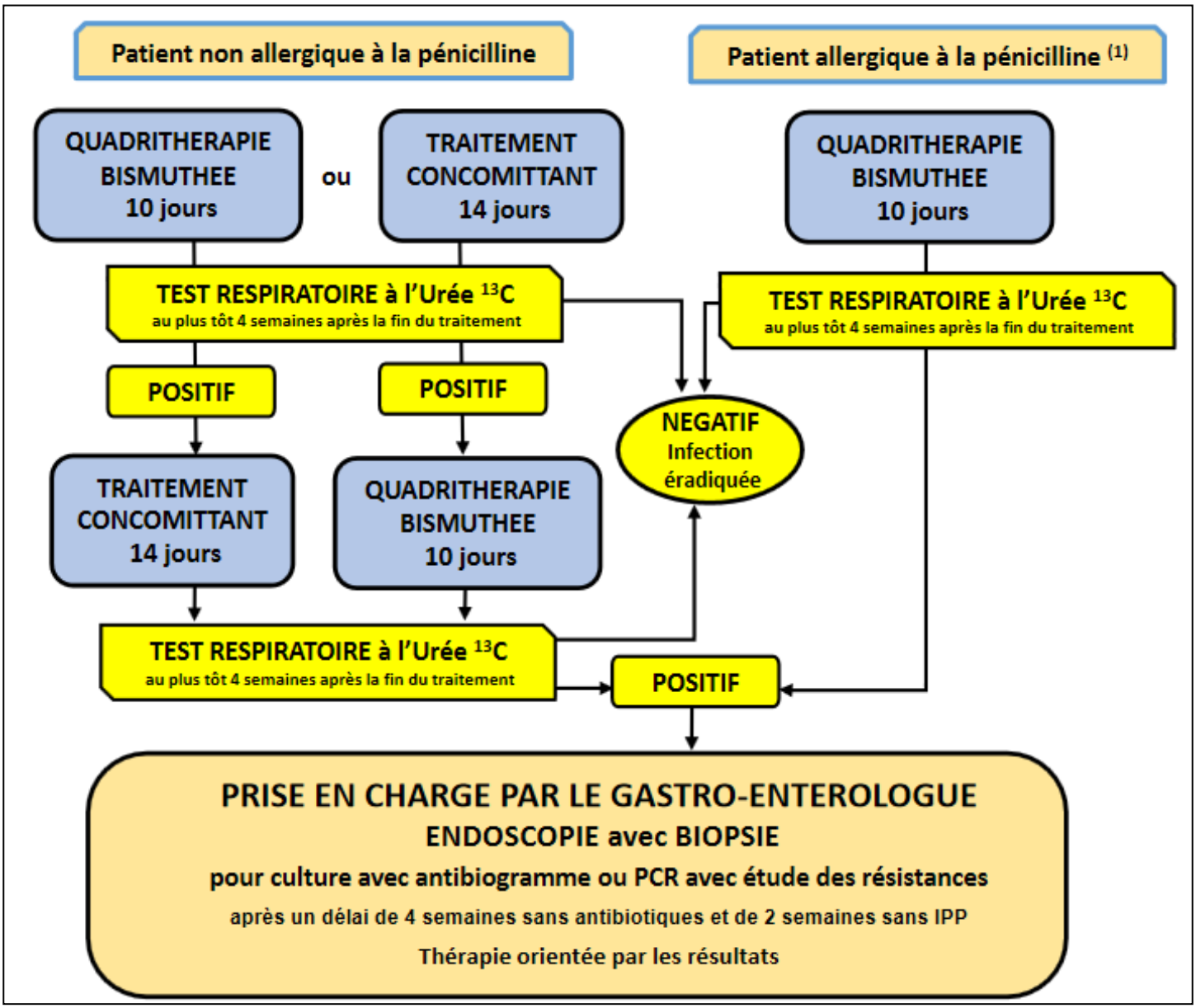
Si le patient se trouve dans l'impossibilité de bénéficier d'un traitement après analyse de l'antibiogramme ou de la mise en culture, on proposera une *quadrithérapie optimisée de 14 jours* (traitement concomitant) ou une *quadrithérapie bismuthée de 10 jours* , alternative moins dépendante des résistances bactériennes, et qui selon le consensus européen, constitue le traitement de première intention dans les pays où elle est disponible.

Pour avoir une chance de succès de l'éradication de l'H Pylori, le médecin pourra proposer pour suivre l'efficacité du traitement un test respiratoire à l'urée.

Ce qui va suivre constitue donc une synthèse des traitements ligne par ligne d'après les recommandations du GEPH 2021.

➢ **Traitement de première ligne** : prise en charge de l'infection

Si le patient a bénéficié d'une endoscopie avec étude de la sensibilité bactérienne aux antibiotiques (culture ou PCR), il faut privilégier un traitement orienté (deux antibiotiques + IPP) proposé par le gastro-entérologue. En l'absence de renseignement sur la sensibilité bactérienne, suivre alors les propositions suivantes :



(1) Pour le patient allergique à la pénicilline, il faudra investiguer cela via des tests allergologiques.

- **Quadrithérapie bismuthée (10 jours de traitement) :**

PYLERA® : 3 gélules par prise orale à répéter 4 fois par jour (après le repas du matin, du midi, du soir et au coucher) soit 12 gélules par jour, associé à de l'oméprazole 20 mg matin et soir. Le traitement durera 10 jours.

Chaque gélule de **PYLERA**® contient : 140 mg de sous citrate de bismuth, 125 mg de métronidazole et 125 mg de tétracycline.

Le pharmacien préviendra le patient concernant les effets secondaires qui sont les selles noires-diarrhées, dysgueusie (goût métallique), langue noire et un effet antabuse (lié au métronidazole). Il insistera également sur le fait d'éviter consommation d'alcool par rapport au métronidazole et l'exposition solaire du fait de la photosensibilité de la tétreacycline.

Le pharmacien veillera au bon respect des contre indications en vigueur à savoir la contre indication chez les femmes enceintes, les enfants <12 ans et les insuffisants hépatiques ou rénaux.



Figure 12 : Iconographie du conditionnement pharmaceutique de la spécialité PYLERA® retrouvé en officine.

- **Traitement concomitant (14 jours de traitement)** :

Il s'agit d'un traitement séquentiel associant les 3 antibiotiques et un IPP :

- ⇨ Amoxicilline : 1 comprimé d'1 gramme le matin et soir pendant 14 jours
- ⇨ Métronidazole: 1 comprimé de 500 mg le matin et soir pendant 14 jours.
- ⇨ Clarithromycine : 1 comprimé de 500 mg le matin et soir pendant 14 jours.
- ⇨ IPP : une prise le matin et une prise le soir.

Deux IPP ont été retenus et selon l'avis du pharmacien et du médecin on aura soit de l'ésoméprazole 1 gélule de 40 mg matin et soir ou bien du rabéprazole 1 comprimé de 20 mg matin et soir pendant 14 jours

Le pharmacien préviendra le patient concernant les effets secondaires qui sont les selles noires-diarrhées, dysgueusie (goût métallique), langue noire et un effet antabuse (lié au métronidazole). Il insistera également sur le fait d'éviter consommation d'alcool par rapport au métronidazole et l'exposition solaire du fait de la photosensibilité de la tétreacycline.

Le pharmacien veillera au bon respect des contre indications en vigueur à savoir la contre indication chez les femmes enceintes, les enfants <12 ans et les insuffisants hépatiques ou rénaux.

- **Test respiratoire à l'urée ^{13}C :**

Selon les techniques de laboratoire de biologie médicales actuelles, il doit être effectué en suivant des conditions particulières comme le délai d'exécution du test qui doit être au minimum de 4 semaines sans antibiotique et de 2 semaines sans IPP. Le pharmacien se doit d'informer le patient d'être à jeun le jour du test.

Ce test se fonde sur l'importante activité d'une enzyme présente chez H.Pylori ; l'uréase. Après administration par voie orale d'urée ^{13}C (isotope stable du carbone), l'enrichissement en $^{13}CO2$ des gaz expirés traduit une activité uréase signant la présence d'H.Pylori.

Il s'agit d'un test non invasif réalisable en laboratoire périphérique de biologie médicale en ville. La sensibilité de ce test non invasif est strictement supérieure à 95% et sa sensibilité est strictement supérieure à 95%. Il est indiqué pour le diagnostic et pour la vérification de l'éradication d'H.Pylori.

- **Traitement de seconde ligne** :

Selon les recommandations françaises du GEFH, le traitement de seconde ligne consiste à employer le traitement probabiliste non utilisé en première ligne.

➢ **Traitement de troisième ligne** :

Le traitement sera orienté en fonction des résultats de la culture ou de la PCR.
Il s'agira d'une trithérapie de 14 jours composée d'un IPP (rabéprazole 20 mg le matin et le soir ou de l'ésoméprazole 40 mg le matin et le soir) et de 2 antibiotiques
Il faut noter que l'un des 2 antibiotiques est fixe avec de l'amoxicilline 1 gramme le matin, le midi et le soir. Le choix du 2ème antibiotique dépendra du résultat de l'antibiogramme. Ainsi on peut avoir plusieurs situations avec :

⇨ Si la souche est sensible à la clarithromycine, on donnera ce dernier à la dose de 500 mg le matin et le soir pendant 14 jours.
⇨ Si la souche est résistante à la clarithromycine mais sensible aux quinolones on donnera de la lévofloxacine à la dose de 500 mg le matin et le soir pendant 14 jours.
⇨ Si la souche est résistante à la clarithromycine et aux quinolones on donnera de la métronidazole à la dose de 500 mg le matin et le soir pendant 14 jours.

➢ **Traitement de quatrième ligne** :

En dernière ligne, on aura recours à la RCP du GEFH, qui préconise l'usage de la rifabutine si le patient présente des antécédents d'adk gastrique au premier degré et/ou des métaplasies fundiques.

On peut ainsi faire une synthèse des différents protocoles curatifs de traitement de l'infection à H.Pylori en prophylaxie des adk gastriques :

<table>
<tr><th></th><th>TRAITEMENT ORIENTE</th><th colspan="2">TRAITEMENT PROBABILISTE</th></tr>
<tr><td>1ère ligne</td><td>Trithérapie 14 jours</td><td>PYLERA® 10 jours</td><td>Concomitant 14 jours</td></tr>
<tr><td>2ème ligne</td><td>Trithérapie 14 jours
OU PYLERA® 10 jours</td><td>Concomitant 14 jours</td><td>PYLERA® 10 jours</td></tr>
<tr><td>3ème ligne</td><td colspan="3" rowspan="2">Trithérapie 14 jours ou RCP GEFH

RCP GEFH</td></tr>
<tr><td>4ème ligne</td></tr>
</table>

IPP : Esoméprazole 40 mg 2 fois par jour ou Rabéprazole 20 mg 2 fois par jour avec le **PYLERA®**.

PARTIE II : Prise en charge thérapeutique du cancer de l'estomac

I. APPROCHE THERAPEUTIQUE GENERALE

A l'annonce du diagnostic confirmé d'un cancer de l'estomac, il convient de choisir la stratégie thérapeutique originale. Tout cela se décide lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire autrement appelé « RCP » (16).

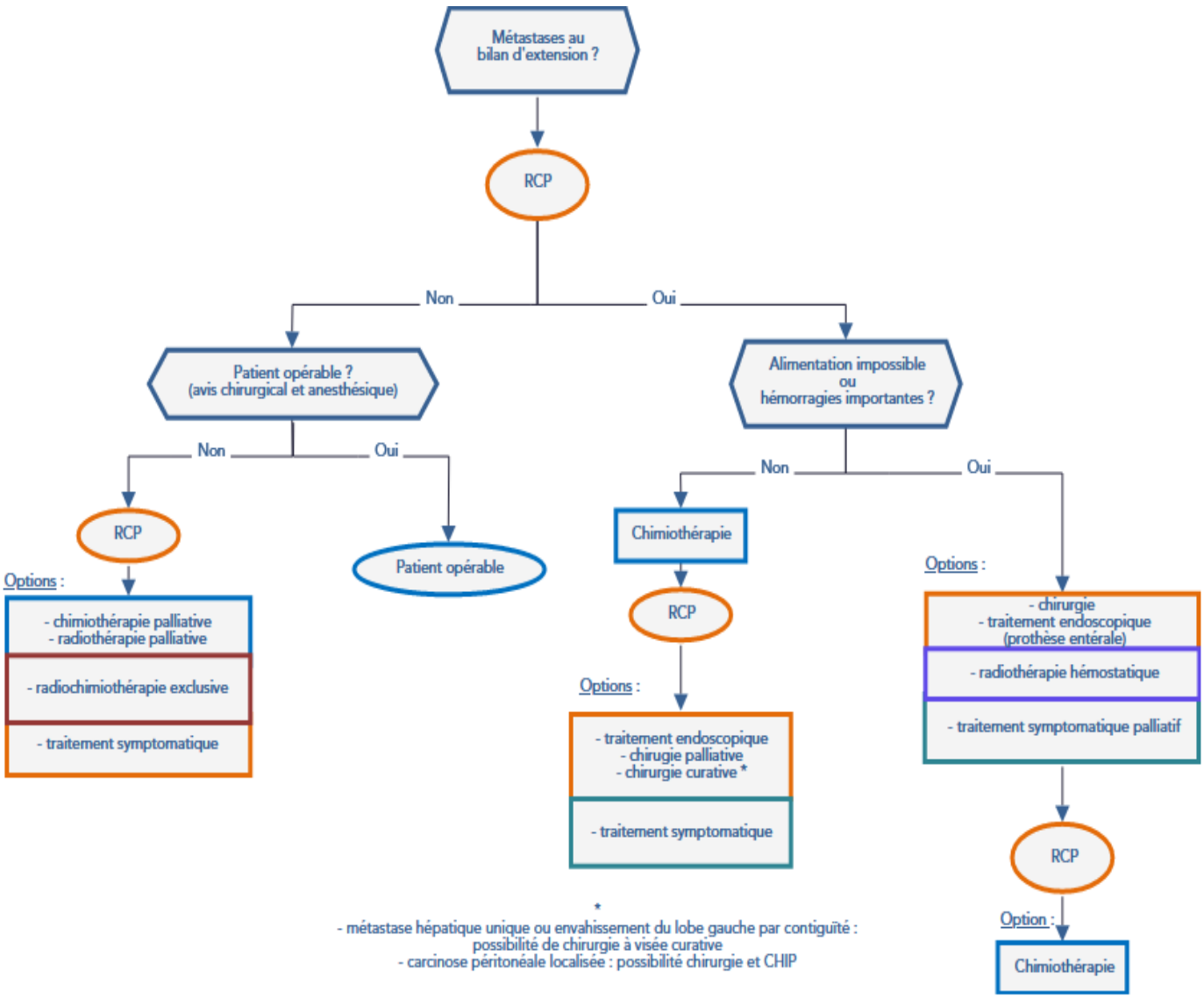


Figure 13 : Algorithme de décision concernant l'approche thérapeutique générale pour un adénocarcinome gastrique.

Dans le **1er nœud RCP** de cet algorithme, on trouve différentes options :

- ⇨ La chimiothérapie palliative
- ⇨ La radiothérapie palliative
- ⇨ Le traitement symptomatique

Le détail exact des molécules et posologies des protocoles se trouvera plus loin dans la thèse (Cf. partie II – II.6). Ici on ne citera que leurs noms.

↳ Dans le cas de patient non opérable, on pourra proposer une chimiothérapie palliative avec 2 protocoles possibles :

- ✓ Le protocole standard qui se compose d'une chimiothérapie de type FOLFOX, DCF ou ECF ou EOX
- ✓ Le protocole optionnel avec :
  - 5-Fluorouracile-cisplatine : en 1ère ligne si métastase, on recherche une surexpression HER2+ (IHC3+ ou IHC2+ et FISH+). Si une surexepression HER2+ est retrouvée, il faut ajouter le trastuzumab à l'association 5-Fluorouracile et cisplatine .
  - ELF ou chimiothérapie à base de 5-Fluorouracile en bolus si cardiotoxicité majeure.
  - 2ème ligne : paclitaxel et ramucirumab.

↳ Concernant la radiothérapie palliative, on retrouvera l'usage de rayons dosés à 45 Gy (1,8 Gy par fraction) co-administrés avec du 5-Fluorouracile et de l'acide folinique (le tout de J1 à J4 et les 3 derniers jours de radiothérapie).

- ✓ **Acide folinique** : 200 mg/m² (ou **acide L folinique** 100 mg/m²) en 2 h dans 250 mL de glucose 5 % à **J1**
  - puis **5-Fluorouracile** en bolus de 400 mg/m² en 10 min à **J1**
  - puis **5-Fluorouracile** : 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h de **J1 à J2**
  - **Reprise du cycle à J15**.
    - 2 à 4 cures avant la radiothérapie
    - 3 cures pendant la radiothérapie (semaine 1, 3, 5)
    - 4 cures après la radiothérapie.

Dans le **2ème nœud RCP** de cet algorithme, où des métastases sont retrouvées lors du bilan d'extension et si l'alimentation est impossible sans risque hémorragique, on trouve différentes options :

- ⇨ Le traitement endoscopique
- ⇨ La chirurgie palliative
- ⇨ La chirurgie curative
- ⇨ Le traitement symptomatique

- ✓ Concernant le traitement endoscopique. Il doit permettre l'exérèse de toutes les lésions visibles. Afin d'avoir le bénéfice attendu, et se prémunir de la survenue de récidives locales, il doit être effectué de préférence de manière complète en monobloc.

- ✓ Si la situation le permet, et que les métastases sont trop importantes pour être retirés, on exécute une chirurgie palliative dans le but de ralentir l'évolution de la tumeur et/ou pour soulager les symptômes liés au cancer (hémorragie, obstruction digestive de la tumeur, perforation)

- ✓ Enfin on peut faire une chirurgie curative pour réséquer en monobloc des métastases bien placées si et seulement leur résection n'entrainerait pas une menace du pronostic vital.

Dans le **3ème nœud RCP** de cet algorithme, où des métastases sont retrouvées lors du bilan d'extension et si l'alimentation est impossible avec risque hémorragique, on proposera en complément de la chirurgie prothétique et de la radiothérapie hémostatique des chimiothérapies personnalisée à la carte.

II. LES TYPES DE TRAITEMENT DE L'ADENOCARCINOME GASTRIQUE

1) *Approche chirurgicale*

➢ L'exérèse gastrique

La gastrectomie est l'intervention la plus pratiquée. On recense les gastrectomies partielles avec résection des 4/5ème de l'estomac et de la gastrectomie totale.

Il peut s'agir d'une gastrectomie des 4/5èmes avec anastomose gastro-jéjunale (une anastomose gastro-duodénale est contre-indiquée en raison du risque d'envahissement en cas de récidive loco-régionale), ou bien d'une gastrectomie totale avec anastomose gastro-jéjunale en Y.

Dans certains cas on peut être amené à pratiquer une résection œsophagienne associée à la gastrectomie et dans ce cas on aura soit une œso-gastrectomie supérieure avec anastomose œso-gastrique soit une œsogastrectomie totale avec anastomose œso-jejunale.

Dans les deux cas une double voie d'abord, abdominale et thoracique est nécessaire. Dans les œso-gastrectomies il faut associer une pyloroplastie en raison de la section des nerfs vagues gauche et droit. Une splénectomie voire une splénopancréatectomie associée est parfois nécessaire.

- **Les curages ganglionnaires**

Les atteintes ganglionnaires sont fréquentes dans les cancers de l'estomac et peuvent siéger à différents niveaux :

- Au niveau des ganglions juxta-gastriques infra et supra-pyloriques, gastro-épiploïques le long de la grande courbure, les ganglions de la petite courbure et péricardiaux.
- Au niveau des ganglions péri-gastriques situés le long de l'artère coronaire stomachique, de l'artère hépatique commune, de l'artère splénique, du tronc cœliaque dans le hile de la rate.
- Au niveau des ganglions à distance dans la racine du mésentère, le pédicule hépatique, l'axe aortique voire extra-abdominaux (ganglion sus clavier gauche de Troisier)

La topographie des adénopathies est bien sur importante et plus elles sont distantes de la tumeur moins le pronostic est bon. A un certain point, nous pouvons considérer certaines adénopathies présentes à distance comme de véritables métastases. Leur nombre est également important et c'est lui qui est pris en compte dans la classification TNM sus citée.

2) *Mécanisme d'action des molécules antibiotiques et anti-sécrétoires utilisés dans l'éradication de l'infection à H.Pylori en prophylaxie de l'adk gastrique (17)*

- **Molécules agissant au niveau du ribosome bactérien d'H.Pylori**

Famille thérapeutique d'antibiotique	**Molécule active utilisée et nom commercial**
Antibiotique bactériostatique de type TETRACYCLINE	Tétracycline : TETRACYCLINE®
Antibiotique bactériostatique de type MACROLIDE	Clarithromycine 500 mg : ZECLAR® Clarithromycine 250 mg : MONO ZECLAR®

Un antibactérien de la classe des tétracyclines **:** La tétracycline est antibiotique de la famille chimique des tétracyclines qui figent la multiplication bactérienne sans les tuer (bactériostatique). La fixation de cette classe d'antibiotique à la sous unité 30S du ribosome bactérien se fait via le transport actif de la tétracycline grâce au magnésium cellulaire bactérien induisant in fine une inhibition de la synthèse et de l'élongation protéique.

Un antibactérien de la classe des macrolides **:** La clarithromycine est antibiotique de la famille chimique des macrolides qui figent la multiplication bactérienne sans les tuer (bactériostatique). Pour obtenir cet effet, il faut une durée de traitement suffisante. L'inhibition de la synthèse protéique de cette classe d'antibiotique par fixation sur la sous unité 50S au niveau du site P ribosome bactérien, entraîne un non transfert du peptidyl-ARNt du site P vers le site A. Cela entraîne donc un blocage de l'élongation protéique. De plus, on note un effet post-antibiotique, qui correspond à une prolongation de l'activité antibiotique après l'arrêt du traitement. Enfin, les macrolides permettent une antibiodiapédèse, menant à une potentialisation du pouvoir bactéricide des polynucléaires neutrophiles.

- **Molécules agissant au niveau de la paroi bactérienne d'H.Pylori**

Famille thérapeutique d'antibiotique	**Molécule active utilisée et nom commercial**
Antibiotique bactéricide de type BETA LACTAMES – PENICILLINE A	Amoxicilline : CLAMOXYL®

Un antibactérien de la classe des pénicillines **:** L'amoxicilline est un antibiotique de la famille chimique des pénicillines qui éradiquent des populations bactériennes (bactéricide). Pénicilline du sous groupe A, elle exerce son mécanisme d'action avec une pénétration par diffusion membranaire passive chez H.Pylori. Il survient ensuite une inhibition compétitive des « protéines liant les pénicillines » (PLP) de type transpeptidases ou carboxypeptidases. Ces dernières assurent la synthèse de la paroi bactérienne, grâce à l'analogie de structure entre les béta-lactames et le peptidoglycane, substrat naturel des PLP. On obtient donc à la une inhibition de la synthèse protéique de la paroi bactérienne.

- **Molécules agissant au niveau de l'ADN bactérien et d'ARN polymérase**

Famille thérapeutique d'antibiotique	**Molécule active utilisée et nom commercial**
Antibiotique bactéricide de type fluoroquinolones (quinolone de 2ème génération)	Lévofloxacine : TAVANIC®
Antibiotique bactériostatique de la famille de la rifamycine	Rifabutine : ANSATIPINE®, MYCOBUTIN®

Un antibactérien de la famille des fluoroquinolones : La lévofloxacine est un antibiotique de la famille chimique des fluoroquinolones. Son mode d'action est triple. Tout d'abord, elle agit sur l'ADN topoisomérase II, enzyme responsable du super-enroulement de l'ADN bactérien d'H.Pylori. Elle agit également sur l'ADN toposisomérase IV de cette dernière, qui elle, est responsable du déroulement de l'ADN. Enfin, elle peut former inconstamment, des chélates avec les ions bivalents d'H.Pylori, bloquant l'ARN polymérase. L'effet bactéricide du TAVANIC®, est plus rapide que celui de l'amoxicilline. Tout comme, la clarithromycine, cette fluoroquinolone exerce un effet post-antibiotique.

Un antibactérien de la famille des rifamycines : La rifabutine est un antibiotique de la famille des rifamycines. Elle agit en inhibitant l'ARN polymérase qui est ADN dépendante. Elle aurait également une action inhibitrice sur l'ADN bactérien.

- **Molécules agissant sur les réactions d'oxydo-réductions des bactéries**

Famille thérapeutique d'antibiotique	**Molécule active utilisée et nom commercial**
Antibiotique bactéricide de type 5 nitro-imidazolés	Métronidazole : FLAGYL®

Un antibactérien de la famille des 5 nitro-imidazolés : Le métronidazole est un antibiotique de la famille chimique des 5 nitro-imidazolés. Il prive H.Pylori de son métabolisme microaérobie et de son pouvoir réducteur en bloquant l'enzyme NADPH nitroréductase, nécessaire à son métabolisme. De ce mécanisme, découle une production d'espèce radicalaire qui endommage le matériel génétique de cette bactérie.

- **Molécule IPP**

Famille thérapeutique	Molécule active utilisée et nom commercial
Inhibiteur de la pompe à protons – Anti sécrétoires gastriques et anti ulcéreux	Oméprazole : MOPRAL® Esoméprazole : INEXIUM® Rabéprazole : PARIET®

Le mécanisme d'action est aisément appréhendé par la connaissance du schéma de la sécrétion acide (Cf Chapitre « Antiulcéreux »). Les inhibiteurs de pompe à proton (IPP) bloquent l'action de la H+/K+-ATPase, pompe à proton, effecteur final de la sécrétion d'ions H+ du milieu intracanalaire vers la lumière gastrique en échange d'ions K+. L'effet anti-sécrétoire se manifeste donc quel que soit le stimulus de la sécrétion acide. Les IPP sont des promédicaments, bases faibles qui sont transformées lorsque le pH est proche de 2 en composés actifs sulfénamides dans les canalicules sécrétoires des cellules pariétales. Après activation, les IPP se fixent de manière covalente, donc irréversible, sur l'une des sous-unités de la H+/K+-ATPase. L'activité enzymatique en est alors bloquée de façon prolongée, au moins le temps nécessaire (approximativement 18 heures) pour le renouvellement des sous-unités de la H+/K+-ATPase, permettant la plupart du temps une prise quotidienne unique. L'inhibition de la sécrétion acide est dose-dépendante

3) Mécanisme d'action des molécules anticancéreuses conventionnelles dans le cancer de l'estomac (18)

La chimiothérapie se base sur l'utilisation d'un arsenal de molécule que l'on classe selon leur mécanisme d'action cellulaire. Nous allons exposer dans le tableau ci-dessous les principales chimiothérapies utilisés dans le cas du cancer du sein. Les noms des protocoles seront seulement mentionnés ici mais ils seront totalement définis dans une autre partie.

Famille thérapeutique d'anticancéreux	Molécule active utilisée et nom commercial
Inhibiteurs de la topo isomérase I et II	Irinotécan : CAMPTO® Etoposide : ETOPOSIDE®
Agents intercalants (anthracyclines)	Epirubucine : FARMORUBUCINE®
Agents anti-métabolites	Capécitabine : XELODA® 5-Fluorouracile : FLUOROURACILE®
Agents alkylants	Cisplatine : CISPLATINE® Oxaliplatine : ELOXATINE®
Poisons du fuseau mitotique	Docétaxel : TAXOTERE® Paclitaxel : TAXOL®

- **Molécule agissant au niveau de l'ADN**

<u>Les inhibiteurs de la topo isomérase I et II</u> : Les inhibiteurs de topo-isomérase I (irinotécan) et les inhibiteurs de la topo- isomérase II (étoposide) interagissent en perturbant l'élongation et la réplication de l'ADN par le biais d'une action sur la topo isomérase I. Cela se matérialise par un passage d'un ADN surenroulée à un ADN avec une conformation inactive et relâchée. Cela entraine par la suite une stabilisation des coupures transitoires de l'ADN créée par les topo-isomérases entrainant une inhibition de la réplication et de la transcription de l'ADN.

Nom commercial	CAMPTO ®	ETOPOSIDE ®
DCI	Irinotécan	Etoposide
Indications	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.
Voie d'administration	Voie intraveineuse.	Voie intraveineuse.
Posologie	Protocole FOLFIRI : 80 mg/m² sur 30 min.	Protocole ELF : 120 mg/m² en voie IV en 1 heure de J1 à J3.
Effets indésirables	Troubles digestifs (diarrhées ++++) par effet anti-cholinestérasique	Cardiotoxicité, hypotension, hépatoxicité et accidents allergiques
Contre indications	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin, hypersensibilité, allaitement, bilirubinémie 3 fois supérieur à la norme, vaccins vivants atténués	Hypersensibilité, allaitement, vaccins vivants atténués.

Les agents intercalants : Ils sont appelés également anthracycline (étoposide) inhibent la synthèse d'ADN en s'insérant entre deux bases adjacentes. Ils provoquent ainsi un déroulement du pas de la double hélice, un blocage et des modifications de structure inhibant la transcription et la réplication de l'ADN via production de radicaux libres. Les cellules cancéreuses ne se répliquent plus, n'ont plus le temps de réparer les dommages causés au niveau de l'ADN et finissent par entrer en apoptose.

Nom commercial	FARMORUBUCINE ®
DCI	Epirubucine
Indications	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non. Adénocarcinome gastro-oesophagique résécable.
Voie d'administration	Voie intraveineuse.
Posologie	Protocole ECX et EOX : 50 mg/m² en voie IV à J1 toutes les 3 semaines. Protocole ECF : 50 mg/m² en 15 minutes dans une poche de 100 ml à J1 toutes les 3 semaines.
Effets indésirables	Nausées et vomissements, mucites, coloration rouge des urines, brûlures oculaires, hyperpigmentation cutanée, cardiotoxicité ++.
Contre indications	Grossesse, hypersensibilité.

Les agents alkylants : ces molécules établissent des liaisons covalentes avec l'ADN puis inhibent sa réplication et sa transcription et altèrent sa structure via la production de radicaux libres. Par conséquent, les cellules cancéreuses arrêtent de proliférer, elles n'ont pas le temps de réparer les dommages causés au niveau de l'ADN et finissent par entrer en apoptose (mort cellulaire programmée).

Nom commercial	CISPLATINE ®	ELOXATINE ®
DCI	Cisplatine	Oxaliplatine
Indications	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.
Voie d'administration	Voie intraveineuse.	Voie intraveineuse.
Posologie	Protocole ECF et ECX : 60 mg/m² en voie IV à J1 toutes les 3 semaines. Protocole DCF : 75 mg/m² en voie IV à J1 en 1 à 3 heures (hyperhydratation ++). Protocole 5FU-Cisplatine: 100 mg/m²/j en voie IV à J2. Protocole Trastuzumab-Cisplatine – 5-FU : 80 mg/m² en voie IV d'1 heure précédée et suivie d'une hyperhydratation.	Protocole EOX : 130 mg/m² en voie IV à J1 en 2 heures toutes les 3 semaines. Protocole FOLFLOX : 85 mg/m² en 2 heures à J1.
Effets indésirables	Néphrotoxicité, ototoxicité, hématotoxicité, troubles digestifs, neurotoxicité.	Néphrotoxicité, ototoxicité, hématotoxicité, troubles digestifs, neurotoxicité.
Contre indications	Hypersensibilité, allaitement, insuffisance médullaire, neuropathie sensitive périphérique, insuffisance rénale sévère.	Hypersensibilité, allaitement, insuffisance médullaire, neuropathie sensitive périphérique, insuffisance rénale sévère.

Les agents anti-métabolites : Les antimébolites (Capécitabine et 5-Fluorouracile) présentent une analogie structurale avec les bases puriques ou pyrimidiques nécessaires à la synthèse des acides nucléiques. Néanmoins, elles sont suffisamment différentes pour agir comme des faux substrats dans la synthèse de l'ADN. Les cellules cancéreuses ont tendance à utiliser ces faux substrats plutôt que leurs propres substances. Par conséquent, l'ADN n'est plus correctement synthétisé, les cellules cancéreuses sont endommagées et finissent par entrer en apoptose.

Le 5-FU est un agent anti métabolite qui bloque la synthèse de l'ADN en agissant comme un antagoniste des bases pyrimidiques (Thymine et Uracile). D'une part, il inhibe la thymidilate synthétase, (enzyme synthétisant la thymidine qui est une structure essentielle dans la synthèse de l'ADN). D'autre part, il est phosphorylé et s'incorpore dans l'ARN à la place de l'Uracile, ce qui induit des erreurs de lecture du code génétique empêchant la synthèse des protéines.

La capecitabine est une pro drogue du 5-FU. En effet, au niveau des cellules cancéreuses, elle est transformée par la thymidine phosphorylase en 5-FU.

Nom commercial	XELODA ®	5-FU ®
DCI	Capécitabine	5-Fluorouracile
Indications	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.
Voie d'administration	Voie orale.	Voie intraveineuse.
Posologie	Protocole ECX et EOX : 625 mg/m² par voie orale 2 fois par jour en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie.	Protocole FLOT : 2600 mg/m² en perfusion IV continue sur 24 heures à J1. Reprise à J15. Protocole DCF: 750 mg/m²/j en perfusión IV continue de J1 à J5. Protocole ECF : 200 mg/m² en perfusion IV continue sur 21 jours. Protocole 5-FU-Irinotécan : 2000 mg/m² sur 22 heures. Protocole FOLFIRI : en bolus de 400 mg/m² à J1 juste après l'acide folinique, suivi de 5-FU en continu à 2.4 mg/m² sur 46 heures soit 1.2g/m² à J1 et J2. Protocole FOLFOX : 600 mg/m² en perfusion continue de 22 heures à J1 et J2. Reprise à J15. 12 cures en adjuvant.

		Protocole ELF : 500 mg/m² en bolus de J1 à J3. Reprise à J22. Protocole 5-FU-Cisplatine : 100 mg/m² en IV à J2 en 1 à 2 heures avec hyperhydratation. Reprise à J29. Protocole Trastuzumab-Cisplatine-5 FU : 800 mg/m²/j en perfusion IV continue (infuseur ou pompe)
Effets indésirables	Fatigue légère, Troubles digestifs, syndrome des mains – pieds.	Troubles digestifs, alopécie, cardiotoxicité, photosensibilisation.
Contre indications	Insuffisance hépatocellulaire sévère, insuffisance rénale sévère, grossesse et allaitement.	Cardiomyopathie, grossesse, allaitement.

Les poisons du fuseau mitotique : Les poisons du fuseau mitotiques (docétaxel, paclitaxel) agissent directement sur les microtubules. Les microtubules sont des composants cellulaires qui jouent un rôle fondamental dans la séparation des chromosomes lors de la mitose. Ils sont composés de 2 sous unités de tubuline (alpha et beta) qui se polymérisent puis se dépolymérisent de manière réversible.
Ce phénomène d'assemblage-désassemblage des microtubules est nécessaire au bon déroulement de la division cellulaire. Certains médicaments anti cancéreux agissent d'une manière ou d'une autre sur les microtubules afin de bloquer la division cellulaire et empêcher, dans le cas d'un cancer, la prolifération des cellules cancéreuses.

Les taxanes : Ces molécules se fixent sur les microtubules et inhibent leur dépolymérisation, ce qui bloque la division cellulaire en anaphase. On les appelle « Stabilisateur du fuseau mitotique ».

Nom commercial	TAXOL®	TAXOTERE®
DCI	Paclitaxel	Docétaxel
Indications	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.
Voie d'administration	Voie intraveineuse	Voie intraveineuse
Posologie	Protocole Paclitaxel-Ramucirumab : 80 mg/m² à J1, J8, J15. Cycle de 28 jours.	Protocole FLOT : 50 mg/m² dans 250 ml de NaCl 0.9% en 1 heure à J1. Protocole DCF : 75 mg/m² dans 250 ml de NaCl 0.9% en 1 heure à J1.
Effets indésirables	Troubles digestifs, neuropathies périphériques, myalgies, arthralgies	Dyspnée, syndrome main-pied, prise de poids, neuropathies périphériques.
Contre indications	Hypersensibilité au principe actif, grossesse, allaitement, insuffisance hépatocellulaire sévère.	Hypersensibilité au principe actif, grossesse, allaitement, insuffisance hépatocellulaire sévère.

4) Mécanisme d'action des anticorps monoclonaux dans le cancer de l'estomac

a) Le trastuzumab (Herceptin®)

L'Herceptin® avec sa dénomination commune internationale (DCI) trastuzumab (19) est répertorié comme étant un anticorps monoclonal antinéoplasique, administrable par voie intraveineuse, recombinant de classe IgG1. Sa cible se trouve au niveau du récepteur HER 2 (facteur hormonal de croissance humain HER2).

Les études de détermination du statut HER2 dans le cancer gastrique ont utilisé l'IHC et la FISH. Ces études ont montré qu'il existe une large variation de la positivité de la surexpression du biomarqueur HER2 allant de 6,8% à 34,0% pour l'IHC et de 7,1% à 42,6% pour la FISH. Le domaine extracellulaire du récepteur (ECD, p105) peut passer dans la circulation sanguine et être dosé dans les échantillons sériques.

⇨ **Mécanisme d'action** : Cet anticorps monoclonal crée une liaison de haute affinité et spécificité avec une région juxta-membranaire du domaine extracellulaire de HER 2 : le sous-domaine IV. Les voies de signalisation intracellulaire au récepteur HER2 vont s'inhiber en cascade aussitôt que le trastuzumab aura lié le récepteur HER 2. Cette liaison empêche le clivage protéolytique de son domaine extracellulaire, entrainer ainsi le blocage d'activation de HER2. De ce fait, il découle des études in vivo et vitro une inhibition de la prolifération des cellules tumorales humaines surexprimant HER 2. Par ailleurs, l'Herceptin® se révèle être un puissant médiateur de la cytotoxicité cellulaire anticorps-dépendante.

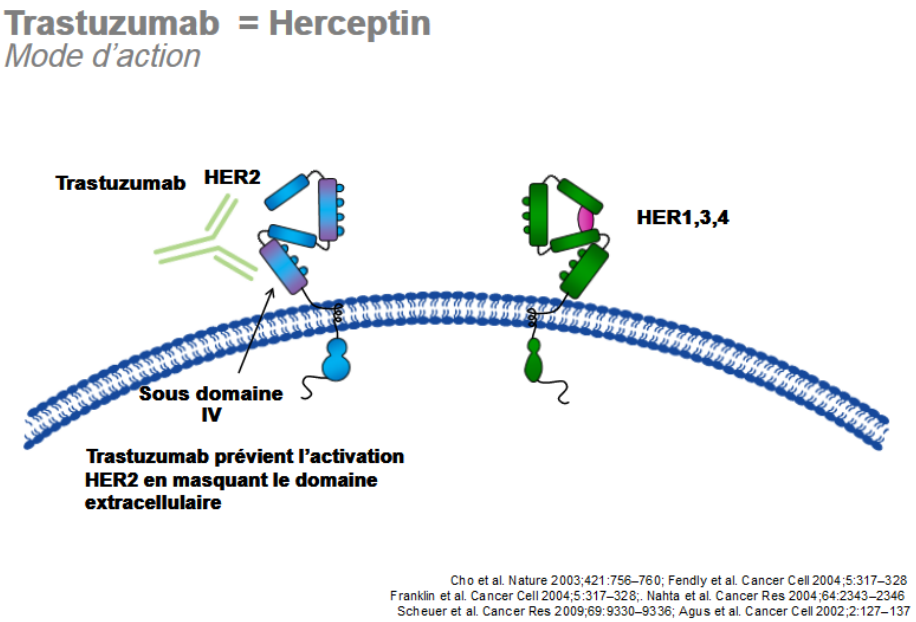


Figure 14 : Schéma représentant le mécanisme d'action du trastuzumab.

b) *Le ramucirumab (Cyramza®)*

Cyramza®, connu sous la DCI de ramucirumab (20) est un anticorps monoclonal anti-néoplasique, administrable par voie intraveineuse. Il est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer gastrique avancé dont la maladie a progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine ou de fluoropyrimidine.

Il a obtenu son AMM européenne le 19 Décembre 2014.

⇨ **Mécanisme d'action** : Le récepteur du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) de type 2 est le médiateur-clé de l'angiogenèse induite par le VEGF. Le ramucirumab est un anticorps humain dont l'action bloque spécifiquement le récepteur du VEGF de type 2 et empêche ainsi la liaison des VEGF-A, VEGF-C et VEGF-D. Le ramucirumab inhibe ainsi l'activation du récepteur du VEGF de type 2 stimulée par le ligand et ses composants de signalisation en aval, dont les protéines kinases activées par les mitogènes p44/p42, neutralisant la prolifération et la migration des cellules endothéliales humaines induites par le ligand.

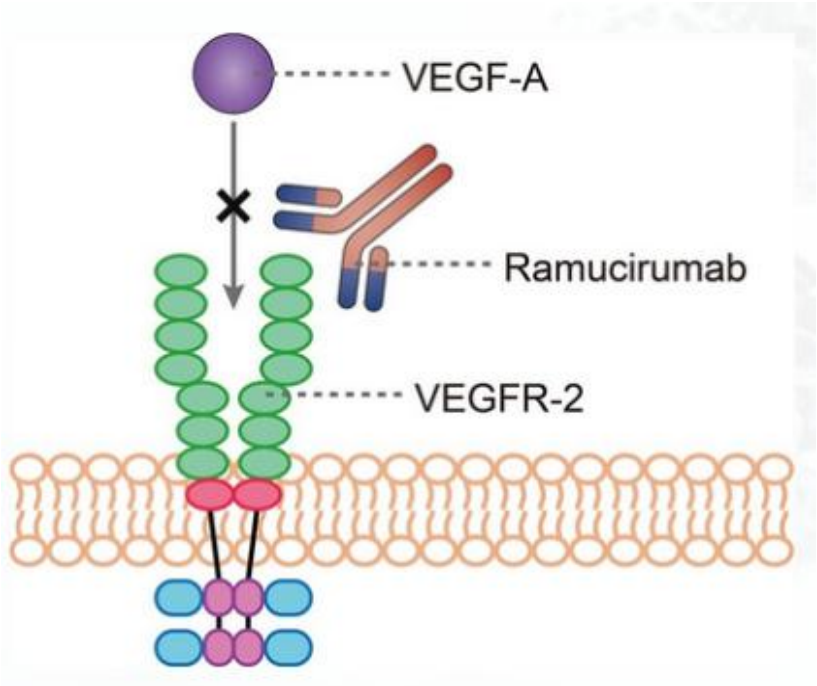


Figure 15 : Schéma représentant le mécanisme d'action du ramucirumab.

5) *Approche médicamenteuse*

a) *Chimiothérapie*

- Chimiothérapie néo-adjuvante de l'adk gastrique.

Pour que la chimiothérapie néo-adjuvante soit indiquée, plusieurs conditions doivent être remplies, après que la RCP ait rendu son avis. Ainsi, le patient doit avoir un état général satisfaisant (indice de performance OMS 0-2), ne pas avoir de contre indication à la chimiothérapie, et avoir eu au préalable un avis chirurgical et un bilan d'extension. Pour choisir le meilleur de protocole de chimiothérapie néo-adjuvante, il faut faire une évaluation de la réponse avant décision de chirurgie.

- Chimiothérapie palliative (métastases, tumeur ou résidus tumoraux non résécables)

La réflexion pour choisir le protocole optimal de chimiothérapie palliative sera la même que celle faite pour la chimiothérapie néo-adjuvante.

b) Radiothérapie

Selon l'indication de la radiothérapie, on pourra envisager 2 objectifs de soins. Le premier est une radiothérapie curative, utilisé en adjuvant en association avec la chimiothérapie. Lorsque ce premier objectif est non envisageable, on passera au second objectif qui concerne la radiothérapie à usage palliative. Sa fonction selon les cas, sera essentiellement antalgique, hémostatique en complément ou non à de la chimiothérapie.

Néanmoins, avant de songer à effectuer de la radiothérapie, des pré-requis sont constamment recherchés. Il faut avoir à disposition des imageries et des comptes-rendus endoscopiques pré-opératoires et opératoires détaillés avec une description de l'étendue du curage ganglionnaire déjà fait. Ensuite, il est primordial d'avoir accès à un compte rendu anatomo-pathologique détaillé avec une connaissance de la topographie précise de la lésion au niveau du foyer principal et les extensions existantes ganglionnaires. Enfin, une imagerie post-opératoire est souvent demandée si le patient a subi une intervention chirurgicale.

D'un point de vue de la tolérance et des règles hygiéno diététiques, la radiothérapie de la région épigastrique est souvent émétigène. Le pharmacien sachant cela, devra veiller à ce que des médications anti-émétiques soient prescrites par le médecin. . La radiothérapie est également anorexigène. Le clinicien veillera à suivre régulièrement la courbe pondérale et de veiller à une nutrition correcte dès le début du traitement. Si l'alimentation per os ne devient plus possible, une alimentation parentérale sera proposée. De façon générale, la tolérance digestive à la radiothérapie est inversement proportionnelle à l'étendue de la gastrectomie.

En association avec la chimiothérapie, la radiothérapie peut exposer à des risques de myélosuppression qui devront être détectés et traités. On veillera à maintenir un taux d'hémoglobine suffisant et à compenser les carences vitaminiques et martiales

6) ***Thésaurus de protocole de chimiothérapie***

Ce qui va suivre est un thésaurus de protocole de chimiothérapie (21) administrés en voie intraveineuse récapitulant les chimiothérapies couramment utilisées dans les adk gastriques.

Des prémédications sont généralement proposés afin d'anticiper la survenue de nausées, vomissements et diarrhées chimio-induits.

a) **Protocole FLOT**

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
FLOT : 4 cycles préopératoires et 4 cycles postopératoires toutes les 2 semaines	**Docétaxel** : 50 mg/m² IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 1 heure à **J1** (précédé et suivi d'une prémédication) **Oxaliplatine** : 85 mg/m² IV **J1** dans 500 mL G5 % en 2 heures à J1 Acide folinique 200 mg/m^2 IV dans 250 mL NaCl 0,9 % en 30 min à J1 **5-Fluorouracile** : 2600 mg/m²/j IV en perfusion continue sur 24 heures à **J1** **Reprise à J15**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Al-Batran SE, Homann N • Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet. 2019 Apr 10. pii: S0140-6736(18)32557-1.

Prémédication : cortisone par voie orale de type prednisolone 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débuter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

Les facteurs de croissance de type G-CSF ont une place important en 2ème ligne prophylactique devant un tableau de patient présentant une neutropénie fébrile, une anémie modérée à sévère ou bien une thrombopénie modérée à sévère.

- Selon la profondeur de la cytopénie et la présence d'autres toxicités chimio-induites, on peut être confronté à différentes situations :
  - Neutropénie fébrile ou thrombopénie avec saignements : réduire de 25 % les doses de docétaxel et d'oxaliplatine après prescription de G-CSF. Réduire les doses de 50 % si récidive.
  - Toxicité > grade 2 (diarrhée ou mucite en particulier) : réduire de 25 % les doses et de 50 % si les toxicités ont lieu après une première réduction de dose.
  - Toxicité neurologique : en cas de paresthésies ou de dysesthésies persistantes entre les cycles, réduire de 25 % l'oxaliplatine. En cas de paresthésies ou de dysesthésies accompagnées de douleurs ou d'une insuffisance fonctionnelle, réduire de 50 % l'oxaliplatine (si durée entre 7 et 14 jours) ou est supprimé dans d'autres cycles jusqu'à récupération (si toxicité persistante entre les cycles)

b) **Protocole DCF**

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
DCF	**Docétaxel** : 75 mg/m² IV en 1 heure à **J1** (précédé et suivi d'une prémédication[1]) **Cisplatine** : 75 mg/m² IV **J1** en 1 à 3 heures (avec hyperhydratation) **5-Fluorouracile** : 750 mg/m²/j IV en perfusion continue de **J1 à J5** **Reprise à J22**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer : a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol. 2006; 24: 4991-7*

Prémédication : cortisone par voie orale de type prednisolone 20 mg : 50 mg matin et soir pendant 3 jours à débuter la veille du traitement (J0), et à J1 et J2.

Prophylaxie par G-CSF : hautement souhaitable (risque de neutropénie fébrile >20 %). **Surveillance** étroite de l'hémogramme conseillée. Il faut 1 500 PNN/mm³ et 100 000 plaquettes/mm³ pour reprendre la cure.

c) Protocole ECF

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
ECF	**Epirubicine** : 50 mg/m² en 15 min dans une poche de 100 mL à **J1** tous les 21 jours **Cisplatine** : 60 mg/m² en 1 heure à **J1** tous les 21 jours **5-Fluorouracile** : 200 mg/m²/j IV en continu sur 21 jours	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Webb A, Cunningham D Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol 1997;15:26-7.*Cunningham D, Allum WH, Stenning SP *et al.* Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastrœsophageal cancer. *N Engl J Med 2006;355:11-20.*

d) Protocoles EOX

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
EOX	**Epirubicine** : 50 mg/m²; IV **J1** toutes les 3 semaines **Capecitabine** : 625 mg/m² ; per os 2 fois par jour (matin et soir) en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie **Oxaliplatine** : 130 mg/m² ; IV **J1** en 2 heures toutes les 3 semaines.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	. Cunningham D, Starling N, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med. 2008; 358: 36-46*

e) Protocole ECX

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
ECX	**Epirubicine** : 50 mg/m² ; IV **J1** toutes les 3 semaines **Capecitabine** : 625 mg/m² ; per os 2 fois par jour en continu pendant toute la durée de la chimiothérapie **Cisplatine** : 60 mg/m² ; IV **J1** toutes les 3 semaines.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	. Cunningham D, Starling N, Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med. 2008; 358: 36-46*

f) Protocole Irinotécan-5-Fluorouracile

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Irinotécan-5-Fluorouracile Schéma hebdomadaire J1=J8, 6 semaines, puis une semaine de repos	**Irinotécan** : 80 mg/m² sur 30 min suivi par **acide folinique** 500 mg/m² sur 2 heures puis **5-Fluorouracile** : 2 000 mg/m² sur 22 heures.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Dank M, Zaluski J Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction.*Ann Oncol. 2008; 19: 1450-7*

g) Protocole FOLFIRI

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
FOLFIRI	**Irinotécan** : 180 mg/m² à **J1** en 90 min, **Acide folinique** 400 mg/m², **J1** en 2h en perfusion en Y (pendant la perfusion d'irinotécan) **5-Fluorouracile** : en bolus de 400 mg/m² à **J1** juste après l'acide folinique, suivi de 5-Fluorouracile en continu à 2,4 mg/m² au total sur 46 heures, soit 1,2 g/m² à **J1 et J2** **Reprise à J15**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Bouché O, Raoul JL Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer : a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol 2004;22:4319-28.*

h) Protocole Paclitaxel - Ramucirumab

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Paclitaxel- Ramucirumab	**Ramucirumab** : 8 mg/kg IV à **J1** et **J15** **Paclitaxel** : 80 mg/m² à **J1**, **J8** et **J15** **Cycle de 28 jours**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Wilke H, Muro K, Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol. 2014 ;15:1224-35.*

i) Protocole ELF

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
ELF	**Acide folinique** 300 mg/m² IV en 10 min de **J1 à J3** suivi d'**étoposide** : 120 mg/m² IV en 1 heure de **J1 à J3** suivi de **5-Fluorouracile** : 500 mg/m² en bolus de **J1 à J3** **Reprise à J22**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Vanhoefer U, Rougier P Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol 2000;18:2648-57.*

i) Protocole 5-FU – Cisplatine

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
5 FU- Cisplatine	**5-Fluorouracile** : 1000 mg/m²/j IV en perfusion continue de **J1 à J5** **Cisplatine** : 100 mg/m² en IV à **J2** en 1 à 2 heures (avec hyperhydratation) **Reprise à J29**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	Vanhoefer U, Rougier P, Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: *J Clin Oncol 2000;18:2648-57.*

k) Protocole associant Trastuzumab - Cisplatine - 5-FU

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Trastuzumab - Cisplatine - 5-FU	**J1 Trastuzumab** : 8 mg/kg (J1C1, dose de charge) puis 6 mg/kg (J1C2 et suivantes) en perfusion IV de 90 min (dose de charge), de 30 min (administrations ultérieures), contemporaine de la préhydratation **Cisplatine** : 80 mg/m² en en perfusion IV de 60 min, précédée et suivie d'une hyperhydratation **J1 à J5** **5-Fluorouracile** : 800 mg/m²/j en perfusion IV continue (infuseur ou pompe) **J6 à J21 inclus** Pas de traitement. **Durée** d'une cure : 5 jours ; **intervalle** entre 2 cures : 3 semaines (J1=J22)	Adénocarcinome métastatique de l'estomac ou de la jonction œsogastrique avec **surexpression de HER 2** (IHC3+ ou IHC2+ et FISH+) non prétraités (1ère ligne).	Bang YJ, Van Cutsem E Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet. 2010 ;376:687-97. Erratum in: Lancet. 2010 ;376:1302.*

I) Protocole FOLFOX

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Trastuzumab - Cisplatine - 5-FU	**Oxaliplatine** 85 mg/m² en 2 h à **J1** **Acide folinique** 200 mg/m² (ou **Acide L-folinique** 100 mg/m²) en 2 h en perfusion en Y puis **5-Fluorouracile** bolus 400 mg/m² puis **5-Fluorouracile** 600 mg/m² en perfusion continue de 22 h **à J1 et J2** **Reprise à J15** **12 cures en adjuvant**	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non.	André T, Boni C Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment for colon cancer. *N Engl J Med 2004; 350 : 2343-51.*

Traitement associé : Afin de limiter la neurotoxicité, il est recommandé d'injecter une perfusion de gluconate de calcium 1 g et de sulfate de magnésium 1 g en 15 minutes avant et après la perfusion d'oxaliplatine

Adaptation de doses Selon toxicité dans l'intercure ; Toxicité neurologique

- FOLFOX 4 : échelle spécifique de neurotoxicité
  Grade 1 : Dysesthésies/paresthésies de courte durée avec régression complète avant le cycle suivant
  Grade 2 : Dysesthésies/paresthésies persistant entre 2 cycles, sans gêne fonctionnelle
  Grade 3 : Gêne fonctionnelle
- Grade 2 : réduire oxaliplatine à 75 mg/m²
  Grade 3 ou paresthésies douloureuses : arrêter l'oxaliplatine

- Autres toxicités de grade 3 ou 4 (par exemple neutropénie ou thrombopénie ou diarrhée ou mucite) :
  Réduire l'oxaliplatine à 75 mg/m²
  Réduire le 5-Fluorouracile bolus à 300 mg/m²
  Réduire le 5-Fluorouracile continu/22 h à 500 mg/m²
- Toxicité cutanée de grade 3-4 : réduire seulement le 5-Fluorouracile
- Toxicité cardiaque, cérébelleuse ou allergie de grade 3-4 : arrêt de la chimiothérapie.

- **Le jour de la reprise du cycle J1**
  - Il faut 1 500 PNN/mm et 100 000 plaquettes/mm pour reprendre le cycle.

7) ***Thésaurus de protocole de radiochimiothérapie***

En cas d'échec ou en complément de la chimiothérapie conventionnel, il est souvent proposé une ou plusieurs cures de radiochimiothérapie (22)

a) ***Protocole initial : radiochimiothérapie avec FUFOL Mayo Clinic***

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Radiochimiothérapie avec FUFOL Mayo Clinic 1 mois de **pause** 2 cures de **chimiothérapie** FUFOL Mayo Clinic ensuite à 28 jours d'intervalle.	**5-Fluorouracile** : 425 mg/m²/j IV bolus de **J1 à J5** **Acide folinique** : 20 mg/m²/j IV bolus de **J1à J5** 1 cycle suivi d'une **radiochimiothérapie** de **J29 à J63** 45 Gy : 1,8 Gy/fr ; 5 fr/sem ○ **Acide folinique** : 20 mg/m²/j IV de **J29 à J32** et de **J61 à J63** ○ **5-Fluorouracile** : 400 mg/m²/j IV bolus de **J29 à J32** et de **J61 à J63** (chimiothérapie les 4 premiers et les 3 derniers jours de la radiothérapie)	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non Radiochimiothérapie adjuvante post-chirurgie de résection de l'adénocarcinome gastrique.	Macdonald JS, Smalley SR Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastrœsophageal junction. *N Engl J Med 2001; 345:725-30.* Smalley SR, Gunderson L Gastric surgical adjuvant radiotherapy consensus report: rationale and treatment implementation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 52:283-93.*

b) ***Radiochimiothérapie avec LV5FU2 simplifié***

PROTOCOLE	MOLECULE UTILISEE ET POSOLOGIE	INDICATION	REFERENCE
Radiochimiothérapie avec LV5FU2 simplifié 2 à 4 cures avant la radiothérapie 3 cures pendant la radiothérapie (semaine 1, 3, 5) 4 cures après la radiothérapie.	**Acide folinique** : 200 mg/m² (ou **acide L folinique** 100 mg/m²) en 2 h dans 250 mL de glucose 5 % à **J1** puis **5-Fluorouracile** en bolus de 400 mg/m² en 10 min à **J1** puis **5-Fluorouracile** : 2400 mg/m² en perfusion continue de 46 h de **J1 à J2** **Reprise du cycle à J15**. 2 à 4 cures avant la radiothérapie 3 cures pendant la radiothérapie (semaine 1, 3, 5) 4 cures après la radiothérapie.	Adénocarcinome gastrique avancé métastatique ou non. Radiochimiothérapie adjuvante post-chirurgie de résection de l'adénocarcinome gastrique.	Dahan L, Atlan Postoperative chemoradiotherapy after surgical resection of gastric adenocarcinoma: can LV5FU2 reduce the toxic effects of the MacDonald regimen? A report on 23 patients. *Gastroenterol Clin Biol 2005; 29:11-5.*

PARTIE 3 : RESUMÉ D'ARTICLES CONFIRMANT LE LIEN ENTRE L'ERADICATION D'H. PYLORI ET LA BAISSE DE SURVENUE D'ADK GASTRIQUE ET LES SOLUTIONS D'AVENIRS THERAPEUTIQUES.

1) *Résumé d'articles*

NB : Ce qui va suivre, est une synthèse de résumé d'articles. Il a été volontairement omis tous les tableaux, diagramme, schéma, histogramme etc. Le but est d'avoir un œil exhaustif et synthétique sur les solutions d'avenirs. Pour plus d'information et pour accéder à chaque article intégralement, le lien est disponible dans la bibliographie.

- **Article 1 : Association entre l'éradication d'H.Pylori et l'incidence des cancers gastriques : Une revue systématique et une méta-analyse.**

Contexte : Il a été rapporté que l'éradication de l'infection à H.Pylori réduisait le risque de cancer gastrique chez les personnes asymptomatiques dans les zones à haut risque. Le bénéfice de l'éradication de H.Pylori dans les populations présentant des cancers gastriques à différents stades n'est pas clair. Cet article vise ainsi à effectuer une revue systématique et une méta-analyse d'essais contrôlés randomisés et d'études observationnelles pour étudier les effets de l'éradication de H.Pylori sur l'incidence du cancer gastrique

Méthodes : Les auteurs de cet article (23) ont effectué des recherches dans PubMed, Cochrane Library et ClinicalTrials.gov, en examinant les titres et les résumés d'études sur les effets de l'éradication de l'infection à H.Pylori sur le risque de cancer gastrique, jusqu'en mai 2015. Vingt-quatre études éligibles (22 manuscrits de recherche et 2 résumés) ont été incluses dans notre méta-analyse (715 cancers gastriques incidents sur un total de 48 064 personnes/340 255 personnes-années). Cette équipe a évalué les effets, selon le tableau clinique (individus infectés asymptomatiques vs individus ayant subi une résection endoscopique d'un cancer gastrique précoce), les caractéristiques démographiques des patients (âge et sexe) et la durée du suivi.

Résultats : Après ajustement de l'incidence initiale du cancer de l'estomac, les personnes ayant éradiqué l'infection à H.Pylori avaient une incidence plus faible de cancer de l'estomac que celles n'ayant pas reçu de traitement d'éradication (rapport de taux d'incidence combiné = 0,53 ; intervalle de confiance à 95 % : 0,44-0,64). Il y avait peu d'hétérogénéité entre les études. L'incidence initiale du cancer de l'estomac a modifié le bénéfice de l'éradication de H.Pylori (P = 0,037 pour l'interaction) Le bénéfice a également augmenté légèrement avec l'âge (P = 0,023 pour l'interaction), mais cela pourrait être dû à la corrélation entre l'âge et l'incidence initiale du cancer de l'estomac. L'éradication a apporté un bénéfice significatif pour les individus infectés asymptomatiques (rapport de taux d'incidence combiné, 0,62 ; IC à 95 % : 0,49-0,79) et les individus ayant subi une résection endoscopique de cancers gastriques (rapport de taux d'incidence combiné, 0,46 ; IC à 95 % : 0,35 à 0,60). Les avantages de l'éradication d'H.Pylori ne différaient pas selon la conception de l'étude, le sexe ou la période de suivi.

Conclusion : Dans cette revue et dans cette méta-analyse systématique, il a été relevé une association entre l'éradication d'H.Pylori et l'incidence réduite de cancer gastrique. Les avantages de l'éradication varient selon le type de cancer de l'estomac.

- **Article 2 : Association entre l'éradication d'H.Pylori et les cancers gastriques précoces : Une méta-analyse.**

Contexte : H.Pylori est reconnu comme un cancérogène certain pour le cancer gastrique. La prévalence de l'infection à H.Pylori chez les patients atteints de cancer gastrique varie considérablement d'une étude à l'autre et aucune méta-analyse sur la prévalence de l'infection à H.Pylori dans l'EGC n'a été réalisée. Il a été examiné systématiquement la relation entre l'infection à H.Pylori et EGC, et différents types d'EGC.

Méthodes : Ce travail (24) recense des études observationnelles rapportant des données brutes sur la prévalence de l'infection à H.Pylori dans les EGC ont été identifiées via MEDLINE et EMBASE jusqu'en juin 2006.

Résultats : Sur 87 études pertinentes, 19 études cas-témoins répondaient aux critères d'inclusion. Parmi celles-ci, 15 études comparaient l'EGC (N = 2 722) et des témoins non néoplasiques (N = 13 976) ou un cancer gastrique avancé (AGC) (N = 1 130), 9 études comparaient le type intestinal et diffus- type d'EGC. La prévalence de l'infection à H.Pylori était significativement plus élevée chez les patients atteints d'EGC (87,3 %) que chez les témoins sans tumeur (61,4 %) (OR 3,38, IC à 95 % 2,15-5,33, P < 0,00001). Cependant, une hétérogénéité significative a été observée (P < 0,00001). Quatre études à grand échantillon (N > ou = 100) (N = 2 060) peuvent entraîner l'hétérogénéité, mais la conclusion est restée inchangée lorsque l'analyse de sensibilité a été effectuée avec les 11 autres études homogènes à petit échantillon seules, dans lesquelles la prévalence de H.Pylori l'infection était significativement plus élevée dans l'EGC (N = 662) que chez les témoins (N = 5 898) (87,8 % contre 68,6 %, P < 0,00001. La prévalence de l'infection à H.Pylori dans l'EGC était significativement plus élevée que dans l'AGC (6 études) (OR 2,13, IC à 95 % 1,75-2,59) Aucune différence significative dans la prévalence de l'infection à H.Pylori n'a été observée entre les patients atteints d'I-EGC et les types D-EGC (OR 0,75, IC à 95 % 0,26-2,18).

Conclusion : Cette étude indique que l'infection à H.Pylori est fortement associée au cancer gastrique précoce par rapport aux témoins non néoplasiques ou au cancer gastrique avancé. Pour déterminer plus précisément l'impact de la présence d'H.Pylori dans l'EGC, des témoins normaux appariés selon l'âge doivent être pris en compte dans les études cas-témoins de cancer gastrique lié à H.Pylori

- **Article 3 : Infection à H.Pylori et cancer gastrique du cardia : revue systématique et méta-analyse.**

Objectif : L'infection à H.Pylori est le facteur de risque le plus important de cancer gastrique, mais aucune association avec le cancer du cardia n'a été reconnue. Cependant, une distribution hétérogène de types étiologiquement distincts de cancer du cardia peut contribuer à expliquer les résultats contradictoires entre les études dans les milieux à haut et à faible risque. Nous avons cherché à quantifier l'association entre l'infection à H.Pylori et le cancer du cardia gastrique par méta-analyse, et à fournir une explication de l'hétérogénéité attendue des résultats.

Méthodes : Le but de cette production (25) a été d'examiner les études publiées traitant de l'association entre l'infection à H.Pylori et le cancer du cardia gastrique (jusqu'en juin 2009), et extrait les estimations du risque relatif (RR) pour l'association avec les cancers du cardia et non-cardia. Les estimations récapitulatives du RR et les intervalles de confiance à 95 % (IC à 95 %) ont été calculés à l'aide de modèles à effets aléatoires. Des analyses de sous-groupes ont été menées, notamment en fonction des paramètres de risque de cancer gastrique.

Résultats : Trente-quatre articles ont été pris en compte pour la méta-analyse. Pour le cancer du cardia, le RR récapitulatif était de 1,08 (IC à 95 % 0,83-1,40 ; I (2) = 52,8 %), plus élevé chez les sujets à haut risque (RR = 1,98 ; IC à 95 % 1,38-2,83 ; I (2) = 18,4 %) que dans les milieux à faible risque (RR = 0,78 ; IC à 95 % 0,63-0,97 ; I (2) = 11,6 %). Pour le cancer non cardiaque, les estimations du RR étaient similaires dans les milieux à risque élevé (RR = 3,02 ; IC à 95 % 1,92 à 4,74 ; I (2) = 90,7 %) et à faible risque (RR = 2,56 ; IC à 95 % 1,99 à 3,29 ; I (2) = 46,6%. Ces observations étaient cohérentes entre les différents critères d'inclusion et lors de la prise en compte de la virulence des souches infectantes.

Conclusion : Dans les milieux à haut risque, une association positive entre l'infection à H.Pylori et le cancer gastrique a été observée à la fois pour les cancers cardiaques et non cardiaques. Les résultats soutiennent l'hypothèse d'une distribution hétérogène de types étiologiquement distincts de cancer du cardia.

a) Les compléments alimentaires pour éradiquer H. pylori ?

Pour clôturer ce travail, cette partie est un récapitulatif qui servira à citer les articles et essais cliniques disponibles qui proposent des solutions d'avenirs en cours d'étude.

- **Article 1 : L'usage des probiotiques pour l'éradication d' H.Pylori : une revue systématique.**

Contexte : Le but de cet article (26) était de résumer les preuves issues d'essais contrôlés randomisés (ECR) concernant l'effet des probiotiques en utilisant une approche méta-analytique.

Méthodes : En juillet 2013, des recherches ont été effectués dans PubMed, EMBASE, Ovid, la bibliothèque Cochrane et trois bases de données chinoises (base de données de littérature biomédicale chinoise, contenu actuel de la médecine chinoise et base de données de revues scientifiques chinoises) pour identifier les ECR pertinents. Il a été inclus des ECR étudiant l'effet d'une combinaison de probiotiques et d'un traitement standard (groupe probiotiques) avec un traitement standard seul (groupe témoin). Les risques relatifs (RR) ont été utilisés pour mesurer l'effet des probiotiques plus un traitement standard sur les taux d'éradication d'H.Pylori et les événements indésirables et l'observance des patients à l'aide d'un modèle à effets aléatoires.

Résultats : Concernant l'échantillon de 6997 participants de 45 ECR, les taux d'éradication globaux du groupe probiotique et du groupe témoin étaient de 82,31 % et 72,08 %, respectivement. Nous avons noté que l'utilisation de probiotiques plus un traitement standard était associée à un taux d'éradication accru par l'analyse de l'ensemble de protocoles (RR = 1,11 ; IC à 95 % : 1,08-1,15 ; P < 0,001) ou l'analyse en intention de traiter (RR = 1,13 ; IC à 95 % : 1,10-1,16 ; P < 0,001). De plus, l'incidence des événements indésirables était de 21,44 % dans le groupe probiotiques et de 36,27 % dans le groupe témoin, et il a été constaté que les probiotiques plus le traitement standard réduisaient significativement le risque d'événements indésirables (RR = 0,59 ; IC 95 % : 0,48- 0,71 ; P < 0,001), qui a démontré un effet favorable des probiotiques dans la réduction des événements indésirables associés au traitement d'éradication de H.Pylori. La réduction spécifique des événements indésirables variait de 30 % à 59 %, et cette réduction était statistiquement significative. Enfin, les probiotiques et le traitement standard ont eu peu ou pas d'effet sur l'observance des patients (RR = 0,98 ; IC à 95 % : 0,68-1,39 ; P = 0,889).

Conclusion : L'utilisation de probiotiques plus un traitement standard a été associée à une augmentation du taux d'éradication d'H.Pylori et à une réduction des événements indésirables résultant du traitement dans la population générale. Cependant, cette thérapie n'a pas amélioré l'observance du patient.

- **Article 2 : L'effet des symbiotiques dans l'amélioration de l'éradication d'H.Pylori : Une revue systématique et méta-analyse.**

NB : Pour rappel synthétique, le terme « symbiotique » correspond à l'association de prébiotiques et de probiotiques.

Les prébiotiques sont des éléments contenus dans notre alimentation (principalement à partir des fibres) et servent de nourriture au microbiote intestinal. Selon le type de fibre de prébiotique utilisé, on pourra par la suite permettre la multiplication au choix d'une famille particulière de probiotique. On ciblera majoritairement la multiplication des bifidobactéries, dont la présence diminue avec l'âge.

Les probiotiques sont des micro-organismes vivants de type bactéries, que l'on peut chiffrer en milliard de colonies et qui se révèlent intéressant dans le microbiote intestinale et ici contre la lutte d'H.Pylori.

Contexte : L'échec du taux d'éradication d'H.Pylori nécessite l'évaluation de nouvelles options. L'objectif de la présente méta-analyse était donc d'évaluer le rôle des symbiotiques dans la thérapie d'éradication de cette bactérie.

Méthodes : Une recherche documentaire complète (27) a été menée à l'aide de PubMed, Google Scholar, Scopus et Web of Knowledge jusqu'en juin 2018 pour identifier tous les essais contrôlés randomisés évaluant l'effet des symbiotiques sur le traitement de H.Pylori. Un modèle à effets aléatoires a été appliqué pour l'analyse de regroupement afin de compenser l'hétérogénéité des études incluses. L'outil Cochrane sur le risque de biais a été appliqué pour évaluer les risques de biais potentiels.

Résultats : Un total de 6 essais contrôlés randomisés ont été trouvés qui ont évalué l'effet des symbiotiques sur le taux d'éradication d'H.Pylori. La taille de l'effet combiné de l'intention de traiter a montré que les symbiotiques peuvent améliorer le taux d'éradication (RR : 1,28 ; IC à 95 % : 1,15 - 1,43 ; I2 = 0 %). En outre, les événements indésirables courants résultant de l'antibiothérapie ont été significativement réduits en ajoutant des symbiotiques aux traitements antibiotiques conventionnels (RR : 0,47 ; IC à 95 % : 0,25-0,90 ; I2 = 36 %). Cependant, aucune différence dans le taux d'éradication n'a été observée à partir du traitement per protocole entre les groupes d'intervention et de contrôle (RR : 0,90 ; IC à 95 % : 0,69-1,16 ; I2 = 88 %).

Conclusion : La présente revue systématique et la méta-analyse suggèrent que les symbiotiques pourraient améliorer les taux d'éradication d'H.Pylori et réduire les effets indésirables. Cependant, ces résultats ont évalué un petit nombre d'études, et d'autres études de haute qualité sont nécessaires pour confirmer ces résultats.

b) L'usage d'un vaccin oral recombinant contre H.Pylori

Ce qui suit est un extrait intégral d'un essai clinique (28) de phase III sur des enfants chinois âgés de 6 à 15 ans portant sur l'usage d'un vaccin oral recombinant.

Contexte de l'essai clinique : Il s'agit d'un essai clinique de phase III randomisé en double aveugle contrôlé par placebo pour l'efficacité, l'immunogénicité, l'innocuité et la persistance immunitaire du vaccin recombinant oral H.Pylori chez les enfants chinois âgés de 6 à 15 ans. Publié dans le Lancet le 10 octobre 2015

Résumé : H.Pylori est une bactérie microaérophile à Gram négatif qui colonise de façon persistante l'estomac humain; plus de la moitié de la population humaine est infectée dans le monde. L'infection à H.Pylori est un facteur de risque de développement de gastrite, d'ulcère gastroduodénal, de lymphome du tissu lymphoïde associé à la muqueuse gastrique et de cancer gastrique.
La phase III et l'essai clinique du vaccin oral recombinant contre H.Pylori s'étaient achevés dans la province du Jiangsu en Chine. Les données des essais cliniques de phase II ont suggéré que le vaccin recombinant oral H.Pylori avait une sécurité cliniquement acceptable et une bonne immunogénicité pour les adultes et les enfants en bonne santé. Pour explorer davantage le profil d'innocuité et d'immunogénicité de ce vaccin, un essai clinique de phase III a été mené.

Description détaillé : À l'heure actuelle, le principal traitement clinique de l'infection à H.Pylori est l'application d'antibiotiques et d'agents bismuth ou d'inhibiteur de la pompe à proton. En raison de la résistance généralisée aux médicaments, des effets secondaires toxiques, des coûts médicaux élevés ainsi que de la faible observance du traitement par les patients, il est impossible de pratiquer une antibiothérapie pour l'éradication de H.Pylori sur chaque patient. La vaccination est le moyen le plus efficace de prévenir l'infection à H.Pylori. Depuis la découverte de cette dernière, une grande attention a été accordée au vaccin contre H.Pylori, les scientifiques du monde entier ont fait de grands efforts pour développer à la fois un vaccin prophylactique et thérapeutique contre H.Pylori.

De nombreuses approches vaccinales contre H.Pylori ont été étudiées, y compris le vaccin à cellules entières inactivées contre H.Pylori, le vaccin à sous-unité de génie génétique, les vaccins à vecteur vivant. L'uréase est considérée comme un excellent antigène candidat pour le vaccin contre H.Pylori. Cependant, aucun vaccin contre H.Pylori n'a été utilisé en clinique. La phase et l'essai clinique du vaccin oral recombinant contre cette bactérie s'étaient achevés dans la province du Jiangsu en Chine. Les données des essais cliniques de phase II ont suggéré que le vaccin oral recombinant H.Pylori avait une sécurité cliniquement acceptable et une bonne immunogénicité pour les enfants. Pour explorer davantage le profil d'innocuité et d'immunogénicité de ce vaccin, un essai clinique de phase III a été mené.

Type d'étude : Il s'agit d'une étude interventionnelle de phase 3. Il est question dans cette étude de l'usage expérimental d'un vaccin dosé à 15 mg/dose contre H.Pylori chez les enfants âgés de 6 à 15 ans versus l'usage d'un placebo chez les enfants âgés de 6 à 15 ans dosé à 0mg/dose.

Echantillon : 4464 enfants répondant aux critères d'inclusions.

Objectif de résultat primaire : Il était question d'évaluer la survenue d'une infection à H.Pylori chez les participants un an après les vaccinations à trois doses.

Objectif de résultat secondaire : La réponse immunitaire des anticorps IgA anti-UreB dans la salive a été évaluée après des vaccinations à 3 doses dans le sous-ensemble d'immunogénicité des participants, 1 mois après la troisième dose, 6 mois après la troisième dose et 12 mois après la troisième dose.

La réponse immunitaire des anticorps IgG anti-UreB dans les vaccinations sériques en trois doses a été étudiée dans le sous-ensemble d'immunogénicité des participants, 1 mois après la troisième dose, 6 mois après la troisième dose et 12 mois après la troisième dose.

La fréquence des effets indésirables après la prise des vaccins H.Pylori chez les enfants a été relevée dans les 3 jours après chaque vaccination.

La survenue des effets indésirables graves après la prise des vaccins H.Pylori chez les enfants a été notée du jour 0 à un an après la troisième dose.

La persistance des anticorps IgG anti-UreB dans le sérum après des vaccinations à trois doses dans le sous-groupe d'immunogénicité des participants a été étudiée, 24 mois après la troisième dose et 36 mois après la troisième dose.

La persistance des anticorps IgA anti-UreB dans la salive après des vaccinations à trois doses dans le sous-groupe d'immunogénicité des participants a été étudiée, 24 mois après la troisième dose et 36 mois après la troisième dose.

La survenue d'une infection à H.Pylori chez les participants au cours de la deuxième et troisième année après les vaccinations à trois doses.

Admissibilité :

⇨ Les critères d'intégrations :

Pour le bon déroulement de l'étude, des critères d'intégrations à l'étude ont été établies tels que :

- Le choix d'enfants en bonne santé âgés de 6 à 15 ans, comme établi par les antécédents médicaux et examen clinique
- Les tuteurs des sujets soient capables de comprendre et de signer le consentement éclairé
- Les sujets qui peuvent se conformer aux exigences du protocole

⇨ Les critères d'exclusion :

Pour le bon déroulement de l'étude, des critères d'exclusions à l'étude ont été établies tels que :

- La présence de sujet ayant de antécédents médicaux de maladie de l'estomac, de convulsion ou de maladie neurologique évolutive
- Les sujets ayant un résultat « positif » dans le test sérologique ELISA pour le kit de diagnostic H.Pylori ou le 13C test respiratoire à l'urée
- Les sujets qui ont souffert d'une maladie cardiaque, hépatique et rénale
- Les sujets qui ont des antécédents médicaux d'allergies à tout ingrédient du vaccin (mannitol)
- Les sujets souffrants de thrombocytopénie ou d'un autre trouble de la coagulation
- Les sujets ayant une déficience immunitaire ou une maladie auto-immune
- Les sujets qui souffrent de malformations, de troubles du développement ou maladies chroniques graves
- Les sujets souffrant de malnutrition sévère ou dysgénopathie, d'anomalies congénitales majeures ou chroniques graves, y compris des lésions cérébrales périnatales.
- La présence d'une infection aigue au cours des 7 derniers jours.
- Les sujets ont reçu des immunosuppresseurs ou des corticostéroides au cours des 6 derniers mois
- Les sujets ont reçu des médicaments en phase de recherche au cours du dernier mois
- La présence de toute condition qui, de l'avis de l'enquêteur peut interférer avec évaluation des objectifs de l'étude

Ils existent des critères d'exclusion pour la deuxième et la troisième dose. Les sujets ne seront pas éligibles à la deuxième ou troisième dose si l'un des événements suivants s'est produit après la première dose tels que :

- Les sujets qui ont eu une réaction allergique à la dernière dose.
- Toute situation répondant aux critères d'exclusion qui soit survenue après la dernière dose
- La découverte d'évènements indésirables grave liés à la vaccination
- La présence de toute condition qui, de l'avis de l'enquêteur peut interférer avec évaluation des objectifs de l'étude.

Conclusion de l'étude : Pour rappel, les chercheurs ont proposé un vaccin recombinant contenant la sous-unité B de l'enterotoxine thermosensible de H.Pylori à 4 464 enfants non infectés, en 3 doses orales.

Selon le Lancet, qui a fait référence à cette étude, les chercheurs ont mesuré une efficacité de protection contre l'infection de 71,8 % à la fin de la première année, 55 % à la fin de la deuxième année et 55,8 % à la fin de la troisième année. Un mois après l'administration de la 3ème dose, le taux de séroconversion en IgG sériques et IgA salivaires contre *H.Pylori* était significativement plus élevé chez les enfants vaccinés que dans le groupe contrôle ayant reçu un placebo.

La technique d'approche suggérée dans cette étude, va à contre courant des autres études menées jusqu'ici. Les spécialistes se montrent assez étonnés des résultats démontrées par cette étude. De cette étude, nait ainsi un espoir pour la protection contre les évolutions vers des adk gastriques dues à H.Pylori et permettre de faire une ouverture pleine d'espoir pour d'autres recherches.

c) ***Nouvel espoir : Le vonoprazan, molécule prometteuse ?***

Enfin pour conclure cette thèse, nous allons parler du mécanisme d'action du vonoprazan (VPZ) et nous allons s'intéresser à son intérêt dans la lutte contre H.Pylori pour prévenir le cancer de l'estomac.

- ***Mécanisme d'action***

Il s'agit d'un nouveau bloqueur d'acide compétitif pour le potassium qui a été mis sur le marché japonais en 2015 avec pour indication l'éradication d'H.Pylori dans une trithérapie comprenant, l'amoxicilline, la clarithromycine et le VPZ pendant 7 jours. Plus précisément, il agit comme un inhibiteur de l'acide potassique compétitif (P-CAB). Le VPZ inhibe le co-transporteur H+/K+ ATPase en formant avec cette dernière une liaison ionique compétitive réversible avec le K+. De là, on obtient un blocage de la sécrétion d'acide gastrique.

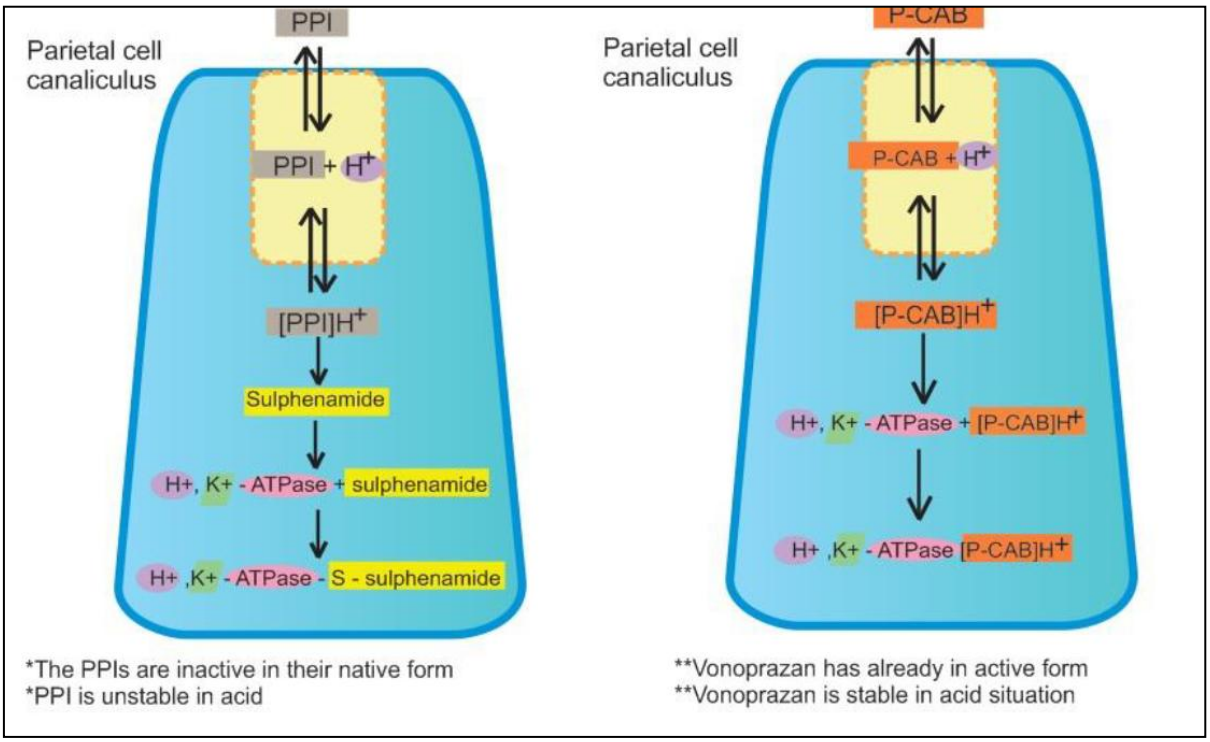


Figure 16 : Schéma comparant le mécanisme d'action des IPP face au VPZ au sein des cellules pariétales gastriques.

L'IPP pénètre dans le canalicule des cellules pariétales sous forme inactive et nécessite une activation acide protonée. L'IPP sous forme protonée se convertira en sulphénamide et se liera de manière covalente avec les groupements cystéine de H+/K+-ATPase qui provoquent l'inactivation de la H+/K+-ATPase.
Contrairement au IPP, les bloqueurs d'acide compétitif du potassium (P-CAB) comme le VPZ pénètreront dans le canalicule des cellules pariétales sous forme active et stable dans un environnement acide, ne nécessitant ainsi pas d'activation acide via une liaison avec les groupements cystéines. La forme protonée de VPZ établira ainsi directement des liaisons non covalentes avec H+/K+-ATPase, inactivant ainsi la H+/K+-ATPase avec une vitesse de dissociation plus lente. On aura ainsi une durée d'action allongée du VPZ par rapport aux IPP.

- ***Avantages liés à son usage***

Comme évoqué précédemment, l'efficacité du VPZ dans l'éradication de H.Pylori peut s'expliquer par certains phénomènes, même si au début selon des études in vitro, le VPZ n'était pas du tout efficace. En effet, le principal mécanisme qui explique le taux élevé d'éradication de H.Pylori par le VPZ est sa capacité à fortement inhibée la sécrétion d'acide gastrique sans avoir besoin d'une activation via le pH acide.

Les antibiotiques comme l'amoxicilline et la clarithromycine qui ciblent les protéines membranaires ou ribosomiques agissent efficacement dans la phase de croissance bactérienne. Or, H.Pylori croit dans un pH compris entre 6 et 8, ce qui augmente la sensibilité de ces antibiotiques.

Donc avec le VPZ, on élèvera plus rapidement le pH de l'estomac jusqu'à l'intervalle entre 6 et 8 qu'avec des IPP. Ce gain de temps permettra de rentre plus rapidement actif les antibiotiques, nous permettant in fine d'écourter la durée de prise des antibiotiques de moitié (on parle de 7 jours d'antibiotique avec le VPZ, contre 10 à 14 jours avec les IPP).

On éradiquera ainsi plus rapidement la bactérie tout en diminuant la prédisposition à développer des résistances aux antibiotiques par diminution du temps de contact et d'action des antibiotiques.

Par ailleurs, comme évoqué précédemment, les IPP sont influencés par le polymorphisme du CYP2C19. Le pH intragastrique pendant l'éradication avec les IPP dans les métaboliseurs étendus de CYP2C19 est plus faible que dans les métaboliseurs pauvres, ce qui entraîne une diminution du taux d'éradication de H.Pylori.

Comme le VPZ est principalement métabolisé par le CYP3A4/5, il peut fortement inhiber l'acide gastrique chez tous les patients sans cette variabilité individuelle, ce qui contribue encore à son taux d'éradication élevé global.

- ***Inconvénients liés à son usage***

Même si les caractéristiques de cette molécule semblent intéressantes dans la lutte contre H.Pylori, facteur de risque majeur de l'adk gastrique, ce médicament est uniquement utilisé au Japon. De plus aucune étude à grande échelle n'est disponible dans les autres pays. Selon l'éthnie et les populations, des résultats différents de celles des études japonaises pourraient être relevés. La notion à absolument vérifier est la conversation de sa forte capacité d'inhibition quelque soit la région dans laquelle le VPZ est utilisé.

Dans deux essais cliniques de phase I incluant des sujets sains au Japon et au Royaume-Uni, le rapport entre le pH intragastrique strictement supérieur 4 ou 5 et le temps de rétention de la population britannique a eu tendance à être inférieur à celui de la population japonaise. Or, si la suppression de l'acide gastrique par le VPZ affecte le taux d'éradication, alors le taux dans la population britannique pourrait être inférieur à celui de la population japonaise.

Le VPZ est principalement métabolisé par le CYP3A4/5.
Il a été signalé que le statut génotypique de CYP3A4/5 pourrait affecter la pharmacocinétique et la pharmacodynamique du VPZ et donc affecter le taux d'éradication de H.Pylori. Le génotype CYP3A4/5 peut entraîner une variabilité individuelle concernant l'effet du VPZ.

Ainsi, de multiples études sur diverses populations et régions seraient nécessaires pour mettre au point des schémas thérapeutiques optimaux avec le VPZ. Ces dernières permettraient de déterminer si l'intérêt de cette molécule dans le régime d'éradication de H.Pylori pourrait être appliqué à l'échelle mondiale.

- ***Focus sur une étude japonaise datant du 8 janvier 2020***

Selon une étude japonaise parue dans Gut (29), la résistance à la clarithromycine est fortement présente dans le monde. Ainsi, une bithérapie associant un IPP à longue durée d'action et de nouvelle génération avec de l'amoxicilline aurait une efficacité supérieure qu'une trithérapie à base de clarithromycine dans le traitement d'H.Pylori. Dans de nombreuses régions néanmoins, cette trithérapie standard n'est plus efficace en raison de l'augmentation de la résistance d'H.Pylori à la clarithromycine. Cette problématique étant identifiée, de nouvelles recommandations comme celle proposé par le GEFH (cf. p.24) avec la quadrithérapie de 10 à 14 jours.

Néanmoins, malgré l'efficacité de cette quadrithérapie, des inconvénients majeurs ont été relevés : des effets secondaires graves, un coût élevé et une faible observance et une augmentation du risque de résistance. Ainsi, l'équipe menée par l'investigateur Sho Suzuki référant à l'université Nihon à Tokyo, a étudié l'effet d''une bithérapie incluant le **VPZ**, un IPP qui a un effet plus long et plus durable sur l'inhibition de la sécrétion acide que les anciens IPP, et qui permettrait d'éviter d'utiliser la clarithromycine. Un échantillon de 335 patients a été formé afin de pouvoir faire une étude multicentrique.

Après randomisation, les patients ont soit reçu une bithérapie composée de 20 mg de vonoprazan et de 750 mg d'amoxicilline, deux fois par jour pendant 7 jours ou bien une trithérapie composé composée de 20 mg de vonoprazan de clarithromycine 500 mg et de 750 mg d'amoxicilline, deux fois par jour pendant 7 jours.

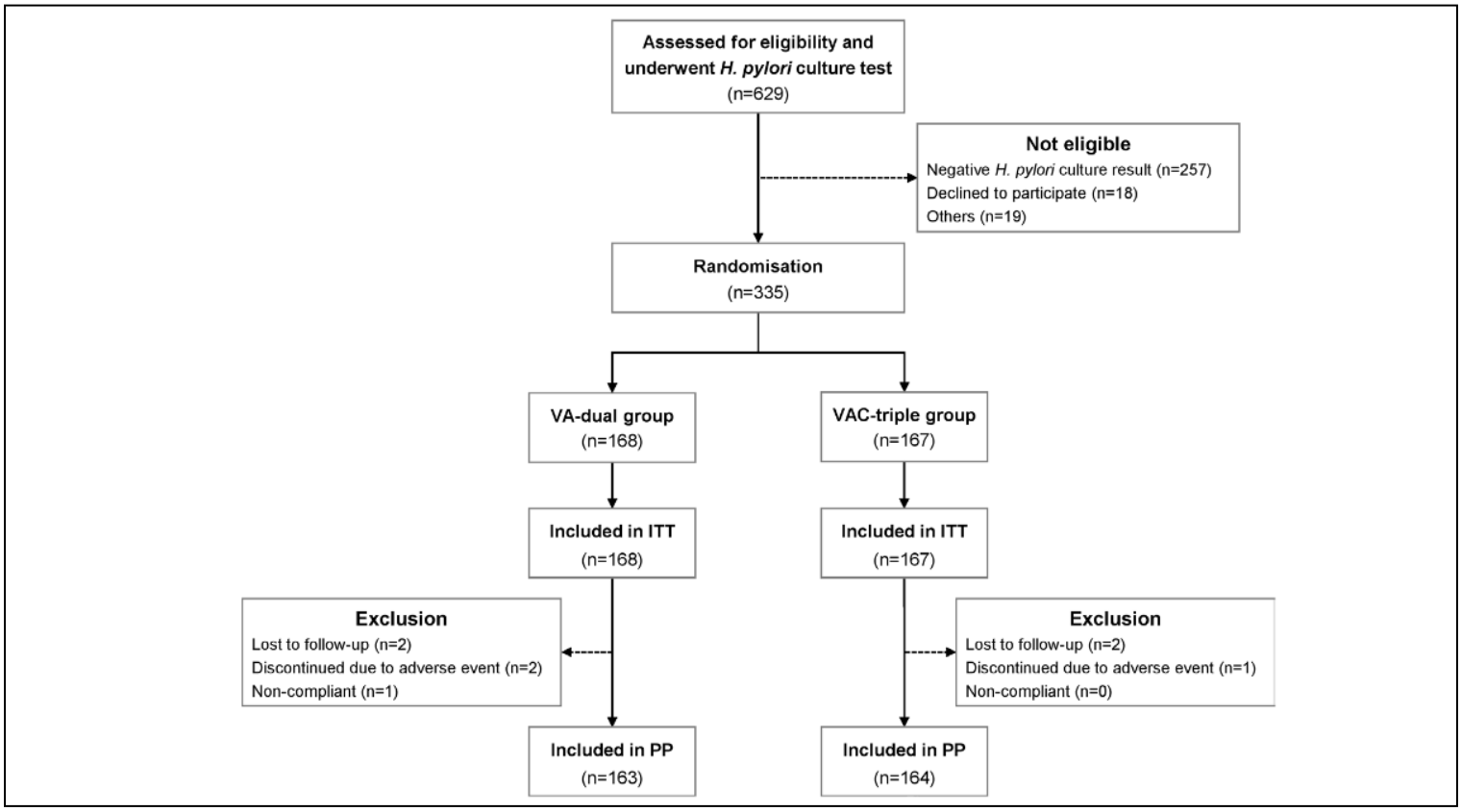


Figure 17 : Organigramme montrant la méthode de classification des 355 patients de l'étude. ITT : intention de traiter avant exclusion ; PP : population candidate ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline ; VAC-triple : trithérapie à base de vonoprazan, amoxicilline et clarithromycine.

Les chercheurs ont évalué le taux d'éradication d'H.Pylori dans les deux groupes, quatre semaines après la fin du traitement. Ils ont également relevé, par l'intermédiaire d'un questionnaire complété par les patients 14 jours après le début du traitement, la fréquence et la sévérité des effets secondaires, ainsi que l'impact sur la réussite du traitement de la sensibilité ou résistance des patients à la clarithromycine.
Les chercheurs ont montré de manière globale que le succès de l'éradication d'H.Pylori était de 84,5% pour la bithérapie et de 89,2% pour la trithérapie.

Helicobacter pylori

Table 2 Eradication rates of each therapy group

Analysis	VA-dual	VAC-triple	Difference from VAC-triple (adjusted 95% CI for difference)	P value for difference*	P value for non-inferiority†
ITT	84.5% (142/168)	89.2% (149/167)	4.7% (–11.8% to 2.4%)	0.203	0.073
95% CI	78.2% to 89.6%	83.5% to 93.5%			
PP	87.1% (142/163)	90.2% (148/164)	3.1% (–9.9% to 3.7%)	0.372	0.024
95% CI	81.0% to 91.8%	84.6% to 94.3%			

*The p values were obtained from two-sided comparisons of difference between the VA-dual group and VAC-triple group.
†The p values were obtained from one-sided test comparisons of non-inferiority between the VA-dual group and VAC-triple group.
ITT, intention-to-treat; PP, per protocol; VAC-triple, vonoprazan, amoxicillin and clarithromycin triple therapy; VA-dual, vonoprazan and amoxicillin dual therapy.

Figure 18 : Tableau exprimant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie.

Mais les résultats étaient différents selon que les patients soient résistants ou sensibles à la clarithromycine. Chez ceux qui présentaient une résistance à la clarithromycine, soit 24,5 % d'entre eux, les résultats de la bithérapie étaient meilleurs, avec 92,3% d'éradication contre 76,2% avec la trithérapie.
A l'inverse, la trithérapie était plus efficace chez les patients exempts de résistance à la clarithromycine (95,1% d'éradication contre 85,5% avec la bithérapie).

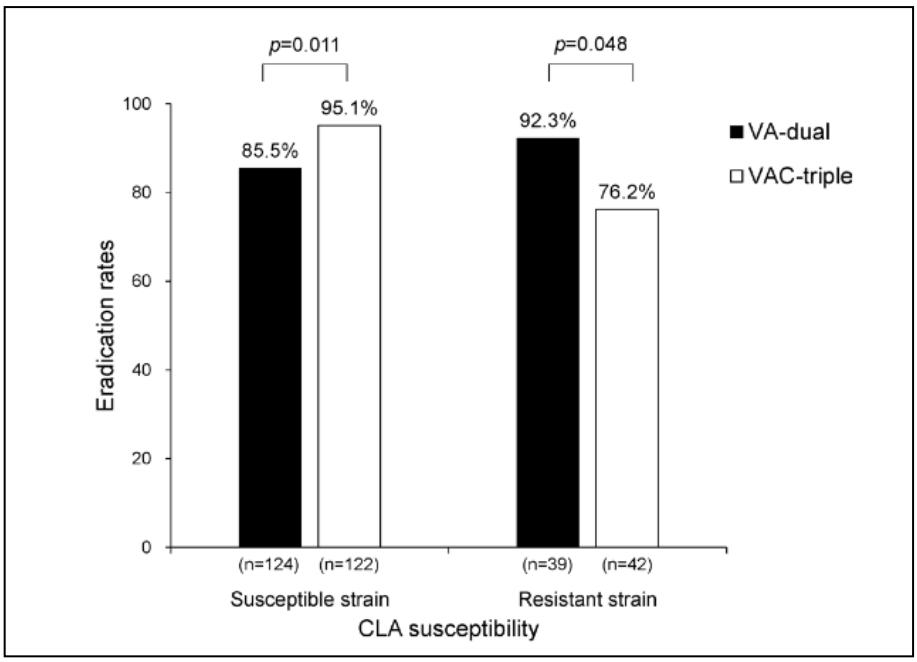


Figure 19 : Histogramme montrant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie en présence de la résistance à la clarithromycine dans la population PP ; CLA : clarithromycine, PP : per protocole ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline ; VAC-triple : trithérapie à base de vonoprazan, amoxicilline et clarithromycine ; susceptible strain : souche sensible ; resistant strain : souche résistante.

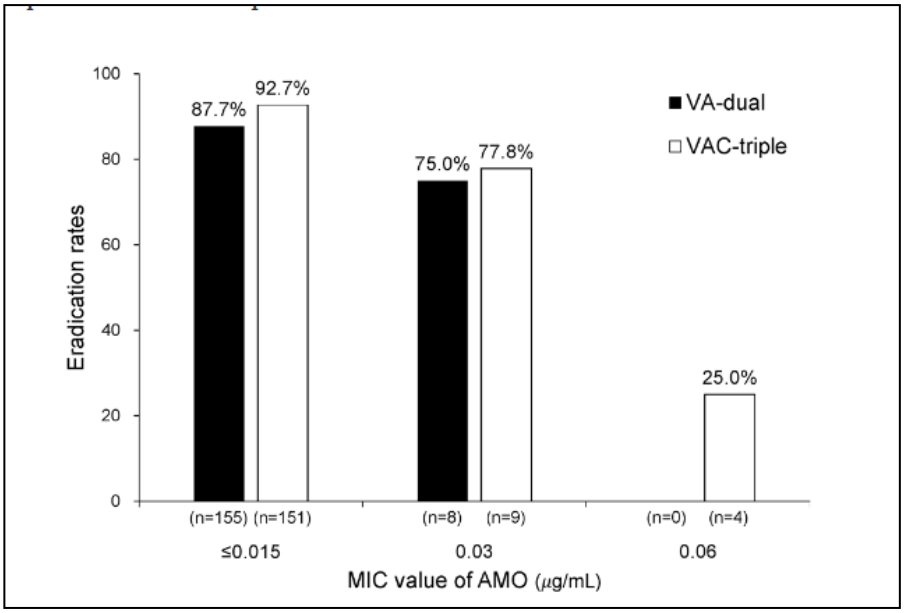


Figure 20 : Histogramme exprimant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie en accord avec la valeur de la CMI de l'amoxicilline (concentration minimale inhibitrice) exprimée en µg/ml dans le groupe PP ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline: VAC-triple: bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline et clarithromycine ; MIC value of AMO en µg/ml ; valeur de la CMI de l'amoxicilline en µg/ml.

Concernant les effets secondaires, 91,4% étaient considérés comme de faible intensité et la plupart d'entre eux ont disparu spontanément. Quatre patients (deux dans chaque groupe) ont arrêté leur traitement en raison d'effets secondaires, notamment l'apparition d'un rash cutané (seuls effets secondaires à ne pas avoir disparu spontanément), de diarrhées et nausées.

Effets indésirables	Bithérapie VA (n=168)	Trithérapie VAC (n=167)	Valeur du p
Diarrhée modérée	16 (9.5%)	25 (15%)	0.128
Météorisme abdominal	20 (11.9%)	14 (8.4%)	0.286
Constipation	10 (6.0%)	8 (4.8%)	0.637
Rash cutanée	9 (5.4%)	5 (3.0%)	0.280
Nausée	5 (3.0%)	4 (2.4%)	0.742
Douleurs abdominales	6 (3.6%)	2 (1.2%)	0.155
Dysgueusie	3 (1.8%)	3 (1.8%)	0.994
Mycose buccale	0	6 (3.6%)	0.013
Autres	2 (1.2%)	2 (1.2%)	0.995
Nombre de patients total	46 (27.4%)	51 (30.5%)	0.524

Figure 21 : Tableau exprimant les effets indésirables de chaque groupe de thérapie.

Conclusion de l'étude :

Ce protocole de schéma de traitement de VPZ pendant 7 jours à faible dose en bithérapie avec l'amoxicilline a fourni des résultats prometteurs et encourageants avec un taux d'éradication d' H.Pylori important à l'échelle japonaise. Il s'agit d'un candidat intéressant pour être une alternative à l'usage d'IPP en cas d'échec ou bien même en première ligne. Des études complémentaires à l'échelle mondiale avec un niveau de preuve robuste sont nécessaires afin d'envisager l'inclusion du VPZ dans les protocoles mondiaux d'éradication d'H.Pylori en prévention des cancers gastriques. Les chercheurs japonais estiment donc qu'il serait intéressant de faire de nouvelles études sur cette bithérapie incluant le nouvel IPP, le VPZ associé à l'amoxicilline, qui pourrait avoir un intérêt comme traitement de première ligne quand il y a des risques de résistance aux antibiotiques.

CONCLUSION :

Cette thèse a pour objectif d'apporter au pharmacien d'officine, les connaissances nécessaires et actualisées concernant la prise en charge multidisciplinaire de l'adk gastrique secondaire à H.Pylori. Même si l'adk gastrique est une pathologie que l'on diagnostique surtout en milieu hospitalier, le pharmacien d'officine peut jouer un rôle déterminant de première ligne en connaissant les éléments à rechercher quand on suspecte un adk gastrique à H.Pylori. En effet, la venue d'un patient qui se présente au comptoir avec des signes cliniques digestifs faisant penser à ce cancer, est un élément important qui permettrait au pharmacien de jouer un rôle de santé publique important â travers le dépistage d'H.Pylori.

Lors d'une dispensation d'ordonnance avec des médicaments prescrits pour cette pathologie, le pharmacien se doit d'être à l'écoute et de veiller à cibler les ordonnances contenant les différentes classes de médicament vu dans cette thèse. Il doit mettre en avant son expertise du médicament afin d'être le meilleur conseiller possible dans le bon usage des anti-infectieux en ville et de la bonne supervision des protocoles de chimiothérapie à l'hôpital. En utilisant comme support les sujets abordés dans cette thèse, le pharmacien doit être capable de répondre aux questions anatomiques, physiopathologiques, et pharmacologiques dans le cadre de cette pathologie. Le fait d'être à jour sur les derniers protocoles et les solutions d'avenir doit faire du pharmacien, le partenaire numéro 1 du patient.

Afin d'améliorer la prise en charge optimale, il est primordial de renforcer la relation ville-hôpital à travers une meilleure utilisation du dossier médical partagé et un meilleur dialogue entre les pharmacies de ville et les professionnels de santé hospitaliers.

Ainsi dans le futur face à cette infection recrudescente, des pistes d'amélioration dans la lutte contre l'adk à H.Pylori devraient prendre en compte le pharmacien d'officine comme la surveillance pharmacologie des nouvelles molécules à venir, notamment avec le suivi des patients qui bénéficieront du vaccin oral contre H.Pylori. Dans la continuité des entretiens pharmaceutiques déjà mis en place (asthme/BPCO, anticoagulants, BPM, anticancéreux), on pourrait proposer d'inclure comme thématique l'éducation thérapeutique du patient dans l'infection à H.Pylori.

BIBLIOGRAPHIE :

1. Cours d'anatomie générale, Dr BOUKHATMI L. pour la faculté de médecine d'Oran.

2. « Référence Estomac ». Consulté le 15 septembre 2021. http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac.

3. « Société canadienne du cancer » **https://www.cancer.ca/fr-ca/cancer-information/cancer-type/stomach/stomach-cancer/cancerous-tumours/?region=qc**

4. Ahn, Hyo Jun, et Dong Soo Lee. « Helicobacter pylori in gastric carcinogenesis ». *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 7, n° 12 (décembre 2015): 455-65. https://doi.org/10.4251/wjgo.v7.i12.455.

5. Li, Qiang, Jun Zhang, Yongning Zhou, et Liang Qiao. « Obesity and Gastric Cancer ». *Frontiers in Bioscience (Landmark Edition)* 17 (juin 2012): 2383-90. https://doi.org/10.2741/4059.

6. Wang, Xiao-Qin, et al. « Review of salt consumption and stomach cancer risk: Epidemiological and biological evidence ». *World Journal of Gastroenterology : WJG*, vol. 15, n° 18, mai 2009, p. 2204-13. *PubMed Central*, https://doi.org/10.3748/wjg.15.2204.

7. Na, Hye-Kyung, et Ja Young Lee. « Molecular Basis of Alcohol-Related Gastric and Colon Cancer ». *International Journal of Molecular Sciences* 18, n° 6 (mai 2017): E1116. https://doi.org/10.3390/ijms18061116.

8. Wang, Xiao-Qin, Hong Yan, Paul D. Terry, Jian-Sheng Wang, Li Cheng, Wen-An Wu, et Sen-Ke Hu. « Interactions between CagA and Smoking in Gastric Cancer ». *World Journal of Gastroenterology* 17, n° 28 (juillet 2011): 3330-34. https://doi.org/10.3748/wjg.v17.i28.3330.

9. « Cancer de l'estomac et facteurs environnementaux ». *Santé.fr*, août 2018. https://www.sante.fr/cancer-de-lestomac-et-facteurs-environnementaux.

10. « Référence Estomac ». Consulté le 15 septembre 2021. http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac

11. « Quel traitement ? » *Helicobacter*. Consulté le 15 septembre 2021. http://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/traitement-de-linfection-a-h-pylori/quel-traitement/.

12. « Cancer de l'estomac - Encyclopédie médicale - Medix ». Consulté le 15 septembre 2021. http://www.medix.online.fr/cours/gastro_c_017.php.

13. « Parcours de soins d'un patient traité par anticancéreux oraux - Réponse saisine - Ref : ADPSPTAO16 ». Consulté le 15 septembre 2021. https://www.e-cancer.fr/Expertises-et-publications/Catalogue-des-publications/Parcours-de-soins-d-un-patient-traite-par-anticancereux-oraux-Reponse-saisine.

14. « Référence Estomac ». Consulté le 15 septembre 2021. http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac.

15. Protocole d'éradication proposé aux gastro-entérologues selon les recommandations du GEFH de 2021. http://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/traitement-de-linfection-a-h-pylori/quel-traitement/.

16. Recommandation de l'HAS concernant la définition et le déroulement des réunions de concertations pluridisciplinaires, Novembre 2017 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2017-11/reunion_de_concertation_pluridisciplinaire.pdf

17. « Antibiotiques ». Consulté le 15 septembre 2021. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/antibiotiques

18. « Anticancéreux ». Consulté le 15 septembre 2021. https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/category/anticancereux.

19. « Mécanisme d'action du traztuzumab » https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=12589&info=CLASS.

20. « Mécanisme d'action du ramucirumab » https://www.theriaque.org/apps/monographie/index.php?type=SP&id=30884&info=CLASS.

21. « Thésaurus de protocole de chimiothérapie » http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac.

22. « Thésaurus de protocole de radiochimiothérapie » http://oncologik.fr/referentiels/rrc/estomac.

23. Lee, Yi-Chia, Tsung-Hsien Chiang, Chu-Kuang Chou, Yu-Kang Tu, Wei-Chih Liao, Ming-Shiang Wu, et David Y. Graham. « Association Between Helicobacter Pylori Eradication and Gastric Cancer Incidence: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Gastroenterology* 150, n° 5 (mai 2016): 1113-1124.e5. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2016.01.028.

24. Wang, Changcheng, Yuhong Yuan, Richard H. Hunt. « The Association between Helicobacter Pylori Infection and Early Gastric Cancer: A Meta-Analysis ». *The American Journal of Gastroenterology* 102, n° 8 (août 2007): 1789-98. https://doi.org/10.1111/j.1572-0241.2007.01335.x.

25. Cavaleiro-Pinto, Marlene, Bárbara Peleteiro, Nuno Lunet, et Henrique Barros. « Helicobacter Pylori Infection and Gastric Cardia Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis ». *Cancer Causes & Control: CCC* 22, n° 3 (mars 2011): 375-87. https://doi.org/10.1007/s10552-010-9707-2.

26. Zhang, Min-Min, Wei Qian, Ying-Yi Qin, Jia He, et Yu-Hao Zhou. « Probiotics in Helicobacter Pylori Eradication Therapy: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *World Journal of Gastroenterology* 21, n° 14 (avril 2015): 4345-57. https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i14.4345.

27. Pourmasoumi, Makan, Ameneh Najafgholizadeh, Amir Hadi, Fariborz Mansour-Ghanaei, et Farahnaz Joukar. « The Effect of Synbiotics in Improving Helicobacter Pylori Eradication: A Systematic Review and Meta-Analysis ». *Complementary Therapies in Medicine* 43 (avril 2019): 36-43. https://doi.org/10.1016/j.ctim.2019.01.005.

28. « Un vaccin oral contre Helicobacter pylori protège les enfants de l'infection ». *Un vaccin oral contre Helicobacter pylori protège les enfants de l'infection*. Consulté le 15 septembre 2021.https://www.mesvaccins.net/web/news/7333-un-vaccin-oral-contre-helicobacter-pylori-protege-les-enfants-de-l-infection

Zhu, Fengcai. « A Phase Ⅲ Clinical Trial for Efficacy, Immunogenicity, Safety and Immune Persistence of Oral Recombinant Helicobacter Pylori Vaccine in Chinese Children Aged From 6-15 Years Old. » Clinical trial registration. clinicaltrials.gov, novembre 2014. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02302170.

29. Suzuki, Sho, Takuji Gotoda, Chika Kusano, Hisatomo Ikehara, Ryoji Ichijima, Motoki Ohyauchi, Hirotaka Ito, et al. « Seven-Day Vonoprazan and Low-Dose Amoxicillin Dual Therapy as First-Line Helicobacter Pylori Treatment: A Multicentre Randomised Trial in Japan ». *Gut* 69, n° 6 (juin 2020): 1019-26. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319954.

TABLE DES ILLUSTRATIONS:

Figure 1 : Architecture externe de l'estomac 16
Figure 2 : Schéma représentant la vascularisation artérielle de l'estomac : vue antérieure 17
Figure 3 : Schéma représentant la vascularisation veineuse de l'estomac : vue antérieure 17
Figure 4 : Schéma représentant le drainage lymphatique de l'estomac : vue antérieure 18
Figure 5 : Photographie d'un adénocarcinome gastrique de type intestinal lors d'une gastroscopie. 21
Figure 6 : Coupe histologique d'un adénocarcinome gastrique lors d'une gastroscopie. 21
Figure 7 : Schéma de cancérogénèse représentant l'impact d'H Pylori dans l'adénocarcinome gastrique. 23
Figure 8 : Pourcentage d'infiltration de la sous muqueuse en fonction de la classification endoscopique de Paris. 27
Figure 9 : Score modifié pour le statut HER2 du cancer de l'estomac. 28
Figure 10 : Stratégie de surveillance endoscopique selon la nature des lésions prénéoplasiques d'après la recommandation de prise en charge de l'infection à H.Pylori en 2021 selon le GEFH, 2021. 29
Figure 11 : Score histologique en fonction des degrés d'atrophie du corps et de l'antre gastrique.29
Figure 12 : Iconographie du conditionnement pharmaceutique de la spécialité PYLERA® retrouvé en officine. 35
Figure 13 : Algorithme de décision concernant l'approche thérapeutique générale pour un adénocarcinome gastrique. 38
Figure 14 : Schéma représentant le mécanisme d'action du trastuzumab. 52
Figure 15 : Schéma représentant le mécanisme d'action du ramucirumab. 53
Figure 16 : Schéma comparant le mécanisme d'action des IPP face au VPZ au sein des cellules pariétales gastriques. 73
Figure 17 : Organigramme montrant la méthode de classification des 355 patients de l'étude. ITT : intention de traiter avant exclusion ; PP : population candidate ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline ; VAC-triple : trithérapie à base de vonoprazan, amoxicilline et clarithromycine. 76
Figure 18 : Tableau exprimant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie. 76
Figure 19 : Histogramme montrant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie en présence de la résistance à la clarithromycine dans la population PP ; CLA : clarithromycine, PP : par protocole ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline ; VAC-triple : trithérapie à base de vonoprazan, amoxicilline et clarithromycine ; susceptible strain : souche sensible ; resistant strain : souche résistante. 77
Figure 20 : Histogramme exprimant le taux d'éradication de chaque groupe de thérapie en accord avec la valeur de la CMI de l'amoxicilline (concentration minimale inhibitrice) exprimée en µg/ml dans le groupe PP ; VA-dual : bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline: VAC-triple: bithérapie à base de vonoprazan et amoxicilline et clarithromycine ; MIC value of AMO en µg/ml ; valeur de la CMI de l'amoxicilline en µg/ml. 77
Figure 21 : Tableau exprimant les effets indésirables de chaque groupe de thérapie. 78

RESUME :

L'infection à Helicobacter Pylori constitue la première infection que l'on relie au développement d'adénocarcinome gastrique. Les liens de cause à effet entre Helicobacter Pylori et cancer gastrique se cumulent année après année. Nonobstant, l'incidence de ce cancer diminue dans les pays industrialisés, du fait des éradications multiples et de plus en plus précoce de cette infection.
Deuxième cause de mortalité par cancer dans le monde, moins de 1% des cas de gastrite à Helicobacter Pylori évolueront en adénocarcinome gastrique. Il représente de ce fait un problème de santé publique dont la prise en charge nécessite des stratégies adaptées de prévention, de diagnostic et de traitement. La prise en charge thérapeutique se fait selon 4 grands axes : chirurgie, radiothérapie, chimiothérapie pour l'adénocarcinome gastrique et antibiothérapie et anti-acide pour l'éradication de l'infection.

Même si le cancer de l'estomac est une pathologie essentiellement traitée en milieu hospitalier, le pharmacien d'officine joue un rôle fondamental dans sa prise en charge. Son rôle de prévention en sensibilisant les patients au dépistage et en les aidants à lutter contre les facteurs de risques est primordial. Il joue également un rôle dans l'éducation thérapeutique des patientes. Au delà de la dispensation des médicaments, le pharmacien d'officine doit être à l'écoute des patients, doit les soutenir, les conseiller et les accompagner notamment dans la gestion des effets indésirables des traitements anticancéreux. Le pharmacien d'officine intervient donc tout au long de la prise en charge du cancer de l'estomac depuis le diagnostic jusqu'à la réémission.

Par ailleurs, au vue de l'augmentation de la résistance des bactéries aux antibiotiques, plusieurs solutions d'avenirs mèneraient sur un moyen terme à de nouveaux moyens tels que l'usage :

- d'un vaccin oral recombinant contre Helicobacter Pylori,
- de compléments alimentaires à base de symbiotiques,
- d'une nouvelle molécule anti-acide chef de file : le vonoprazan.

Ces pistes sont en cours d'études et d'approbation par les comités scientifiques internationaux afin d'arriver à un taux d'éradication satisfaisant tout en prenant compte de la survenue d'un minimum d'effet indésirable. Il faudra donc patienter afin de les voir dans les protocoles de soin internationaux.

SERMENT DE GALIEN :

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

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 Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant

Signature du Président du jury

Nom :

Prénom :

Nom :

Prénom :