



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOU BEKR BELKAID De Tlemcen



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences
de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par

AZZOUZ BOUCHAHMA FATIMA ZOHRA & BEKKAL BRIKCI WISSAM

En vue de l'obtention du

Diplôme de MASTER En BIOLOGIE

Option : Microbiologie Fondamentale

Thème

**Étude de l'association entre *Helicobacter pylori*, *Papillomavirus*
Humain et Epstein Barr Virus et les cancers gastriques**

Soutenu le 13/06/2022 devant le jury composé de :

Présidente	Berrahoui S.	Maitre assistante A	Université Tlemcen
Examinatrice	Mkedder I.	Maitre de conférences A	Université Tlemcen
Promotrice	Boublenza L.	Maitre de conférences A	Université Tlemcen

Année universitaire 2021/2022

Remerciements

Au début, nous remercions tous d'abord **Dieu** le tout puissant de nous avoir donné la santé, la volonté et le courage d'entamer et de terminer ce mémoire.

Nous tenons à exprimer notre sincère reconnaissance à **Mme BOUBLENZIA Lamia maître de conférences classe A à l'université de Tlemcen**, d'avoir honoré notre mémoire par son encadrement, pour ses qualités humaines et scientifiques toujours en toute modestie et rigueur de travail, son attention et ses conseils précieux, pour ses connaissances et expériences dont on a bénéficié au cours de la préparation de ce travail que nous avons l'opportunité de passer à ses côtés. Elle reste le bon exemple pour nous, que nous souhaitons toujours suivre et arriver à une étape de science et sagesse comme elle, que Dieu la bénisse et la récompense pour cette mission valorisante qu'elle a dirigé.

Nous adressons les plus vifs remerciements à **Mme BERRAHOUI Samira maître assistante classe A à l'université de Tlemcen**, d'avoir accepté très spontanément de juger notre travail de mémoire, soyez sûre de notre profond respect.

Nous remercions **Mme Mkedder Ilham, maître de conférences classe A à l'université de Tlemcen**, d'avoir accepté d'examiner ce travail qui était notre enseignante et qui nous a donné son savoir avec sagesse et amour pendant 5 ans d'études, soyez assurée de notre grand respect.

DÉDICACE

A l'âme de mon grand-père **Bouchenak Khelladi Ahmed**, qui nous a quitté l'année dernière en laissant un grand vide et une profonde plaie dans nos cœurs, c'était un papa pour nous tous, que Dieu le tout puissant l'accueille dans son éternel paradis et lui accorde sa clémence et sa miséricorde.

A mes parents, Pour votre confiance en moi, pour votre sacrifice moral et financier pour y arriver à ce que je suis et que Dieu vous protège et bénisse.

A ma tante Niama, ma deuxième maman, merci pour votre support moral et vos conseils et encouragements, je n'oublierais jamais votre soutien aux moments les plus difficiles où j'allais abandonner et que vous me remontiez le moral.

A mon oncle Abdellatif, Merci pour vos énormes aides, c'est grâce à vous que j'ai pu arriver à finir ce travail dans de bonnes conditions avec cœur ouvert et patience.

A mes sœurs : Safaa que Dieu embellit ta maison avec des jolies et braves enfants comme toi. A ma petite princesse **Meriem**, tous mes souhaits de réussite dans tes études inshallah.

A mes frères : Bachir et El Mehdi, je vous souhaite la réussite dans vos études et le bac pour l'année prochaine que Dieu vous protège.

A mon beau-frère Samad, mon profond respect et souhait de réussite dans ta vie.

A mon binôme et amie d'enfance **Fatima**, qu'on a vécu et étudié ensemble et supposer beaucoup d'obstacles, pleurant ensemble riant ensemble dans des moments inoubliables, que Dieu te bénisse et te protège ainsi que ta famille en te souhaitant tout le bonheur du monde, santé et prospérité.

A Tous ceux que j'aime du fond de mon cœur

Wissam

DÉDICACE

A mon père

Pour votre sacrifice pour nous, pour votre amour et présence dans notre vie, que Dieu le tout puissant vous donne la santé et vous protège.

A ma mère

Pour votre amour qui m'a entouré, pour votre soutien dans les moments critiques, ni les mots ni les lignes n'expriment mon amour envers vous, pour vos encouragements et pour votre responsabilité de ce que je le suis de réussite, que Dieu vous bénisse.

A mon grand frère Abderrahmane

Malgré que tu es derrière la mer loin, je sens ta présence et ton bon cœur, je te souhaite tout le bonheur du monde, tu me manques énormément depuis ton immigration en 2019, et que tu sois toujours fier de ta sœur comme je suis toujours fière de toi.

A mon petit frère Mourad

Je te souhaite la réussite à ton BEM et que Dieu inshallah t'aide à arriver à toutes les étapes d'études inshallah.

A mon oncle Brixi Abdellatif

Merci beaucoup de votre aide et sagesse grâce à vous on a pu fait soutenir ce mémoire, que Dieu vous récompense.

A mon amie d'enfance **Wissam** et amie d'études et binôme dans ce mémoire que le destin nous a réunit et que je la considère comme ma sœur jumelle.

Fatima

ملخص

يعتبر سرطان المعدة (GC) مشكلة صحية عامة، يمكن ربطه بالعديد من الأمراض عوامل تشمل العدوى البكتيرية بكتيريا هيليكوباكتر بيلوري (*H. pylori*) ، أو الفيروسية بشكل رئيسي عن طريق فيروس إبشتاين بار (EBV) وفيروس الورم الحليمي البشري (HPV).

الهدف من هذا العمل هو إجراء دراسة تحليلية من اثنتين مقالات علمية حول العلاقة بين سرطان المعدة (GC) والعدوى البكتيرية عن طريق بكتيريا *H. pylori* ، وكذلك العدوى الفيروسية عن طريق اثنتين من فيروسات الورم EBV: و HPV في سكان مغاربة وبرازيليون. تم الكشف عن هذه الكائنات الحية الدقيقة بشكل رئيسي عن طريق التحليلات الجزيئية.

يختلف متوسط العمر من شخص إلى آخر، فقد كان بالنسبة لسكان المغرب 52 سنة و62 سنة في سكان البرازيل. كانت الغالبية من الذكور. كما وجدت أن ثلث حالات CG كانت مرتبطة بالعدوى المشتركة (31.6%) *H. pylori*-EBV (وأن عدوى *H. pylori*-HPV المشتركة مسؤولة عن 21.1% من حالات CG. ومن المثير للاهتمام، أنه لم يتم ربط أي حالات من CG بالعدوى المشتركة HPV-EBV.

دور العدوى المشتركة بالبكتيريا هيليكوباكتر بيلوري، فيروس إبشتاين بار أو فيروس الورم الحليمي البشري في تطور الورم الغدي المعدة راسخة، سيكون من المثير للاهتمام دراسة العلاقة من هذه الكائنات الدقيقة مع تطور CG في السكان الجزائريين وأكثر على وجه التحديد في مدينة تلمسان.

الكلمات المفتاحية: سرطان المعدة، هيليكوباكتر بيلوري، فيروس إبشتاين بار، فيروس الورم الحليمي، عدوى.

Résumé

Le cancer gastrique (CG) constitue un problème de santé publique. Il peut être lié à plusieurs facteurs dont l'infection bactérienne par la bactérie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ou virale principalement par l'Epstein-Barr virus (EBV) et le papillomavirus humain (HPV).

L'objectif de ce travail est de réaliser une étude de synthèse à partir de deux articles scientifiques sur l'association entre le cancer gastrique (CG) et l'infection bactérienne par la bactérie *H. pylori*, ainsi que l'infection virale par deux oncovirus : l'EBV et l'HPV dans une population marocaine et brésilienne. La détection de ces microorganismes a été réalisée principalement par des analyses moléculaires.

L'âge moyen diffère d'une population à une autre, pour la population marocaine il était de 52 ans et de 62 ans dans la population brésilienne. La majorité des cas était de sexe masculin. Il a été constaté que le tiers des cas de CG étaient associés à la co-infection *H. pylori*-EBV (31.6%) et que les co-infections à *H. pylori*-HPV sont responsables de 21.1% des cas de CG. De plus, il est intéressant de souligner qu'aucun cas de CG n'a été lié à la co-infection HPV-EBV.

Le rôle de la co-infection *H. pylori*-EBV ou HPV dans le développement de l'adénocarcinome gastrique est bien établi. Il serait très intéressant d'étudier la relation de ces microorganismes avec le développement de CG dans la population algérienne et plus précisément dans la ville de Tlemcen.

Mots clés : Cancer Gastrique, *Helicobacter. pylori*, Epstein-Barr, Papillomavirus Humain, Co-infection.

Abstract

Gastric cancer (GC) is a public health problem, it can be linked to several factors including bacterial infection with the bacterium *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), or viral mainly by the Epstein-Barr virus (EBV) and the human papillomavirus (HPV).

The objective of this work is to carry out a synthesis study from two scientific articles on the association between gastric cancer (GC) and bacterial infection by the bacterium *H. pylori*, as well as viral infection by two oncoviruses: EBV and HPV in a Moroccan and Brazilian population. The detection of these microorganisms was carried out mainly by molecular analyses.

The average age differs from one population to another, for the Moroccan population it was 52 years and 62 years in the Brazilian population. The majority were male. He was found that one-third of CG cases were associated with *H. pylori*-EBV co-infection (31.6%) and that *H. pylori*-HPV co-infections are responsible for 21.1% of CG cases. Moreover, he Interestingly, no cases of CG have been linked to HPV-EBV co-infection.

The role of *H.pylori*-EBV or HPV co-infection in the development of adenocarcinoma stomach is well established. It would be very interesting to study the relationship of these microorganisms with the development of CG in the Algerian population and more precisely in the city of Tlemcen.

Keywords : Gastric Cancer, *Helicobacter. pylori*, Epstein-Barr, Papillomavirus Humain, coinfection.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS	I
LISTE DES FIGURES	II
LISTE DES TABLEAUX	II
INTRODUCTION	1
REVUE BIBLIOGRAPHIQUE	3
CHAPITRE I : LE CANCER GASTRIQUE ET LES FACTURES DE RISQUES	4
1. Le cancer gastrique.....	4
1.1.Épidémiologie des cancers gastriques	4
1.2. Anatomie de l'estomac	4
1.3. Définition du cancer gastrique	5
1.4.Classification moléculaire	5
2. Les facteurs de risques de cancer gastrique	6
2.1.Le sexe.....	6
2.2.L'âge.....	7
2.3. Les facteurs génétiques et héréditaires.....	7
2.4.Les facteurs alimentaires	7
2.5.Letabagisme.....	8
2.6.L'obésité.....	8
2.7.Le groupe sanguin.....	8
2.8.L'anémie.....	8
2.9. Exposition aux produits chimiques.....	8
2.10. Chirurgie gastrique.....	8
2.11. Les facteurs bactériologiques.....	8
2.12. Les facteurs viraux.....	9
CHAPITRE II : LES PRINCIPAUX FACTEURS INFECTIEUX	10
1. <i>Helicobacter pylori</i>	10
1.1. La morphologie.....	10
1.2. L'habitat.....	11

1.3. La virulence de la bactérie.....	11
1.4. Mode de transmission.....	11
1.5. <i>Helicobacter pylori</i> et le cancer gastrique.....	11
2. Epstein – Barr virus.....	12
2.1. Définition.....	12
2.2. Structure.....	12
2.3. Cycle de vie.....	13
2.3.1. Pénétration.....	13
2.3.2. Cycle de latence.....	13
2.3.3. Cycle lytique.....	14
2.4. Mode de transmission	16
2.5. Epstein – Barr virus et le cancer gastrique.....	16
3. Les Papillomavirus Humains	17
3.1. Historique	17
3.2. Classification.....	17
3.2.1. Classification basée sur la séquence génomique.....	17
3.2.2. Classification basée sur le tropisme.....	18
3.2.3. Classification basée sur le potentiel oncogène.....	18
3.3. Structure et organisation génomique.....	19
3.3.1. Organisation structurale.....	19
3.3.2. Organisation génomique.....	19
3.4. Le cycle viral de réplication.....	20
3.4.1. Phase de l’attachement et la décapsidation.....	20
3.4.2. Phase de réplication et de maintenance.....	20
3.4.3. Phase de prolifération.....	21
3.4.4. Phase de l’amplification.....	21
3.4.5. Phase de l’assemblage et de la libération.....	21
3.5. Mécanisme de carcinogenèse.....	22
3.6. Mode de transmission.....	22
3.7. Les papillomavirus et le cancer gastrique.....	22
ANALYSE D’ARTICLES.....	23
1. Méthodologie.....	24
1.1.L’objectif.....	24

1.2. Matériels et méthodes.....	24
1.2.1. Patients et échantillons de tissus.....	24
1.2.2. Traitement des échantillons.....	25
1.2.3. Détection de <i>H.pylori</i>	26
1.2.3.1. Test de l'uréase.....	26
1.2.3.2. Test PCR.....	26
1.2.4. Détection d'EBV.....	26
1.2.5. Détection d'HPV.....	27
1.2.6. Analyses statistiques.....	28
2. Résultats.....	29
2.1. Selon l'âge.....	29
2.2. Selon le sexe.....	29
2.3. Selon la localisation de cancer gastrique.....	29
2.4. Selon la classification.....	29
2.5. Selon le génotype.....	32
2.5.1. <i>Helicobacter pylori</i>	32
2.5.2. Epstein – Barr virus.....	32
2.5.3. Papillomavirus humain.....	32
2.6. Corrélation entre l'infection et les groupes étudiés	33
3. Discussion.....	35
CONCLUSION.....	37
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	39

LISTE DES ABRÉVIATIONS

AJCC: American joint committee on cancer.	IARC: The international agency for research on cancer.
Brd4 : Protéine bromodomaine 4.	IST: Infection sexuellement transmissible.
CDH1 : Cadherin-1.	JCV: John Cunningham virus.
CagA: Cytotoxin associated gene A.	LCL: Lymphoblastoid cell lines.
CCR : Cancer colorectal.	LCR: Long control region.
CG : Cancer gastrique.	LMP : Latent membrane proteins.
CGHD : Cancer gastrique héréditaire diffus.	LP : Leader protein.
CHC: Cancer hépatocellulaire.	miARN: Micro ARN.
CIRC: International agency for research on cancer.	NCR: Non coding region.
CIN : Chromosomal instability neoplasia.	NPC : Nasopharyngeal carcinoma .
CMH 2: Complexe majeur d'histocompatibilité de classe 2.	Orilyt : Origine lytique de réplication.
EBNA: Epstein – Barr virus nuclear.	Pb : Paires de bases.
EBV : Epstein – Barr virus.	PCR : Polymerase chain reaction
GD : Gastroduodénale.	PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5- biphosphate 3- kinase catalytic subunit alpha .
GOD : Gastro – omentale droite.	PK : Precancerous lesions.
GOG : Gastro – omentale gauche.	PRb : Protéine rétinoblastome.
GS : Génomiquement stable.	Pv : Papillomavirus.
HBV : Virus de l'hépatite B.	RAS : Rat sarcoma virus.
HCMV : Cytomégalovirus Humains.	SPSS: Statistical product and services solutions.
HPV : Papillomavirus Humains.	TCGA: The cancer genome atlas.
HPV – BR : Les HPV à bas risque.	TRU : Test rapide à l'uréase.
HPV – HR : Les HPV à haut risque.	URR: Upstream regulatory region.
HPV-RI : Les HPV à risque intermédiaire ou inconnu.	VacA: Vacuolating cytotoxin A.
H.pylori: <i>Helicobacter pylori</i> .	VADS : Voies aérodigestives supérieures.
HS: Héparine sulfate.	VIH : Virus de l'immunodéficience humaine.
	VLP : Pseudo-particules virales.
	ZEBRA : Z Epstein – Barr activator.



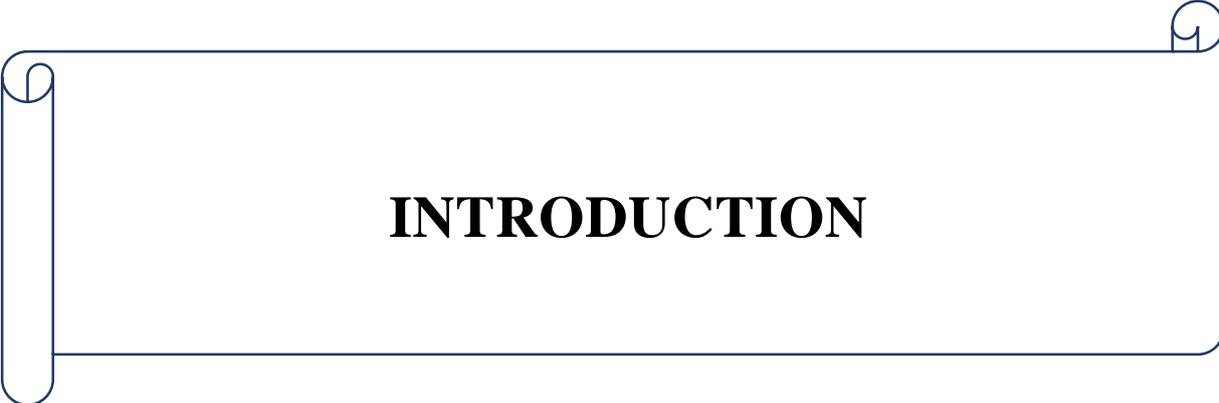
LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie de l'estomac	5
Figure 2 : Principales caractéristiques des sous types du cancer gastrique.....	6
Figure 3 : <i>Helicobacter pylori</i>	10
Figure 4 : Structure de l'EBV.....	13
Figure 5 : Latence et réplication lytique dans l'oncogénèse associé à l'EBV.....	15
Figure 6 : Structure des papillomavirus.....	19
Figure 7 : Organisation génomique des HPV.....	20
Figure 8 : Représentation schématique de l'organisation de cycle de vie de l'HPV.....	21

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Types de latence dans les tumeurs malignes associés à l'EBV	14
Tableau 2 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme	18
Tableau 3 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène.....	18
Tableau 4 : Données clinico-pathologiques des patients de cancer gastrique et leur relation avec la présence ou l'absence de <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Helicobacter pylori</i> – CagA, virus Epstein- Barr et les papillomavirus humains.....	31
Tableau 5 : Co-infection <i>H. pylori</i> , EBV et HPV corrélée aux groupes étudiés.....	34





INTRODUCTION

Le

cancer est un problème majeur de santé publique dans le monde (Siegal et al. 2021). Selon le centre international de recherche sur le cancer (CIRC), il y a eu environ 19.3 millions de nouveaux cas de cancers et près de 10.0 millions de décès dus aux cancers en 2020 (Ferlay et al., 2021).

Le cancer gastrique (CG) est l'un des cancers les plus courants et l'une des causes les plus fréquentes de décès liés au cancer (Catalano et al., 2009), et la tumeur maligne la plus fréquente de tube digestif supérieur (Song et al., 2021).

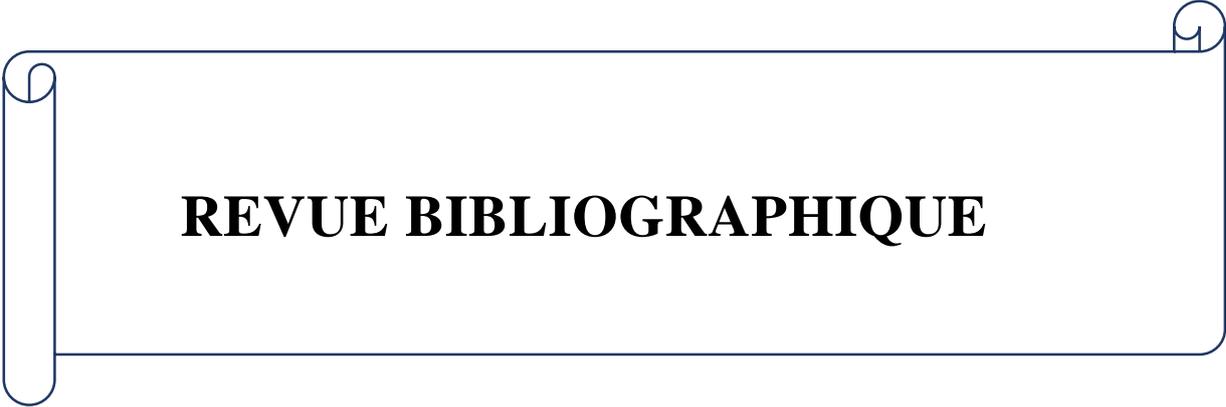
Les cancers peuvent être liés à des infections microbiennes, où certaines bactéries telle que *Helicobacter pylori*, *Fusobacterium spp*, *Borrelia burgdorferi*, *Escherichia coli*, *Mycoplasma spp*, *Clostridia spp*, *Chlamydia trachomatis* et *Mycoplasma genitalium* peuvent provoquer des cancers (Elagan et al., 2021), ou encore virales où près de 18% des cancers humains seraient associés à des infections virales incluant notamment les virus des hépatites B et C (HCV, HBV), les papillomavirus (HPV) à haut risque, les herpès virus humains de types 8 (HHV8) et l'Epstein-Barr virus (EBV) (Maréchal et Frédérique, 2013).

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est l'un des agents pathogènes les plus courants, affectant la moitié de la population mondiale (Baj et al., 2020). Environ 20% des patients infectés développent des ulcères gastriques ou des modifications néoplasiques du stroma gastrique. Une infection entraîne également la progression de la transition épithéliale - mésenchymateuse dans le tissu gastrique, augmentant la probabilité de développement d'un CG (Baj et al., 2020)

Par ailleurs, environ 9 à 28% des carcinomes gastriques sont positives en EBV [(Camargo et al., 2014); (Shinozaki -Ushiku et al., 2015); (Alaoui Boukhris et al., 2021)]. C'est un biomarqueur promoteur dans le CG (Nassem et al., 2018). l'infection à EBV pourrait être associée à une augmentation de plus de 18 fois du risque de CG (Tavakoli et al., 2020).

Les papillomavirus quant à eux, et plus particulièrement l'HPV16 est considéré comme l'un des virus importants liés au développement de tumeurs, principalement le carcinome du col de l'utérus, mais aussi d'autres types de cancer y compris le cancer gastrique (Ma et al., 2007).

Dans ce contexte, ce travail consiste à la réalisation d'une synthèse de deux articles scientifiques portant sur l'association entre le CG, l'infection bactérienne par *H. pylori* et l'infection virale par deux virus : EBV et HPV.



REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : Le cancer gastrique et ces facteurs de risques

1. Le cancer gastrique

1.1. Épidémiologie des cancers gastriques

Le cancer gastrique (CG) est le cinquième cancer le plus fréquent et la troisième cause de décès par cancer dans le monde (**Smyth et al., 2020**). Il affecte plus de 1000000 de personnes par an et entraîne environ 783000 décès chaque année, ce qui correspond à 5.7% des nouveaux cas et 8.2% de tous les décès liés au cancer (**De Sousa et al., 2021**).

Le GC reste l'un des cancers les plus courants et les plus mortels dans le monde, en particulier chez les hommes. Dans les pays développés, il est 2.2 fois plus susceptible d'être diagnostiqué chez les hommes que chez les femmes (**Rawla et Barsouk, 2018**).

L'incidence de l'adénocarcinome gastrique est caractérisée par une importante disparité géographique, ainsi l'Afrique est une région à faible risque du CG, l'Europe occidentale et l'Amérique du Nord sont des régions à risque moyen, et l'incidence la plus élevée est rapportée au Japon, suivi de la Chine, l'Amérique du Sud et l'Europe de l'Est et du Sud (**Mellouki et al., 2014**).

Au niveau de la wilaya de Tlemcen, selon l'étude de **Behar et al., (2020)** réalisée période de cinq ans (2011-2015), le cancer gastrique a été classé au cinquième rang des dix cancers les plus répondus dans la wilaya, une prédominance des hommes a été observée avec 60.4% contre 39.6% des femmes.

1.2. Anatomie de l'estomac

L'estomac se situe dans le quadrant supérieur gauche du foie et devant la rate, bien qu'il fasse partie du tube digestif, l'estomac n'est pas un tube, mais plutôt un sac qui s'étend de l'œsophage à l'intestin grêle. Parce qu'il s'agit d'un sac, l'estomac est un réservoir de nourriture, et la digestion mécanique et chimique à lieu au niveau de ce dernier (**Scanlonet Sanders, 2007**) (**Figure 1**).

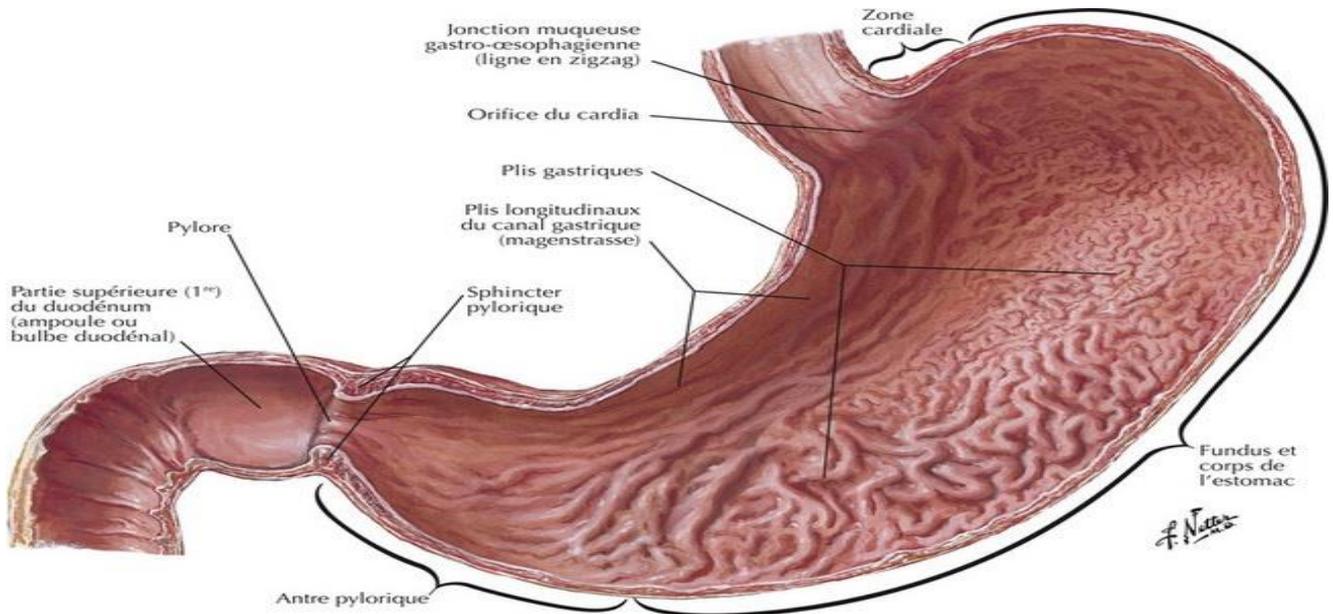


Figure 1 : Anatomie de l'estomac (Frank et Netter 2011)

1.3. Définition du cancer gastrique

Communément appelé cancer de l'estomac, c'est une maladie multifactorielle (Bae, 2021), moléculairement et phénotypiquement très hétérogène (Smyth et al., 2020). Le CG est séparé anatomiquement en véritables adénocarcinomes gastrique et adénocarcinomes de la jonction gastro-oesophagienne (Van Cutsem et al., 2016).

1.4. Classification moléculaire

La caractérisation moléculaire réalisée par le réseau de recherche «The Cancer Genome Atlas» (TCGA) a divisé le CG en quatre sous types :

- Chromosomal instability neoplasia (CIN) ou les tumeurs à instabilité chromosomique (50%) le plus fréquent dans le type intestinal, montrant une aneuploïdie marquée et une amplification focale des récepteurs tyrosine kinase.
- Microsatellite instability ou (MSI) (22%), des tumeurs caractérisées par un taux élevé de mutations. C'est une conséquence de l'inactivation fonctionnelle du système de réparation des erreurs produits au cours de la réplication de l'ADN. Les cancers MSI sont fréquents chez l'homme et associés à de nombreuses localisations primitives (côlon, estomac, endomètre, etc...).

- Les tumeurs génomiquement stables ou GS (20%), histologie de type diffus et mutation de la voie Ras (RAS) et des gènes codant pour des intégrines et protéines d'adhésion dont cadherin-1 (CDH1).
- Les tumeurs positives au virus d'Epstein Barr (9%) présentent des mutations PIK3CA (Phosphatidylinositol-4-,5-bisphosphate 3-kinase catalytic subunit alpha) récurrentes, une hyperméthylation extrême de l'ADN et une amplification JAK2, PD-L1 et PD-L2) [(Dreyer et al., 2016) ; (Collura et al., 2019) ; (Assompção et al., 2020)].

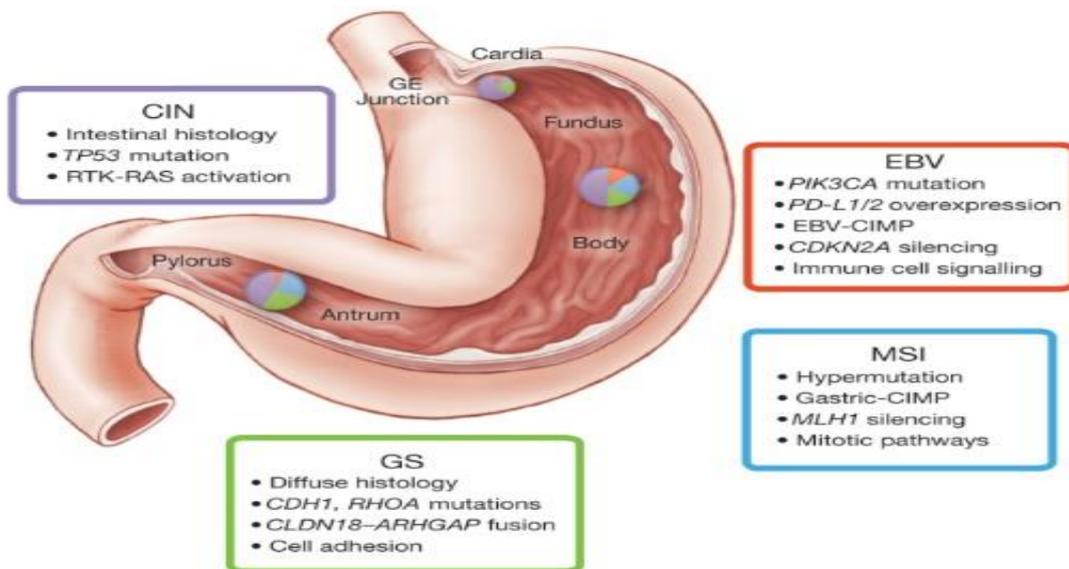


Figure 2 : Principales caractéristiques des sous types du cancer gastrique (Bass et al., 2014)

2. Les facteurs de risques de cancer gastrique

Plusieurs facteurs de risque ont été notés comme ayant un impact significatif sur le risque accru de développer un CG (Machlowska et al., 2020).

2.1. Le sexe

Les hommes sont deux fois plus susceptibles de développer et de mourir d'un CG par rapport aux femmes (Yang et al., 2011). Une explication possible pourrait être dû à l'effet protecteur des œstrogènes qui peut réduire le risque de CG chez les femmes. D'autres causes telles que les différences de régime alimentaire et l'exposition professionnelle peuvent contribuer à l'augmentation de l'incidence du CG chez les hommes (Rawla et Barsouk, 2018).

2.2. L'âge

Le CG augmente progressivement avec l'âge, avec un pic d'incidence entre 50 et 70 ans (**Crew et Neugut, 2006**). Néanmoins, le CG pourrait survenir chez les jeunes avant de l'âge de 40 ans (**Mellouki et al., 2014**).

2.3. Facteurs génétiques et héréditaires

Les CG héréditaires avec un modèle d'héritage mendélien englobent moins de 3% de tous les carcinomes gastriques (**Machlowska et al., 2020**). Les mutations germinales du gène suppresseur de tumeur CDH1 codant la molécule d'adhésion intercellulaire E-cadherine, sont à l'origine du syndrome de cancer gastrique héréditaire diffus (CGHD). Les familles portant les mutations CDH1 présentent une incidence élevée de CGHD, et plus particulièrement chez les sujets jeunes (au-dessus de 45 ans). Bien que rare, l'identification de telles mutations s'est avérée d'une valeur inestimable dans la prise en charge clinique de telles familles et dans la prévention du CG chez les porteurs mutations CDH1 (**Canedo et Machado, 2007**). La forte pénétrance du gène est de 67% chez l'homme et de 83% chez la femme (**Sezeur et al., 2006**).

2.4. Les factures alimentaires

Le régime alimentaire auquel nous sommes nécessairement exposés tous les jours peut induire ou inhiber des processus cancérogènes :

➤ Une forte consommation de sel, mariné ou les aliments fumés ainsi que le poisson et la viande sèches et les glucides raffinés augmentent significativement le risque de développer un CG (**Compare et al., 2010**).

➤ Une analyse de sous-groupe a montré que la consommation de café pourrait être un facteur de risque de cancer du cardia gastrique (**Rawla et Barsouk, 2018**).

➤ Une consommation élevée de graisses saturées et de cholestérol augmente le risque de CG (**Compare et al., 2010**).

➤ Une forte consommation de l'alcool peut provoquer une gastrite chronique ce qui pourrait prédisposer au cancer (**Tramacere et al., 2012**).

➤ Tandis que, les fruits et les légumes contiennent de nombreux antioxydants qui préviennent les dommages métaboliques. La vitamine C, également connue sous le nom d'acide ascorbique, est un puissant antioxydant présent en fortes concentrations dans les agrumes. (**Rawla et Barsouk, 2018**).

2.5. Le tabagisme

La consommation de tabac telle que la consommation de narguilé a été associée à un risque plus élevé de CG (**Karimi et al., 2014**). Dans les pays en développement, 17% des CG chez les hommes et 11% chez les femmes sont attribués aux cigarettes, contre 11% chez les hommes et 4% chez les femmes dans les pays développés (**Shin et al., 2011**).

2.6. L'obésité

Une méta-analyse comprenant 24 études prospectives a révélé que le surpoids et l'obésité étaient associés à un risque accru de cancer gastrique du cardia (**Yoon et Kim, 2015**).

2.7. Le groupe sanguin

La relation entre le CG et le groupe sanguin A a été rapportée pour la première fois en 1953. De nombreuses études ont montré que le groupe sanguin A est associé à un risque plus élevé de CG (**Rawla et Barsouk, 2018**).

2.8. L'anémie

Des études ont montré que les personnes atteintes d'anémie pernicieuse ont 6.9% de chances de développer un CG (**Rawla et Barsouk, 2018**).

2.9. Exposition aux produits chimiques

L'exposition professionnelle à la poussière, aux particules à haute température et aux métaux tels que le chrome VI a également été impliquée dans le cancer de l'estomac non cardia. Des professions aussi variées que la transformation du bois, l'utilisation de machines alimentaires, la fabrication du caoutchouc, l'extraction du charbon et la transformation des métaux se sont avérées présenter un risque plus élevé de néoplasme du cancer gastrique (**Rawla et Barsouk, 2018**).

2.10. Chirurgie gastrique

Il existe un risque accru de CG après une chirurgie gastrique, le risque dépend de la raison de la chirurgie initiale et du type de chirurgie (**Rawla et Barsouk, 2018**).

2.11. Les facteurs bactériologiques

Helicobacter pylori (*H. pylori*) est le facteur de risque étiologique le plus important, cette bactérie est capable de coloniser la muqueuse gastrique (**Lochhead et El Omar, 2008**). La colonisation de l'estomac humain par cette bactérie et son rôle dans le CG est l'un des

exemples les plus riches d'une relation complexe entre les cellules humaines, les microbes et leur environnement (**Amieva et Peek, 2016**).

2.12. Les facteurs viraux

Les pathogènes viraux sont depuis longtemps impliqués comme facteurs étiologiques dans l'apparition de certains cancers humains, dont les tumeurs gastro-intestinales (**Mirzaei et al., 2017**). Parmi les facteurs viraux impliqués dans le développement d'un CG on distingue :

✓ Epstein-Barr virus (EBV) est le principal facteur pathogène du carcinome du nasopharynx. Des études montrent que l'infection à EBV est également associée au développement d'un lymphome à cellules T et d'un cancer gastrique, le lymphome de Burkitt et le lymphome de Hodgkin [(**Teow et al., 2017**) ;(**Sun et al., 2020**)].

✓ Les papillomavirus humains (HPV) qui sont associés à plusieurs cancers humains, principal facteur de dysplasies et du cancer du col de l'utérus (**Baraquin et al., 2021**). Peuvent également provoquer une gastrite chronique et évoluer vers une gastrite intestinale atrophique métaplasie, dysplasie glandulaire et éventuellement un carcinome gastrique (**Fakhraei et al., 2016**).

✓ Il a été démontré que l'infection par le virus de l'hépatite B (HBV) est un facteur de risque de plusieurs cancers du système digestif. L'infection chronique par le HBV contribue à un risque élevé de développement d'un cancer hépatocellulaire(CHC).Il est associé à un risque plus élevé de CG [(**Wei et al., 2015**) ; (**Lebossé et Zoulim, 2021**)].

✓ L'infection par le cytomégalovirus humain (HCMV) pourrait contribuer à la gastrite et à l'étiologie du GC (**Wang et al., 2020**).

✓ Le John Cunningham virus (JCV), joue un rôle important dans le développement de CG (**Fattahi et al., 2018**).

✓ Et plus récemment, le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) s'est avéré être associé à environ 10% des CG (**Alaoui Boukhris et al., 2021**).

Chapitre II : Les principaux facteurs infectieux

1. *Helicobacter pylori*

Le lien entre le CG et l'infection à *Helicobacter pylori* est suspecté depuis longtemps. Dès 1994, l'organisation mondiale de la santé (OMS) a reconnu *Helicobacter pylori* comme un agent carcinogène. En 2001, une méta-analyse regroupant 1228 cancers gastriques a confirmé ce lien (Jolissaint et al., 2011). Aux états Unis, la prévalence de l'infection à *H. pylori* est < 20% à l'âge de 20 ans et 50% à 50 ans, au Japon il est également < 20% à 20 ans mais passe à 80% au-delà de 40 ans, et en Corée 90% des adultes asymptomatiques de plus de 20 ans sont infectés par *H.pylori* (Crew et Neugut, 2006).

1.1. La morphologie

Helicobacter pylori a été découverte pour la première fois par Marshall et Warren en 1982 à partir d'une biopsie gastrique. *H. pylori* est classée dans le groupe des Epsilon protéobactéries, c'est une bactérie à Gram négatif, de forme spiralée, mobile grâce à ses flagelles microaérophile, son génome est composé de 1.5 Mb, dont environ 1200 gènes sont communs à toutes les souches et 200 à 400 gènes situés principalement dans les zones de plasticité ou dans l'îlot de pathogénicité, sont présents de manière variable entre les différentes souches. Environ 30% des gènes de *H. pylori* seraient spécifiques à l'espèce *H. pylori* qui possède un nombre important de systèmes de restriction-modification et un taux de mutations et de recombinaisons plus important que chez les autres bactéries, qui lui confèrent une forte capacité de variations génétiques [(Varon et Mégraud , 2013); (Takahashi – Kanemistu et al., 2020)] (Figure3).

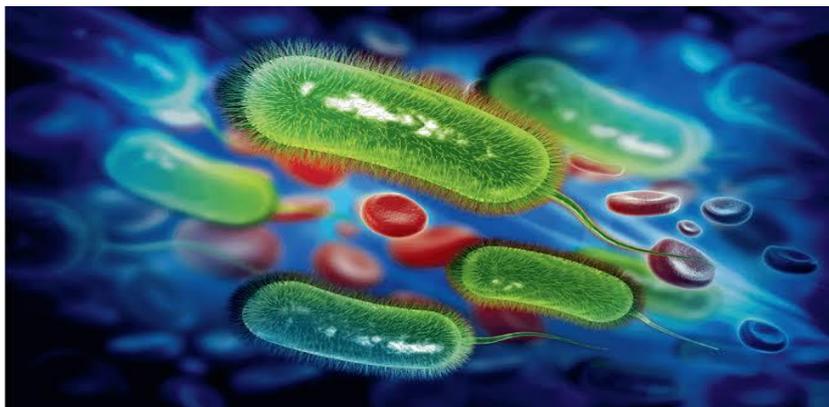


Figure 3 : *Helicobacter pylori* (Fougere, 2019)

1.2. L'habitat

La couche muqueuse de l'épithélium gastrique, en particulier la muqueuse antrale constitue le principal habitat de *H. pylori* ; néanmoins, des souches de *H. pylori* ont été identifiées dans le sang, la cavité buccale (salive et plaque dentaire) et dans les selles (**Razafimahefa et al., 2012**).

1.3. La virulence de la bactérie

La virulence de cette bactérie dépend de plusieurs facteurs dont l'activité uréasique et la mobilité qui sont communs à toutes les souches de *H. pylori*, ainsi que d'autres facteurs dont la présence varie d'une souche à l'autre. La protéine CagA et VacA font l'objet de plusieurs études et sont considérées comme étant les plus impliqués dans la virulence de cette bactérie.

✓ CagA (cytotoxin associated gene A) est une protéine qui permet de classer les souches en deux catégories : celles qui possèdent un îlot de pathogénicité complet et fonctionnel et celles qui sont partiellement ou totalement dépourvues. Il s'agit d'une protéine à laquelle sont associées plusieurs fonctions qui lui confèrent un caractère pro-inflammatoire supérieur des souches.

✓ VacA (vacuolating cytotoxin A) est une protéine dont le rôle le plus connu est la formation de vacuoles cytoplasmiques et l'induction de la mort des cellules épithéliales par apoptose (**Kias et al., 2008**).

1.4. Mode de transmission

Des études ont montré que la bactérie *H. pylori* peut se propager directement d'une personne à l'autre ou indirectement d'une personne à l'environnement. Actuellement les voies interpersonnelles sont responsables plus que les voies d'exposition environnementale, la transmission de personne peut être principalement fécale-orale ou orale-orale (**Mladénova et Durazzo, 2018**).

1.5. *H. pylori* et CG

H. pylori est un pathogène gastrique qui colonise environ 50% de la population mondiale. L'infection par *H. pylori* provoque une inflammation chronique et augmente considérablement le risque de développer une maladie ulcéreuse duodénale et gastrique et un CG (**Wroblewski et al., 2010**).

H. pylori pourrait persister pendant des décennies voir la vie de l'hôte dans l'environnement hostile de l'estomac, où il endommage la muqueuse gastrique et modifie le schéma de libération des hormones gastriques, affectant ainsi la physiologie gastrique, suggérant que la réponse immunitaire de l'hôte est inefficace pour éliminer cette bactérie [(Wroblewski et al., 2010) ;(Wang et al., 2014)].

Le centre international de recherche sur le cancer parrainé par l'organisation mondiale de la santé, a classé l'infection *H. pylori* comme cancérogène de classe I, sur la base des preuves que cette infection augmente le risque de CG (Forman, 1996).

L'adénocarcinome gastrique est l'un des nombreux cancers associés à l'infection, qui est induite par l'infection à *H. pylori*, mais la bactérie provoque également des modifications génétiques et épigénétiques qui conduisent à une instabilité génétique des cellules épithéliales gastriques (Graham, 2015).

2. Epstein – Barr virus

2.1. Définition

Epstein Barr virus (EBV) est un virus oncogène (Ayee et al., 2020), c'est un herpès virus (OK et al., 2015), il appartient à la sous famille de *GAMMA HERPÈSVIRUS* (Brissot et al., 2017). L'EBV a été découvert en 1964 par microscopie électronique de culture en suspension de cellules de lymphome, quatre ans plus tard l'EBV a été lié de manière concluante à la mononucléose infectieuse qui est sa maladie la plus courante (Ordumade et al., 2011).

2.2. Structure

Comme les autres virus de l'herpès, l'EBV est un virus enveloppé (Carbone et al., 2008). Les virions EBV ont un génome d'ADN linéaire double brin de 172 Kpb entouré d'une capsidie protéique, une protéine tégument se situe entre la capsidie et l'enveloppe qui est intégrée avec les glycoprotéines importantes pour le tropisme, la gamme de l'hôte et la reconnaissance des récepteurs. Les virions matures mesurent environ 120 à 180 nm de diamètre (ordumade et al., 2011) (Figure 4).

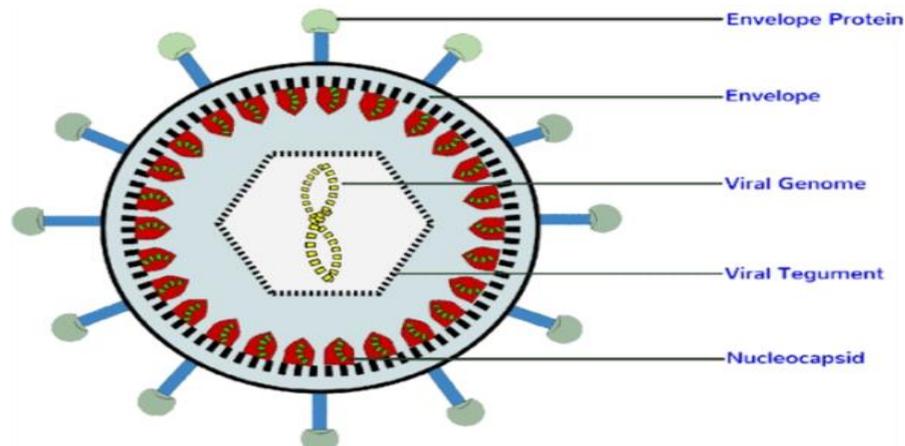


Figure 4 : Structure de l'EBV (Khaba *et al.*, 2016)

2.3. Cycle de vie

L'EBV peut choisir entre deux modes de vie alternatifs : la réplication latente ou lytique (Tsurumi *et al.*, 2004).

2.3.1. Pénétration

L'EBV infecte préférentiellement les lymphocytes B, mais infecte occasionnellement d'autres types cellulaires en particulier les cellules épithéliales (Thorley – Lawson, 2001).

L'entrée de l'EBV dans les lymphocytes B implique au moins cinq glycoprotéines virales, les protéines EBV gH, gL, gB, gp350, gp42 et la molécule CD21. Ils fournissent une étape de reconnaissance clé dans l'activation de la fusion membranaire, il a été démontré que la gp42 d'EBV se lie à la fois au complexe viral gH/gL et aux molécules de classe 2 du complexe majeur d'histocompatibilité CMH II (Mullen *et al.*, 2002). Par contre, au niveau des cellules épithéliales qui ne possèdent pas la protéine CD21, l'attachement se fait par la glycoprotéine virale gH, ceci suggère également l'existence d'autres molécules cellulaires permettant l'adhésion du virus [(Borza et Hutt – Feltcher, 2002); (Larrat, 2010)].

2.3.2. Cycle de latence

L'EBV semble utiliser les voies normales de différenciation des lymphocytes B pour se maintenir de manière latente dans l'organisme, ce processus est contrôlé de manière efficace par le système immunitaire par le biais de lymphocytes T spécifiques (Depil *et al.*, 2004).

Le génome de l'EBV dans les lignées de cellules lymphoblastoïdes (LCL) existe généralement en plusieurs copies de matériel génétique circulaire extrachromosomique connu sous le nom d'épisomes et exprime tous les gènes latents, y compris six antigènes nucléaires du virus EBV (EBNA-1, EBNA-2, EBNA-3A, EBNA -3B, EBNA -3C et la protéine leader EBNA – LP), Les protéines membranaires latentes (LMP -2 A et LMP -2B), les petits ARN codés par l'EBV (EBER 1 et EBER 2), les micro ARN (miARN) (**Yin et al., 2019**), et les transcrits de la région BamH I, pour activer les cellules B, pour maintenir une prolifération continue et empêcher les cellules de subir l'appotose (**Tsurumi et al., 2005**).

L'infection latente à EBV a trois formes distinctes qui sont déterminées par les profils d'expression des gènes latents présentés dans le tableau 1(**Shinozaki – Ushiku et al., 2015**).

Tableau 1 : Les Types de latence dans les tumeurs malignes associés à l'EBV (**Shinozaki – Ushiku et al., 2015**)

Les types de latence dans les tumeurs malignes associés à l'EBV

	Latence I		Latence II	Latence III
EBERs	+		+	+
EBNA-1	+		+	+
EBNA-2, 3A-C, LP	-		-	+
LMP-1	-		+	+
LMP-2A, B	-		+	+
BARTs	+		+	+
BART miARNs	+		+	+
Tumeur maligne associée	Lymphome de Burkitt	Carcinome gastrique Carcinome de nasopharynx Lymphome cellulaire NK/T	Lymphome d'Hodgkin	Lymphome associé à l'immunodéficience

Les types de latence changent parmi les différentes tumeurs malignes associés à l'EBV, comme le montre **le tableau 1** où le CG a EBV appartient au type de latence I ou II, dans lequel les miARN, EBER, EBNA-1 et BART sont exprimés et environ la moitié des cas d'CG a EBV expriment LMP-2A (**Shinozaki-Ushiku et al., 2015**).

2.3.3. Cycle lytique

Correspond la phase du cycle biologique au cours de laquelle les particules infectieuses sont produites. Les gènes exprimés durant la phase lytique sont beaucoup plus nombreux que ceux qui s'expriment durant la latence (**Maréchal et Piolot, 2001**).

Parmi les protéines associées au cycle répliatif, la protéine ZEBRA codée par le gène BZLF 1 (Z- Epstein Barr replication activator) est un transactivateur qui permet l'entrée en phase lytique (Segondy, 2019), et la protéine R codée par le gène BRLF 1, ciblant les promoteurs Rp et Zp. Ces deux protéines sont connues, d'une part pour activer mutuellement le promoteur l'une de l'autre, et d'autre part pour provoquer l'entrée en phase lytique, Z active l'expression des gènes lytiques dans toutes les cellules positives pour l'EBV tandis que R ne le fait que dans certains types cellulaires (Padeloup, 2004).

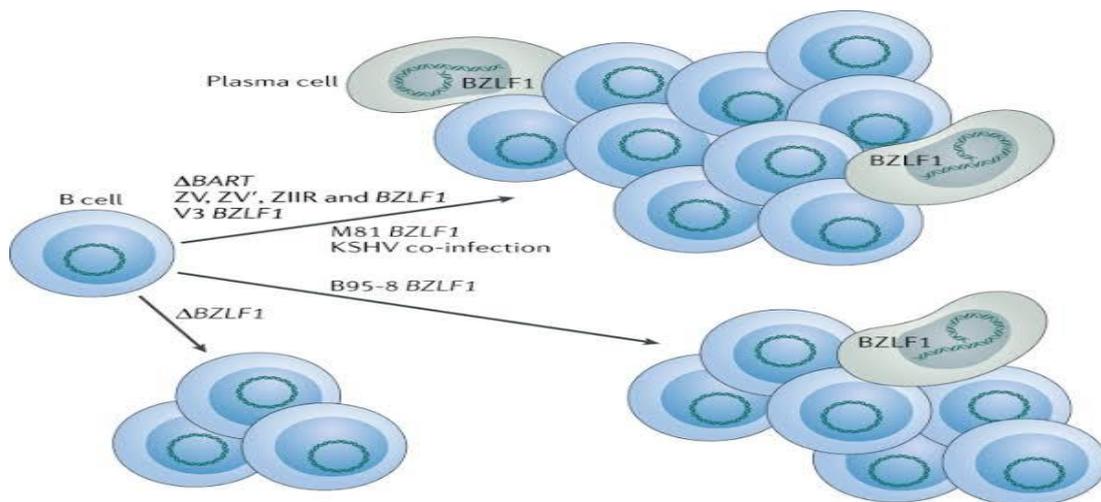


Figure 5 : Latence et répliation lytique dans l'oncogenèse à l'EBV (Munz, 2019)

L'EBV réactive la répliation lytique lors de la différenciation des plasmocytes et une répliation lytique élevée de l'EBV peut également être trouvée dans le lymphome d'épanchement primaire (PEL) associé à l'EBV. Cette réactivation lytique permet très probablement l'infection des cellules épithéliales pour une excréation efficace dans la salive et la transmission du virus (Münz, 2019).

L'origine lytique de répliation de l'ADN (oriLyt) possède une structure complexe qui contient plusieurs régions nécessaires à la répliation et des séquences d'ADN supplémentaires qui augmente la répliation (Hammerschmidt et Sugden, 1988).

Dans le cycle de production virale, le génome d'EBV est amplifié de 100 à 1000 fois par la machinerie de répliation virale. La répliation de l'ADN productrice d'EBV se produit sur des sites discrets dans les noyaux, appelés compartiments de répliation, et le programme lytique arrête la progression du cycle cellulaire et modifie considérablement l'environnement cellulaire (Tsurumi et al., 2005). Le sort des cellules qui se divisent peut-être le suivant : Apoptose, mais pas avant que le virus ne soit entré dans le programme lytique, libérant ainsi

des virions infectieux, différenciation terminale en plasmocyte avec le même effet, ou transformation en cellule B mémoire (**Faulkner et al., 2000**).

2.4. Mode de transmission

Le virus a été régulièrement mis en évidence dans les lavages de gorge et de la salive (**Niederman et al., 1976**). Mais il peut également être transmis par les produits sanguins (**Gratamaet et al., 1988**). D'autres études soutiennent fortement la possibilité de la transmission de l'EBV de la mère à l'enfant dans l'utérus ou pendant l'accouchement (**Meyohaset et al., 1996**). Le virus est transmis aussi par les rapports sexuels ainsi que par la transplantation d'organes solides (**Macsween et Carwford, 2003**).

2.5. EBV et CG

Un sous-groupe de patients atteints d'un cancer de l'estomac infectés par EBV a été découvert en 1990 (**Bensaidi, 2019**). Des récentes études ont rapporté que 10 à 28% des cancers gastriques sont associés à l'EBV [(**Alaoui Boukhris et al., 2018**); (**Alaoui Boukhris et al., 2021**).

L'association a été d'abord décrite dans une forme rare de tumeurs gastriques identiques aux carcinomes EBV+ observés dans d'autres organes dont le nasopharynx. Il a ensuite été montré que tous les types histologiques classiques d'adénocarcinomes gastriques peuvent être associés à l'infection EBV mais avec une incidence variable selon les zones géographiques (**Kerroucha et al., 2004**). Les méthodes de l'hybridation in situ (ISH) basées sur les tissus suggèrent fortement une association entre l'infection à EBV et le CG (**Chen et al., 2015**).

Les CG EBV positifs diffèrent grandement des autres carcinomes en fonction du sexe, du sous sites anatomique et de l'anatomie chirurgicalement perturbée, ce qui indique qu'il s'agit d'une entité étiologique distincte (**Murphy et al., 2009**).

Bien que la prévalence de l'EBV soit plus élevée chez les hommes que chez les femmes atteintes d'un CG (**Tavakoli et al., 2020**).

Le virus est plus fréquemment retrouvé chez l'homme que chez la femme dans les tumeurs du cardia ou du corps gastrique et dans les tumeurs trouvés dans les échantillons de gastrectomie, il est très répandu (~ 90%) dans les lymphoépithéliomes gastriques (carcinome à stroma lymphoïde) (**Correa, 2013**).

Des études épidémiologiques comparant les cancers gastriques positifs et négatifs à l'EBV sont justifiées pour étudier le rôle de l'EBV dans la carcinogenèse gastrique (Murphy *et al.*, 2009). La plupart des CG positifs pour l'EBV étaient caractérisés par une forte implication du compartiment lymphoïde (Galetsky *et al.*, 1997).

3. Papillomavirus Humains

3.1. Historique

Les papillomavirus ont été décrits pour la première fois en 1907 par Giuseppe Ciuffo, mais le papillomavirus humains (HPV) est resté largement non étudié jusqu'à l'avènement de la virologie moléculaire dans les années 1970 (Boulet *et al.*, 2007). Durant les années 1980, l'isolement des HPV de types 6 et 11 a été faite à partir de l'analyse de la biopsie de verrues génitales et de papillomatoses laryngées (Carcopino *et al.*, 2011). Grâce à l'étude de biopsie de cancer du col de l'utérus faite en 1983, Durst *et al* ont isolés un nouveau type d'HPV (HPV16) par hybridation moléculaire (Southern blot) (Carcopino *et al.*, 2011). En 1984, encore un nouveau type d'HPV (HPV 18) a été identifié dans le cancer du col de l'utérus (Vlantis, 2016). Dans les années 1990, la mise en évidence de l'interaction de l'oncoprotéine E6 avec la protéine P53, puis le développement de vaccin anti - HPV à partir de pseudo-particules virales (VLP) de la protéine L1 de HPV 16 (Carcopino *et al.*, 2011). Le prix Nobel de médecine en 2008 a été attribué à l'allemand Harald Zur Hausen pour ses travaux ayant mis en évidence le pouvoir pathogène des HPV et leur rôle dans la survenue du cancer du col de l'utérus (Launay, 2008).

3.2. Classification

La classification des papillomavirus constitue un critère important dans le domaine de la virologie, elle est basée sur trois fonctions principales :

3.2.1. Classification basée sur la séquence génomique

C'est la séquence nucléotidique du gène L1, codant pour la protéine majeure de capsid qui sert de base à la classification des papillomavirus. Pour qu'un nouveau type d'HPV soit reconnu, une divergence de plus de 10% avec la séquence L1 présente de type connu le plus proche génétiquement, une différence de 2 à 10% définit l'appartenance à un sous type et une différence de moins de 2% définit un variant (Segondy, 2008).

3.2.2. Classification basée sur le tropisme

On distingue habituellement les types HPV à tropisme tissulaire cutané et ceux à tropisme muqueux, cette distinction n'est pas toujours absolue, certains types d'HPV n'ayant pas un tropisme strict pour la peau et la muqueuse (**Tableau 2**). Les HPV à tropisme muqueux appartiennent au genre alpha-papillomavirus, alors que les HPV à tropisme cutané appartiennent essentiellement au genre beta-papillomavirus et gamma-papillomavirus, ainsi qu'aux genres mu-papillomavirus et nu-papillomavirus (**Segondy, 2008**).

Tableau 2 : Distribution des types d'HPV selon leur tropisme (**Segondy, 2008**)

Tropisme	Types
Cutané	HPV 1 , 2 , 4 , 5 , 8 , 9 , 14 , 15 , 17 , 19 , 20 , 21 , 22 , 23 , 25 , 27 , 36 , 37 , 38 , 41 , 47 , 48 , 49 , 50 , 57 , 60 , 63 , 65 , 75 , 76 , 80 , 88 , 92 , 93 , 95 , 96 .
Muqueux	HPV 6 , 11 , 13 , 16 , 18 , 26 , 30 , 31 , 32 , 33 , 35 , 39 , 42 , 44 , 45 , 51 , 52 , 53 , 54 , 56 , 58 , 59 , 61 , 62 , 66 , 67 , 68 , 69 , 70 , 71 , 72 , 73 , 74 , 81 , 82 , 83 , 84 , 85 , 86 , 87 , 89 , 90 .
Mixte	HPV 3 , 7 , 10 , 28 , 29 , 40 , 43 , 78 , 91 , 94 .

3.2.3. Classification basée sur le potentiel oncogène

La classification proposée par l'agence internationale de recherche sur le cancer (IARC) a permis de classer les HPV génitaux selon le risque oncogène (**Si-Mohamed, 2011**) (**Tableau 3**).

Tableau 3 : Classification des HPV selon leur potentiel oncogène (**Segondy, 2008**).

Classification	Types
Haut risque	16 , 18 , 31 , 33 , 35 , 39 , 45 , 52 , 56 , 58 , 59
Haut risque probable	26 , 53 , 66 , 68 , 73 , 82
Bas risque	6 , 11 , 13 , 40 , 42 , 44 , 54 , 61 , 70 , 72 , 81 , 89
Risque intermédiaire	30 , 32 , 34 , 62 , 67 , 69 , 71 , 74 , 83 , 84 , 85 , 86 , 87 , 90

3.3. Structure et organisation génomique

3.3.1 Organisation structurale

Les HPV sont des petits virus nus, leur taille varie entre 45 à 55 nm de diamètre (**Monsonogo, 2007**), ils sont constitués d'une nucléocapside à symétrie cubique de 72 capsomères, cette nucléocapside est composée de deux protéines : une protéine majeure (L1) et une protéine mineure (L2) (**Douvier et Dalac, 2004**) (**Figure 6**).

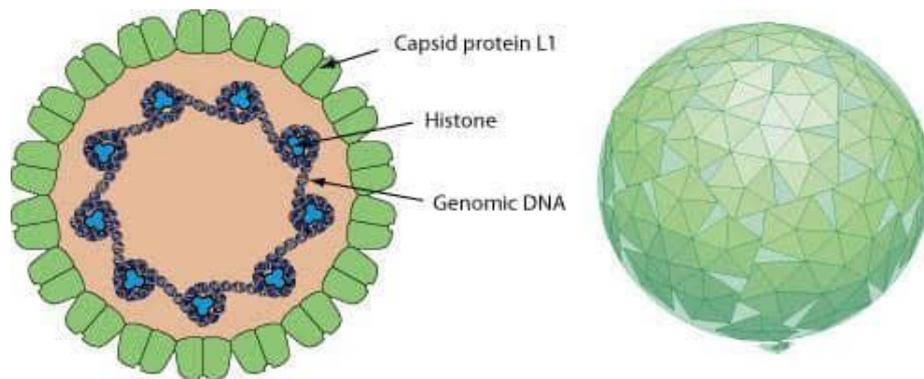


Figure 6 : Structure des papillomavirus (**Mariaggi et al., 2017**)

3.3.2. Organisation génomique

Le génome des HPV est une molécule d'ADN bicaténaire circulaire d'environ 8000 paires de bases (Pb) dont un brin est codant (**Douvier et Dalac, 2004**), il est divisé en deux parties :

✓ **La région non codante** appelée URR (Upstream regulatory region) qui contient les signaux de transcription et l'origine de la réplication de l'ADN viral (**Denis et al., 2008**).

✓ **La région codante** :

• La région précoce : l'expression de protéines E6 et E7 ainsi que E1, E2, E4 et E5 sont essentiels pour la synthèse et la libération des virions (**Sendagorta-Cudios, E et al., 2019**), elles jouent également un rôle clé dans la réplication de génome virale et dans la transformation cellulaire (**Bravo et Félez-Sanchez, 2015**).

• La région tardive : Les protéines L1 et L2 permettent l'encapsidation du génome viral et la libération des virions néoformés à la surface de l'épithélium (**Mariaggi et al, 2017**). (**Figure 7**).

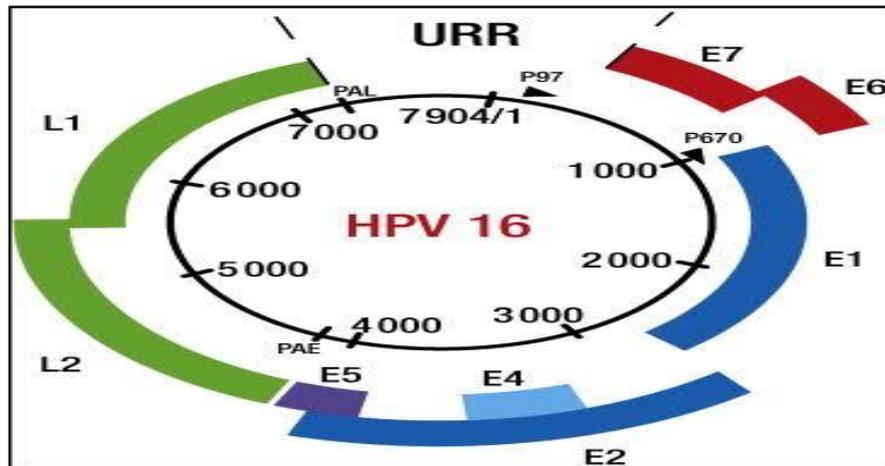


Figure 7 : Organisation génomique des HPV (Mougin *et al.*, 2009)

3.4. Cycle viral de réplication

Le cycle viral des HPV est lié au programme de différenciation des cellules infectées, ce qui implique l'existence d'une coordination entre l'expression des gènes viraux et la progression des cellules infectées vers la surface de l'épithélium (Mariaggi *et al.*, 2017). Cycle de la réplication virale passe par les étapes suivantes :

3.4.1. Phase de l'attachement et la décapsidation

Les HPV peuvent pénétrer dans l'épithélium par des micro-abrasions (Graham, 2017). Ils s'adsorbent aux cellules via le récepteur héparine sulfate (HS) associé à la membrane et l'intégrine alpha 6. La particule virale est ensuite internalisée par l'endocytose (Culp *et al.*, 2006). Le génome viral est décapsidé dans le cytoplasme et entre ensuite dans le noyau, il est guidé par le cytosquelette à l'aide d'un processus actif (Selinka *et al.*, 2002).

3.4.2. Phase de réplication et de maintenance

Le génome viral est par la suite rapidement amplifié afin de permettre l'établissement de l'ADN viral en plusieurs nombre de copies constant (entre 10 et 200) d'épisomes lors de la division cellulaire (Stanley *et al.*, 1989). Cette amplification nécessite l'intervention des protéines virales E1 et E2 [(Schmit *et al.*, 1996) ; (Egwa, 2003)]. Lors de la mitose, l'épisome viral est réparti par égalité dans les deux cellules filles par l'intermédiaire de la protéine virale E2 [(You *et al.*, 2004) ; (McPhillips *et al.*, 2006)].

3.4.3. Phase de prolifération

Les HPV infectent les cellules épithéliales et dépendent de la différenciation épithéliale pour l'achèvement de leur cycle viral. L'expression des produits géniques viraux est étroitement régulée lorsque la cellule basale infectée migre vers la surface épithéliale, l'expression de E6 et E7 dans les couches épithéliales inférieures entraîne les cellules en phase S, ce qui crée un environnement propice à la réplication du génome viral et à la prolifération cellulaire (Doorbar, 2005).

3.4.4. Phase d'amplification

Après la phase de la prolifération, la phase productive commence (Lambret et al., 2005). Les changements d'environnement de la cellule et les signaux de différenciation provoquent l'activation du promoteur ce qui entraîne la production des protéines virales nécessaires à la réplication y compris E1, E2, E4 et E5 (Doorbar, 2007), ainsi que des protéines de capsid L1 et L2 (Mougin et al., 2008).

3.4.5. Phase d'assemblage et libération

La dernière étape du cycle de production du papillomavirus exige que les génomes répliqués soient empaquetés dans les particules infectieuses, une fois l'ADN viral est empaqueté au sein de la capsid formée par les protéines L1 et L2, les virions complets sont libérés par desquamation (Doorbar, 2006).

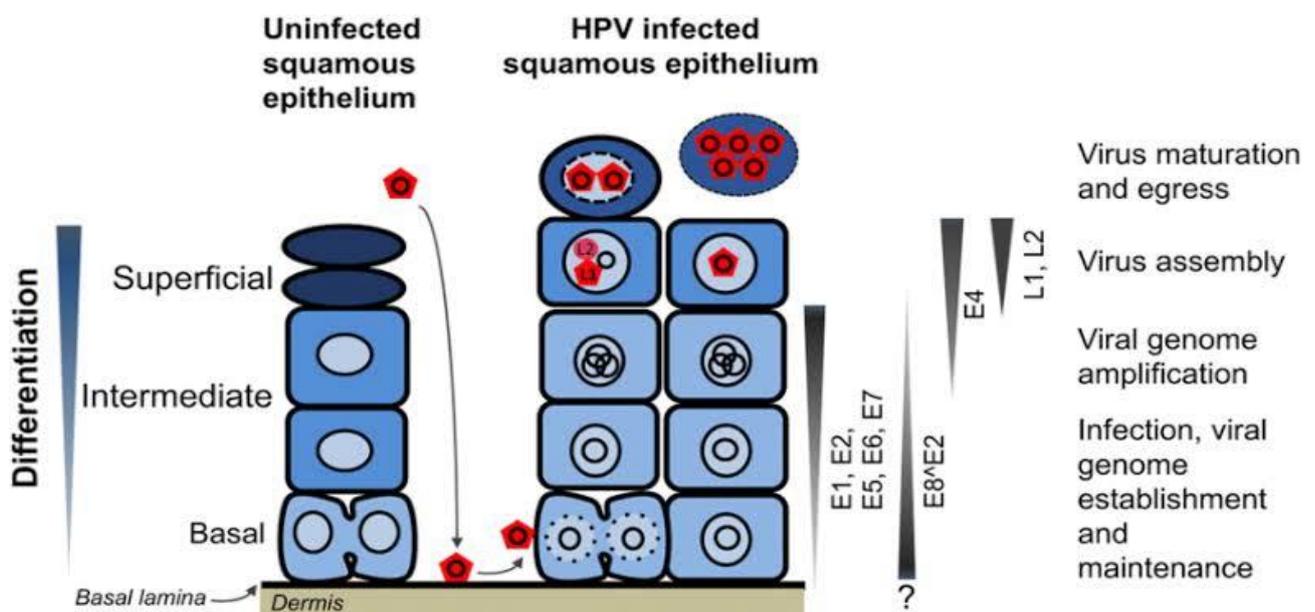


Figure 8 : Représentation schématique de l'organisation du cycle de vie de l'HPV (Burley et al., 2020)

3.5. Mécanisme de carcinogénèse

Le mécanisme d'action est centré sur l'inactivation des protéines suppresseurs de tumeurs P53 et PRB (**Persson et al., 2012**). La protéine E6 des HPV à haut risque peut s'associer à la protéine suppresseur de tumeur P53, cette interaction favorise la dégradation de P53 *in vitro* (**Münger et al., 1992**), et la protéine E7 inactive la protéine suppresseur de tumeur rétinoblastome (PRB), entraînant la libération de E2F (**Münger et al., 1989**) ce qui favorise la progression du cycle cellulaire (**Vandermak et al., 2012**), provoque la transformation et l'immortalisation des cellules épithéliales humaines (**Presson et al., 2012**).

3.6. Mode de transmission

L'HPV est l'infection sexuellement transmissible (IST) la plus courante (**Braaten et Laufer, 2008**), 70% à 80% des femmes sont exposées au moins une fois à ce virus au cours de leur vie sexuelle, ce qui montre une importante contagiosité (**Monsonogo, 2007**). Par ailleurs, Le HPV pourrait pénétrer par voie orale avec une infection descendante de la bouche à l'œsophage et enfin à l'estomac. Par conséquent, le HPV peut provoquer une dysplasie ou un adénocarcinome *in situ*, en tant que lésions précancéreuses, cela entraînera éventuellement une transformation maligne (**Zeng et al., 2016**).

3.7. HPV et CG

Les HPV sont associés à la tumorigénèse de plusieurs classes de cancers (**Zeng et al., 2016**). Des études chinoises ont été effectuées pour évaluer l'association entre l'infection à HPV et le risque de CG, et ont démontrés que l'infection à HPV augmente le risque de CG (**Bae, 2021**).

L'HPV pourrait jouer un rôle potentiel dans la pathogénèse de CG, une relation causale ne peut être confirmée que par la détection de l'HPV dans les cellules des lésions précurseurs de CG (**Zeng et al., 2016**). Selon **Ma et al (2007)**, le HPV 16 peut infecter les cellules de l'épithélium glandulaire gastrique et l'infection virale pourrait jouer un rôle dans l'apparition de CG à 37.5%.

Une méta-analyse récente de 14 études portant sur la prévalence du HPV dans 901 CG patients et 1205 témoins ont révélé un taux de prévalence combiné de 23.6% chez les premiers. Ce qui montre une signification entre l'infection par le HPV et le risque de malignité gastrique (**Rajendra et Sharma, 2022**).



Analyse d'articles

1. Méthodologie

1.1. L'objectif

Le but de ce travail est de réaliser une étude à partir de deux articles scientifiques sur l'association entre le CG et l'infection bactérienne par la bactérie *Helicobacter pylori* qui est le principal facteur de risque de risque de CG, ainsi que l'infection virale par deux oncovirus connus l'EBV et l'HPV qui provoquent plusieurs d'autres types de cancers chez l'homme.

1.2. Matériels et méthodes

Vu que aucune recherche d'association entre le CG, *Helicobacter pylori*, EBV et HPV n'a été réalisée en Algérie, nous avons pris le Maroc et le Brésil comme exemple.

- **Article 1**

Gastric cancer and associated pathogens: is there any association in Moroccan region? (Cancer gastrique et pathogènes associés : existe-t-il une association dans la région Marocaine ?).

Un travail réalisé par **Alaoui Boukhris et al. (2021)** afin d'étudier le rôle de *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), Epstein-Barr virus (EBV) et le papillomavirus humain (HPV) dans le cancer gastrique dans une population marocaine.

- **Article 2**

Association between *Helicobacter pylori*, Epstein-Barr virus, Human papillomavirus and gastric adenocarcinomas (Association entre *Helicobacter pylori*, virus d'Epstien–Barr virus, papillomavirus humains et l'adénocarcinome gastrique).

Une étude effectuée par **De Souza et al. (2018)** pour corrélér *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), le virus d'Epstein-Barr (EBV), et le papillomavirus humain (HPV) avec des cas de cancers gastriques dans l'état de parã au Brésil.

1.2.1. Patients et échantillons de tissus

De mai 2009 à mai 2014, 1134 patients âgés de 18 ans et plus, fréquentant le service de gastroentérologie de l'hôpital universitaire (CHU) Hassan II de Fès et subissant une endoscopie pour le diagnostic de douleurs abdominales ou d'inconfort ont été recrutés dans une étude prospective visant à déterminer l'association de *H. pylori* avec des pathologies gastriques. Les patients âgés de moins de 18 ans ou qui prenaient des médicaments

(antibiotiques, inhibiteurs de la pompe à protons) ou cours des 3 derniers mois, ainsi que les femmes enceintes ou allaitantes ont été exclus de cette étude. Parmi les 1134 participants initialement inscrits 279 échantillons ont été sélectionnés pour être inclus dans cette étude. Les échantillons de patients atteints de CG et des lésions précancéreuses ont été utilisés comme cas et des échantillons de patients atteints d'ulcère duodéal ont été utilisés comme groupe témoin (**Article 1**).

Pour la population brésilienne, des échantillons de tissus ont été obtenus à partir de 302 adénocarcinomes gastriques prélevés entre 2005 et 2015 dans la ville de Belém, Pará, Brésil. Cette étude a été approuvée par le comité d'éthique de l'hôpital universitaire João de Barros Barreto de Belém. Aucun patient n'avait d'antécédents de tout autre type de tumeurs, et tous les échantillons ont été obtenus avant l'administration de chimio et/ou de la radiothérapie (**Article 2**).

1.2.2. Traitement des échantillons

Pour le premier article, seule l'analyse moléculaire a été réalisée pour le diagnostic de l'EBV et l'HPV et *H. pylori* en plus du test d'uréase pour ce dernier.

L'ADN a été extrait directement de biopsies gastriques pour être utilisé pour la détection de *H. pylori*, EBV et HPV par réaction de polymérisation en chaîne (PCR). Pour toutes les réactions, des témoins positifs et négatifs ont été inclus. Les produits de PCR ont été résolus dans un gel d'agarose à 2%, colorées au bromure d'éthidium et visualisés sous source ultra-violet (UV).

Par contre à propos du deuxième article, deux analyses ont été effectuées, une analyse anatomopathologique et une analyse moléculaire.

➤ Pour l'analyse anatomopathologique, le matériel a été fixé dans du paraformaldéhyde avant d'être inclus dans de la paraffine et coloré à l'hématoxyline et à l'éosine.

➤ Et pour l'analyse moléculaire : le matériel biologique a été congelé dans l'azote liquide directement après le prélèvement. L'ADN a ensuite été extrait du tissu tumoral macéré avec du phénol-chloroforme pour réaliser les techniques de PCR, et l'ARN a été obtenu à l'aide de Tri-reagent® pour effectuer une RT-PCR. Par ailleurs, une hybridation *in situ* a été effectuée pour la détection de l'EBV.

1.2.3. Détection de *H. pylori*

1.2.3.1 Test d'uréase

Le test rapide à l'uréase (TRU) est considéré comme l'un des moyens diagnostiques de première ligne de l'infection à *H. pylori* chez les patients bénéficiant d'une endoscopie haute, et cela grâce à sa grande spécificité et sensibilité, son coût et sa reproductibilité par rapport à l'étude histologique (**Lahmidani et al., 2013**).

D'après De Souza et al (2018), un test uréase rapide a été appliqué pour détecter la présence de *H. pylori* dans des échantillons gastriques. Lorsque l'uréase est détecté, le pH et la couleur de la solution ont été modifiés. Les échantillons ont d'abord été placés dans un tube contenant 20g/L de gélose à l'urée de Christensen et incubés à 37°C pendant 24h avant d'être examinés pour l'hydrolyse de l'urée.

1.2.3.2. Test PCR

La PCR (polymerase chain reaction) permet d'amplifier des fragments d'ADN, l'avantage de la PCR est d'être une méthode rapide. Pour réaliser la PCR, il faut posséder des amorces, c'est-à-dire connaître la séquence nucléotidique des extrémités du fragment à amplifier (**Luchetta, 2009**).

Alaoui Boukhris et al (2021) ont effectués une PCR en utilisant des amorces glmM pour détecter *H. pylori*, et les échantillons positifs pour *H. pylori* ont été génotypés pour déterminer le statut CagA et les sous types VacA (VacA S1m1, VacA S2m1, VacA s1m2 et VacA S2m2) par PCR multiplex.

À propos l'étude de **De Souza et al (2018)**, la PCR a été utilisée pour confirmer les résultats négatifs et détecter la présence du gène CagA dans les échantillons positifs pour *H. pylori*.

Un échantillon était considéré comme positif si une bande claire était visible dans le gel d'électrophorèse d'agarose à 20g/L par rapport à un marqueur de poids moléculaire, et toutes les réactions étaient effectuées en double.

1.2.4. Détection de l'EBV

La détection de l'EBV chez la population marocaine a été effectuée par PCR, alors que pour la population brésilienne, elle a été faite par une hybridation *in situ*.

Pour le premier article, les échantillons précédemment analysés pour le diagnostic de *H. pylori* ont été soumis à une PCR à l'aide des amorces TC60 pour détecter le gène BamW, et les gènes LMP1 de l'EBV ont été caractérisés pour tous les échantillons positifs au l'EBV à l'aide d'amorces spécifiques.

Pour le deuxième article, l'EBV a été détecté par l'hybridation in situ (ISH) d'ARN dans les échantillons gastriques à l'aide d'une sonde biotylée de 30pb (5'-AGACACGTCCTCACCCCGGACTTGTA-3') qui est complémentaire du produit viral le plus abondant dans les cellules infectées de manière latente, le miARN-1 codé par l'EBV. Le signal a été amplifié à l'aide d'un anticorps anti-biotine de souris et d'un anti-immunoglobuline de lapin biotylé. Les lames ont été contre-colorées avec l'hématoxyline de Harris et les cellules ont été examinées au microscope optique à un grossissement de x40 ou x20. Dans cet examen, 10 champs microscopiques représentatifs contenant au moins cinq cellules ont été évalués. Les échantillons étaient considérés comme positifs lorsque 5% ou plus des cellules épithéliales étaient colorées en brun / rouge.

1.2.5. Détection d'HPV

Pour le premier article, l'ADN du HPV a été détecté par PCR à l'aide des amorces GP5+/GP6+. Des échantillons positifs au HPV ont ensuite été analysés pour déterminer les génotypes spécifiques à haut risque à l'aide d'une méthode de génotypage récemment développé qui est la PCR multiplex. Deux PCR multiplex distinctes ont été configurées pour l'identification spécifique de 16 génotypes de HPV à haut risque (16, 18, 31,33,35,39,45,51,52,53,56,58,59,68,73 et 82).

Pour le deuxième article une PCR nichée a été utilisée pour classer les échantillons comme HPV positifs ou négatifs. La première PCR a utilisé les amorces PGMY09/11 décrites par **Gravitt et al. (2000)** qui amplifient la région L1 du HPV, et la seconde PCR a utilisé les amorces GP5+/GP6+ décrites par **Jacobs et al. (1997)**. Les produits de PCR ont été séparés sur un gel d'agarose à 2%. Après identification, le virus a été génotypé par séquençage du produit PCR avec l'amorce GP5+ à l'aide d'un analyseur d'ADN capillaire 3730XL. L'expression des oncoprotéines E6 et E7 des HPV 16 et 18 a été étudiée par RT-PCR comme décrit par **Chang et al. (2010)**. L'ADN complémentaire (ADNc) a été synthétisé en incubant les échantillons à 37°C pendant 1h dans un tampon contenant 50 mmol/L Tris pH 8.4, 75 mmol/L KCL, 23mol/L MgCL2, 300 µg d'oligo-dT,

10mmol/L DTT, 0.5 mmol/L DNTP, 10 unités d'inhibiteur de RNase et 50 unités de transcriptase inverse.

1.2.6. Analyses statistiques

Dans l'étude de **Alaoui Boukhris et al (2021)**, toutes les données recueillies ont été saisies sur une feuille de calcul Excel, l'analyse statistique a ensuite été réalisée à l'aide de logiciel SPSS (statistical product and services solutions). Les tests exacts du χ^2 ou de Fisher ont été appliqués pour établir toutes les associations statistiquement significatives.

A propos l'étude de **De Souza et al (2018)**, les résultats des infections ont été corrélés avec les données clinico-pathologiques des patients atteints d'adénocarcinome gastrique. Le test de shapiro-Wilk a été utilisé pour évaluer la distribution des échantillons. L'association entre les infections à *H.pylori*, EBV et HPV (séparément ou combinées) et les paramètres clinico-pathologiques a été évaluée à l'aide de test du χ^2 ainsi que l'analyse de régression logistique.

2. Résultats

Afin d'étudier l'association entre le CG et l'infection bactérienne par *H. pylori* et virale par l'EBV et l'HPV, deux articles scientifiques ont été analysés dans ce travail ; l'étude de **Alaoui Boukhris et al. (2021)** qui a été effectuée dans le but de déterminer la prévalence de l'EBV et du l'HPV et le taux de leur co-infection avec *H. pylori* dans le CG sur une population marocaine dans le service de gastro-entérologie du CHU Hassan II de Fès et l'étude **De Souza et al.(2018)** réalisée à l'hôpital universitaire João de Barros Barreto de Belém dans le but d'élucider la relation possible entre *H. pylori* , EBV et HPV et le développement de CG. Les données ont été interprétées selon les paramètres suivants :

2.1. Selon l'âge

L'âge moyen de la population marocaine était de 52 ans avec des extrêmes d'âge allant de 18 à 90 ans, les patients âgés de moins de 18 ans ont été exclus de cette étude. Alors que dans la population brésilienne les patients étaient âgés de 28 à 92 ans avec un âge moyen de 62 ans. Dans cette étude, la population étudiée a été divisée en deux tranches d'âges : les personnes âgées de 55 ans ou plus (67% du total) et les personnes de moins de 55 ans (33%) (**Tableau 4**).

2.2. Selon le sexe

La répartition des échantillons selon le sexe montre que dans la population marocaine (article 1), ils provenaient de 188 hommes (67,4%) et 91 femmes (32.6%). Et dans la population brésilienne (article 2), ils provenaient de 195 hommes (65%) et 107 femmes (35%) (**Tableau 4**).

2.3. Selon la localisation de CG

Dans l'étude de **De Souza et al. (2018)**, les cas de CG ont été divisés en deux groupes en fonction de la présence de cellules souches épithéliales gastriques :

- ❖ Carcinome gastrique proximal (cardia) avec un pourcentage de 35% des tumeurs.
- ❖ Carcinome distal (non cardia) avec 65% dont 31% dans l'antre, 19% dans le fundus et 15% dans le corps). (**Tableau 4**).

2.4. Selon la classification

Concernant l'étude de **De Souza et al. (2018)**, il existe deux principaux types de tumeurs gastriques basés sur la classification microscopique de Lauren :

❖ Le type diffus, qui à un plus mauvais pronostic et se caractérise par un carcinome invasif et l'absence de lésions précancéreuses. 45% (136) des échantillons étaient du sous type diffus.

❖ Le type intestinal dont le développement dépend de facteurs environnementaux et est associé à des lésions précancéreuses, notamment des gastrites chroniques, des métaplasies et des dysplasies, 55% (166) des échantillons étaient du sous type intestinal.

Sur la base des étapes définies par The American joint committee on cancer (AJCC), 77% (232) des échantillons avaient le pire pronostic (T3 et T4), 95% (286) concernaient des ganglions lymphatiques (N1, N2, N3) et 53% (161) avaient des métastases à distance (M1).

Dans l'étude de **Alaoui Boukhris et al. (2021)**, 124/279 étaient atteints des lésions précancéreuses (PK) (44.4%) et 76/279 (27.24%) étaient atteints de CG. Et 79/279 (28.31%) étaient atteints d'ulcère duodéal.

Tableau 4 : Données clinicopathologiques des patients atteints de cancer gastrique et leur relation avec la présence ou l'absence de *Helicobacter pylori*, *Helicobacter pylori* – CagA, virus Epstein – Barr et papillomavirus humains (De Souza et al., 2018) .

Table 1 Clinicopathological data of patients with gastric cancer and their relation with the presence or absence of <i>Helicobacter pylori</i> , <i>Helicobacter pylori</i> -cagA, Epstein-Barr virus and human papillomavirus																		
	n (%)	HP-		HP+		CagA-		CagA+		EBV-		EBV+		HPV-		HPV+		P (95%CI)
		38 (13)	264 (87)	98 (23)	204 (77)	240 (80)	62 (20)	294 (97)	8 (3)	294 (97)	240 (80)	62 (20)	294 (97)	8 (3)	294 (97)			
Gender																		
Male	195 (65)	25 (66)	170 (64)	60 (61)	135 (66)	152 (63)	43 (69)	192 (65)	3 (37)	0.105 (0.75-1.36)								
Fem	107 (35)	13 (34)	94 (36)	38 (39)	69 (34)	88 (37)	19 (31)	102 (35)	5 (63)									
Age																		
≥ 55	201 (67)	24 (63)	177 (67)	65 (66)	136 (67)	157 (65)	44 (71)	201 (68)	0 (0)	0.000 (1.03-1.15)								
< 55	101 (33)	14 (37)	87 (33)	33 (34)	68 (33)	83 (35)	18 (29)	93 (32)	8 (100)									
Localization																		
Proximal	104 (34)	14 (36)	90 (34)	37 (38)	67 (33)	81 (34)	23 (37)	100 (34)	4 (50)	0.348 (0.47-7.92)								
Distal	198 (66)	25 (64)	173 (66)	61 (62)	137 (67)	159 (66)	39 (63)	194 (66)	4 (50)									
Subtype																		
Intestinal	166 (55)	14 (37)	152 (58)	48 (49)	118 (58)	127 (53)	39 (63)	164 (56)	2 (25)	0.084 (0.05-1.33)								
Diffuse	136 (45)	24 (63)	112 (42)	50 (51)	86 (42)	113 (47)	23 (37)	130 (44)	6 (75)									
TNM																		
T																		
T1-T2	70 (23)	10 (27)	60 (23)	27 (28)	43 (21)	56 (23)	14 (23)	65 (22)	5 (62)	0.008 (1.37-25.22)								
T3-T4	232 (77)	28 (73)	204 (77)	71 (72)	161 (79)	184 (77)	48 (77)	229 (78)	3 (38)									
N																		
N0	16 (5)	2 (5)	14 (5)	5 (5)	11 (5)	13 (5)	3 (5)	16 (5)	0 (0)	0.498 (0.92-0.97)								
N1-N3	286 (95)	36 (95)	250 (95)	93 (95)	193 (95)	227 (95)	59 (95)	278 (95)	8 (100)									
M																		
M0	141 (47)	18 (47)	123 (47)	48 (49)	93 (46)	121 (50)	20 (32)	137 (47)	4 (50)	0.849 (0.21-3.55)								
M1	161 (53)	20 (53)	141 (53)	50 (51)	111 (54)	119 (50)	42 (68)	157 (53)	4 (50)									
EBV																		
EBV+	62 (20)	7 (18)	55 (21)	9 (9)	53 (26)	53 (22)	9 (15)	53 (18)	2 (3)	0.751 (0.26-6.60)								
EBV-	240 (80)	31 (82)	209 (79)	89 (91)	151 (74)	119 (50)	42 (68)	157 (53)	4 (50)									
HPV																		
HPV+	8 (3)	0 (0)	8 (3)	1 (1)	7 (3)	6 (2)	2 (3)	7 (3)	2 (3)									
HPV-	294 (97)	38 (100)	256 (97)	97 (99)	197 (97)	234 (98)	60 (97)	294 (97)	60 (97)									

2.5. Selon le génotype

2.5.1. *H.pylori*

Pour le premier article le génotypage de *H. pylori* montre que les souches CagA positives, VacA S1m1, VacA s2m1, VacA s1m2 et VacA s2m2 ont été détectées dans 68.9%, 42.7%, 12.6%, 10.7% et 34% des cas respectivement.

Alors que dans le deuxième article, le gène CagA (*H.pylori*CagA +) a été amplifié dans 77% des échantillons de *H. pylori*. La fréquence relative des échantillons de *H. pylori* CagA+ ne différait pas de celle des échantillons de *H. pylori* CagA – selon le sexe, l'âge, le sous type ou le stade de la tumeur.

2.5.2. EBV

En ce qui concerne l'étude de **Alaoui Boukhris et al. (2021)**, les échantillons positifs à l'EBV ont été génotypés et 62.8% des cas étaient porteurs de la délétion LMP1, contre 12.8% de type sauvage.

Et pour l'étude de **De Souza et al. (2018)**, seulement 20% des tumeurs testées étaient positives pour l'infection à EBV (EBV+), et l'incidence du virus ne variait pas selon le sexe, l'âge, le sous types, le stade de la tumeur, l'envahissement des ganglions lymphatiques ou la présence de HPV. Il y avait une association significative entre EBV + et métastases à distance avec 68% des tumeurs métastasées étant EBV+.

2.5.3. HPV

Dans la population marocaine (article 1), le génotypage des échantillons positifs au HPV a révélé que 87.7% des cas présentaient des souches à faible risque, tandis que 12.3% présentaient de risques élevés qui correspondraient aux HPV à haut risque de type 53, 51, 45, 34 dont l'HPV 53 était le génotype le plus répandu.

Chez la population brésilienne (article 2), seulement 3% (8) des échantillons étaient positifs pour l'HPV (HPV+). Tous les cas de HPV + ont été enregistrés chez des patients jeunes (<55 ans) et la majorité (63%) étaient des femmes. L'analyse a identifié deux types de HPV à haut risque 16 (50%) et 18 (50%), mais sans expression des oncoprotéines E6 et E7.

Aucune association significative n'a été trouvée avec l'envahissement ganglionnaire ou les métastases à distance. Par contre une relation significative a été retrouvée avec le stade tumoral, le virus étant significativement plus fréquent dans les tumeurs moins agressives et 62% des échantillons HPV+ étant classés en T1 et T2.

2.6. Corrélation entre l'infection et les groupes étudiés

Dans la population marocaine, le statut infectieux a été corrélé aux groupes pathologiques de cette série et les résultats montrent une association significative entre *H. pylori*, les infections à EBV et le CG séparément. En fait, 93,4% et 43,4% des cas CG étaient liés à une infection à *H. pylori* à l'EBV respectivement, alors qu'aucune association n'a été obtenue avec l'infection par le HPV.

Les résultats obtenus montrent qu'un tiers (31.6%) des cas de CG sont associés à la co-infection *H. pylori* /EBV, alors que 34.2% des cas de l'ulcère duodéal étaient significativement associés à une infection unique à *H. pylori* et que 33% des cas de lésions Pk n'ont montré aucune amplification de l'un de ces microorganismes (**Tableau 5**).

Tableau 5 : Co-infection *H. pylori*, EBV et HPV corrélée aux groupes étudiés (Alaoui Boukhris et al., 2021).

	GC n(%)	Pk lesions n(%)	Duodenal Ulcer n(%)	p-value
Single infection				0.0000
<i>H. pylori</i>	23/76(30.3)	34/124(27.4)	27/79(34.2)	
<i>HPV</i>	0/76(0)	19/124(15.3)	10/79(12.7)	
<i>EBV</i>	1/76(1.3)	11/124(8.9)	8/79(10.1)	
Co-infection				
<i>H. pylori - EBV- HPV</i>	8/76(10.5)	2/124(1.6)	2/79(2.5)	
<i>H. pylori - EBV</i>	24/76(31.6)	7/124(5.6)	8/79(10.1)	
<i>H. pylori - HPV</i>	16/76(21.1)	6/124(4.8)	3/79(3.8)	
<i>EBV - HPV</i>	0/76(0)	4/124(3.2)	3/79(3.8)	
No infection	4/76(5.3)	41/124(33.1)	18/79(22.8)	
EBV: Epstein-Barr virus; GC: gastric cancer; HPV: Human Papillomavirus; pk lesions: precancerous lesions				

De Souza et ces collaborateurs en **2018**, ont montré que la majorité 89% (55) des cas EBV + et tous les cas HPV + étaient co-infectés par *H. pylori*. De plus 96% (53) des tumeurs co-infectés par *H. pylori* et EBV étaient des souches avaient donc six fois plus de chance d’avoir une souche plus agressive.

3. Discussion

Le cancer de l'estomac constitue un problème de santé publique, il peut être lié à plusieurs facteurs dont l'âge, le sexe, la consommation de tabac, l'obésité [(Yusefi et al., 2018) ; (Rastaghi et al., 2019)]. Les infections microbiennes telles que *H. pylori* et certains virus dont EBV et HPV aussi considérés parmi les facteurs importants de CG (Yuan et al., 2013).

Chez la population marocaine, l'âge moyen était 52 ans. Une fréquence similaire à celle-ci a été trouvée dans l'étude de Togo et al (2011) où l'âge moyen était 51.8. Et pour la population brésilienne l'âge moyen était 62 ans. D'après Crew et Neugut (2006), le CG augmente progressivement avec l'âge, avec un pic d'incidence entre 50 et 70 ans.

Concernant l'étude de Alaoui Boukhris et al (2021) et l'étude de De Souza et al (2018), les résultats sont presque similaires avec une prédominance masculine, ce qui est en accord avec la littérature [(Karayuba et al., 1993) ; (Bagny et al., 2015) ; (Rawla et Barsouk, 2018) ; (Behar et al., 2020)].

Dans l'étude de De Souza et al (2018) faite en Brésil. *H. pylori* était présente dans les échantillons tumoraux avec un pourcentage élevé où 87% (264) des patients étaient infectés par la bactérie. Pour l'étude de Alaoui Boukhris et al (2021) faite au Maroc, le taux d'infection à *H. pylori* était de 57.3%, Conteduca et al. (2012) ont constaté que l'infection à *H. pylori* a été établie comme un facteur de risque majeur de CG.

L'EBV était présent dans environ 20% (62) des échantillons chez la population brésilienne. Et pour la population marocaine, Alaoui Boukhris et al (2021) ont rapporté que le taux d'infection par l'EBV était de 28%. Selon une étude qui a été réalisée précédemment par la même équipe en 2018, ils ont trouvé que 10% des cancers gastriques sont associés à l'EBV. Selon Tavakoli et al., (2020), l'infection à EBV est associée à une augmentation de plus de 18 fois du risque de CG. Dans l'étude de De Souza et al (2018), L'EBV était plus fréquent chez les hommes et chez les patients âgés (> 55 ans) ce qui est en accord avec l'étude de Nogueira et al (2017) qui ont constaté que l'EBV était significativement plus répandu chez les hommes et qu'il était associé à l'âge.

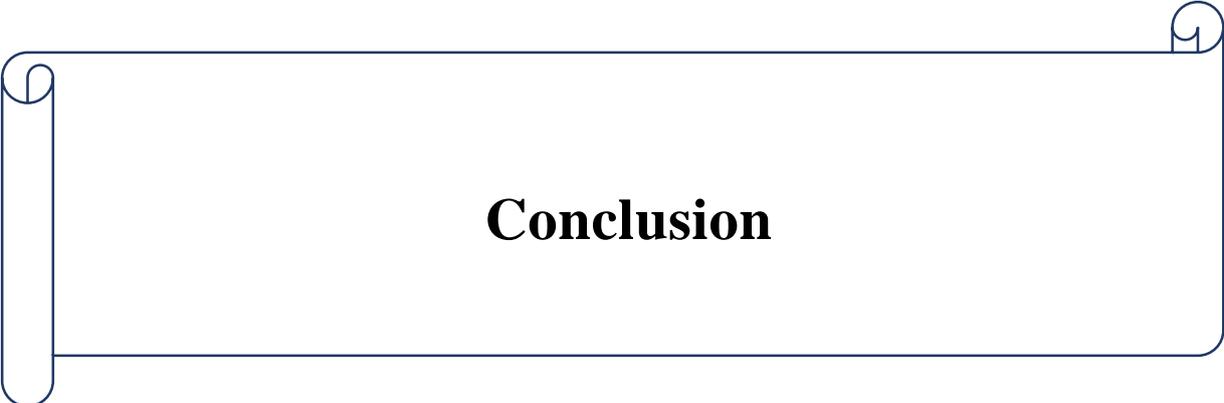
Dans l'étude de Alaoui Boukhris et al (2021), le taux d'infection par le HPV était 26.2%. De Souza et ces collaborateurs ont révélé que seuls 3% des échantillons de tumeurs gastriques analysés étaient infectés par HPV, chez des patients jeunes (< 55 ans).

Fakhraei et al (2016) ont enregistré une fréquence similaire, où 5% des échantillons d'adénocarcinome gastrique chez des patients du nord de l'Iran ont été HPV+.

Dans l'étude de **De Souza et al (2018)**, Le HPV16 et le HPV18 étaient prédominant ce qui est en accord avec la littérature (**Ma et al (2007)**), alors que chez la population marocaine le HPV53 était le génotype le plus répandu et aucun prélèvement n'a révélé la présence de HPV16 et HPV18. Il est a signalé que malgré la prédominance de l'HPV 16 et 18 dans les plusieurs types de CG (**Bucchi et al., 2016**), une hétérogénéité géographique de la prévalence de l'infection à HPV a été enregistré dans différentes études (**Bennani et al., 2011**).

Dans l'étude de **Alaoui Boukhris et al (2021)**. La co-infecoin à *H. pylori* - EBV a été corrélée aux groupes étudiés, ces corrélations montrent que la plupart des cas de CG sont associés à la co-infection à *H. pylori* -EBV (31.6%) par rapport aux groupes témoins (10.1%). L'infection unique à *H. pylori* et la co-infection à *H. pylori* -HPV sont responsables respectivement de 30.3% et 21.1% des cas de CG. Ces associations significatives confirment que les co-infections à *H. pylori* -EBV sont des facteurs de risque de développement de CG et que le HPV peut être un cofacteur du développement de CG. De plus, il est intéressant de souligner qu'aucun cas de CG n'a été lié à la co-infection HPV-EBV.

De Souza et al (2018), ont constaté que la co-infectoin EBV *H. pylori*-CagA+ favorise la malignité tissulaire, et un taux plus élevé de cette coinfection est observé chez les patients présentant des tumeurs plus agressives, ce qui renforce le rôle de cette interaction dans le développement et/ ou la progression de l'adénocarcinome gastrique chez les patients analysés ce qui est en accord avec plusieurs études dont celle de **Minoura et al. (2006)** qui ont conclu que la présence de *H. pylori* favorise la réactivation du virus à partir de son état latent dans les cellules épithéliales gastrique. De même **Cárdenas-Mondragó et al (2015)** ont découvert que l'EBV agit comme un cofacteur dans le déclenchement de l'inflammation gastrique avec *H. pylori*. Une autre étude sur la co-infectoin suggère que l'EBV avec *H. pylori* induit des réponses inflammatoires sévères chez l'individu et par conséquent augmente le risque de développer un CG (**Singh et Jha, 2017**).



Conclusion

Conclusion

Malgré une baisse de l'incidence et de la mortalité au cours des dernières décennies, le cancer de l'estomac est l'un des tumeurs les plus pernicieuses qui nuisent gravement à la santé humaine dans le monde. Selon les estimations de GLOBOCAN 2020, le cancer de l'estomac a causé environ 800000 décès (représentant 7.7% de tous les décès par cancer) et se classe au quatrième rang des causes de décès par cancer chez les deux sexes combinés [(Ilic et Ilic, 2022) ; (Hu et al., 2022)].

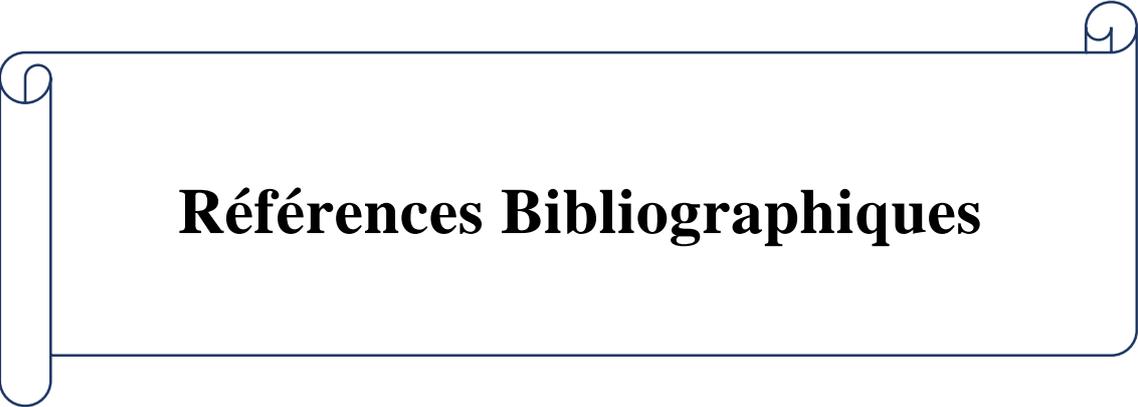
Plusieurs facteurs de risque ont été notés comme ayant un impact significatif sur le risque accru de développer un CG (Machlowska et al., 2020), dont les facteurs microbiens où une fraction importante des CG a été liée à diverses infections pathogènes bactériennes et virales (Firoz et al., 2022) , d'où l'importance de chercher des stratégies à travers le monde pour prévenir la progression du CG.

Les facteurs de risques bactériens reconnus du CG sont une infection à *H. pylori* qui est le principal agent cancérigène car cette bactérie a une capacité complexe à intégrer avec son génome dans le génome de l'hôte humain [(Krejs, 2010) ; (Lee et Derakhshan, 2013)].

Des études épidémiologiques comparant les cancers gastriques positifs et négatifs à l'EBV sont justifiées pour étudier le rôle de l'EBV dans le carcinogénèse gastrique (Murphy et al., 2009). La plupart de CG positifs pour l'EBV étaient caractérisés par une forte implication du compartiment lymphoïde (Galetsky et al., 1997). Et que l'infection par le HPV pourrait être l'un des facteurs de risques infectieux (Zeng et al., 2016).

A la fin de cette étude, il a été constaté que chez la population marocaine *H. pylori* a été présente dans 57.3%, EBV 28% et pour l'HPV 26.2%. Alors que dans la population brésilienne l'infection par *H. pylori* a été détectée dans 87%, EBV dans 20% et HPV dans 3%. Et que l'interaction entre l'EBV et *H. pylori* dans la muqueuse de l'estomac de l'hôte peut avoir des effets synergiques dans le développement de CG. Tandis qu'aucun cas de CG n'a été lié à la co-infection HPV-EBV.

Comme perspective de ce travail et pour avoir plus de détails et éclaircir cette recherche, il serait intéressant d'étudier la présence de ces microorganismes dans la population algérienne et plus précisément dans la ville de Tlemcen et leurs relations avec le développement de CG.

A decorative border resembling a scroll, with a vertical strip on the left and a horizontal strip at the top, both ending in small circular curls.

Références Bibliographiques

1. **ALAOUI BOUKHRIS, S., EL KHADIR, M., BENJAH, D.A., ELRHAZI, K., IBRAHIMI,S.A., EL ABKANI, M., CHBANI, L., NEJJARI, C., MAHMOUD, M., BENNANI, B.**(2018). Infection à l'Epstein -Barr virus et cancer gastrique : quelle association.Revue d'épidémiologie et de santé publique, Vol.66(3), pp.s166-s167.
2. **ALAOUI BOUKHRIS , S., EL KHADIR , M., KARIM , S., SOUHO , T., BENAHAH , D.A., IBRAHIMI , S.A., CHBANI , L., EL ABKARI , M., BENNANI , B .**.(2021).Gastric cancer and associated pathogens : is there any association in Moroccan region ?.
3. **ALLEM, R.** (2014). Epidemiology of digestive cancers in the region of Chlef (Algeria).African journal of cancer,vol.6,pp.22-26.
4. **AMIEVA, M., PEEK JR, R.M.** (2016). pathobiology of *Helicobacter pylori* – infuced gastric cancer.Gastroenterology,vol.150(1),pp.64-78.
5. **ASSUMPCÃO , P.P., BARRA , W.F., ISHAK , G., COELHO , L.G.V., COIMBRA , F.J.F., FREITAS , H.C., DIAS – NETO , E., CAMARGO , M.C., SZKLO , M .** (2020). The doffuse – type gastric cancer epidemiology enigma .BMC Gastroenterology,vol.20(223), pp.1-7.
6. **AYEE, R., OFOURI, M.E.O., WRIGHT, E., QUAYE, O.**(2020).Epstein Barr Virus Associated Lymphomas and Epithelia Cancers in Humans .Journal of cancer,vol.11(7),pp.1737-1750.
7. **BAE, J.M.**(2021). Human papillomavirus infections and gastric cancer risk: A meta–epidemiological review.World journal of virology,vol.10(5), pp 209-216.
8. **BAJ , J., KORONA – GLOWNIAK , I., FORMA , A., MAANI , A., SITARZ , E., RAHNAMA – HEZAVAH , M., RADZIKOWSKA , E., PORTINCASA ,P .**(2020). Mechanisms of the epithelial – mesenchymal transition and tumor microenvironment in *Helicobacter pylori*- induced gastric cancer.Cells,vol.9,pp.1055.
9. **BARAQUIN , A., MARTY – QUINTERNET , S., SELMANI , Z., LEPILLER , Q., PRÉTET , J.L .**.(2021).Des avancées dans la prévention des papillomavirus humains.Actualités pharmaceutiques,vol.60(608),pp.13-15.
10. **BASS, A.J., THORSSON, V., SHMULEVICH, I., REYNOLDS, S.M., MILLER, M., BERNARD, B., et al.**(2014). Caractérisation moléculaire complète de l'adénocarcinome gastrique. La Nature,vol.513(7517),pp.202-209.
11. **BEHAR, D., BOUBLENZA, L., CHABNI, N., HASSAINE, H., DAHMANI, B., MASDOUA, N., NAHET, A., MEGUENNI, K.** (2020). Retrospective epidemiological study

on stomach cancer in a region of western Algeria: about 394 cases between 2011 and 2015. *Journal of gastrointestinal cancers*, vol.52, pp.706-710.

12. **BORZ, C.M., HUTT –FLETCHER.** (2002). Alternante replication in B cells and epithelial cells switches tropism of Epstein – Barr virus. *Nature medicine*, vol.8, pp, 594-599.

13. **BOULET, G., HORVATH, C., BROECK, D.V., SAHEBALI, S., BOGERS, J.**(2007). Human papillomavirus: E6 and E7 oncogenes. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, vol.39(11), pp.2006-2011.

14. **BRAATEN, K.P., LAUFER, M.R.** (2008). Human papillomavirus (HPV), HPV - Related Disease and the HPV vaccine. *Obstetrics and gynecology*, vol.1(1), pp.32-51.

15. **BRAVO, I.G., FÉLEZ-SÀNCHEZ, M.**(2015). Papillomavirus : Viral evolution, cancer and evolutionary medicine. *Evolution, medicine and public health*, vol.2015(1), pp.32-51.

16. **BRISSOT, E., ALSULIMAN, T., GRUSON, B., HERMET, E., TIREFORT, Y., YACOUB-AGHA, I., ALAIN, S.**(2017). Conduite à tenir devant une réactivation EBV et un syndrome lymphoprolifératif à EBV, une réactivation ou infection à CMV et à HHV-6 après allogreffe de cellules souches hématopoïétique : recommandations de la SFGM-TC (mises à jour). *Bulletin du Cancer*, vol.104(12), pp.S181-S187.

17. **BURLEY, M., ROBERTS, S., PARISH, J.L.**(2020). Epigenetic regulation of human papillomavirus transcription in the productive virus life cycle. *Seminars in immunopathology*, vol.42, pp.159-171.

18. **CAMARGO, M.C., KIM, W.H., CHIARAVALLI, A.M., KIM, K.M., CORVALAN, A.H., et al.**(2014). Improved survival of gastric cancer with tumor Epstein – Barr virus positivity: an international pooled analysis. *Stomach*, vol.63, pp.236-243.

19. **CANEDO, P., MACHADO, J.C.**(2007). Prédilection génétique au cancer gastrique. *Acta endoscopique*, vol.37, pp.239-247.

20. **CARBONE, A., GIOGHINI, A., DATTI, G.**(2008). EBV-Associated Lymphoproliferative disorders; classification and treatment. *The oncologist*, vol.13, pp 577-585.

21. **CARCOPINO, X., HENRY, M., OLIVE, D., BOUBLI, L., TAMALET, C.**(2011). Détection et quantification des infections génitales à papillomavirus humains : conséquences virologiques, épidémiologiques et cliniques. *Médecine et maladies infectieuses*, vol.41, pp.68-79.

22. **CARCOPINO, X., BOUBLI, L.**(2009). Le dépistage primaire par le test HPV : résultats des grandes études randomisées. *La lettre de gynécologue*, vol.343, pp.14-19.

23. CATALNO , V., LABIANCA , R., BERETTA , G.D., GATTA , G., BRAUD , F.D., VAN CUTSEM ,E.(2009).Gastriccancer.Critical reviews in oncology/hematology,vol.71(2),pp.127-164.
24. CHEN , X.Z., CHEN , H., CASTRO , F.A., HU , J.K., BRENNER , H .(2015).Epstein–Barrvirusinfection and gastric cancer.Medecine,vol.94(20),pp.e792.
25. COLLURA, A., LEFEVRE, J.H., SVRCEK, M., TOUGERON, D., ZAANAN, A., DUVAL, A.(2019). Instabilité des microsatellites et cancer de l’instabilité du génome à la médecine personnalisé. Médecine/sciences,vol.35,pp.535-543.
26. COMPARE, D., ROCCO, A., NARDONE, G.(2010).Risk factors in gastric cancer.Europeen review for medical and pharmacological sciences,vol.14,pp.302-308.
27. CONTEDEUCA, V., SANSONNO , D., LAULETTA , G., SABINO , R., INGRAVALLO , G., DAMMACO,F .(2012). *H. pylori* infection and gastric cancer : state of the art.Internatoinal journal of oncology,vol.42(1),pp.1019-6439.
28. CORREA , P . (2013).Gastric cancer.Gastroenterologyclinicl,vol.42(2),pp.211-217.
29. CREW , D.K., NEUGUT , I.A .(2006). Epidemiology of gastric cancer.World journal of gastroenterology,vol.12(3),pp.354-362.
30. CULP, T.D., BUDGEON, L.R., CHRISTENSEN, N.D.(2006).Human papillomavirus bind a basal extracellular matrix component secreted by keratinocytes wich is distinct from a membrane–associated receptor.Virology,vol.347(1),pp.147-159.
31. DENIS, F., HANZ, S., ALAIN, S.(2008).Clairance, persistance et récidence de l’infection à papillomavirus. Gynécologie Obstétrique & Fertilité,vol.36(4),pp 430-440.
32. DEPII, S., MORALES, O., AURIAULT, C.(2004).Maladie de Hodgkin et virus d’Epstein–Barr : physiologie et perspectives thérapeutiques.Annales de biologie clinique,vol.62(6),pp.639-648.
33. DE SOUSA , H.ML., RIBEIRO , J.P.C., TIMÓTEO , M.B .(2021). Epstein – Barr – virus –associated gastric cancer : old entity with new relevance.New trends,vol.45.
34. DE SOUZA , C.R.T., ALMEIDA , M.C.A., KHAYAT , A.S., SILVA , E.L.D., SOARES , P.C., CHAVES , L.C., BURBANO , R.M.R .(2018). Association between *Helicobacter pylori* , Epstein – Barr virus , Human papillomavirus and gastric adenocarcinomas.Wourld journal of gastroenterology,vol.24(43),pp.4928-4938 .
35. DOORBAR, J.(2007).Papillomavirus life cycle organization and biomarker.Disease markers,vol.23(4),pp.297-313.
36. DOORBAR, J.(2006).Molecular biology of human papillomavirus infection and cervical cancer.Clinical science,vol.110(5),pp.525-541.

37. **DOORBAR, J.**(2005).The papillomavirus life cycle.Journal of clinical virology,vol.32,pp.7-15.
38. **DOUVIER, S., DALAC, S.**(2004). Infections à papillomavirus. EMC- Maladies infectieuses,vol.1(4),pp.235-261.
39. **DREYER, C., AFCHAIN, P., TROUILLOUD, I., ANDRÉ, T.** (2016) . Nouvelles classification moléculaire du cancer colorectal , du cancer du pancréas et du cancer de l'estomac : vers u' traitement à la carte ? . Bulletin du cancer – ELSEVIER ,vol.103(7-8),pp.643-650.
40. **EGWA, K.**(2003).Do human papillomavirus target epidermal stem cells?Dermatology,vol.207,pp.251-254.
41. **ELAGAN, S.K., ALMALKI, S.J., ALHARTHI, M.R., MOHAMED, M.S., ELBADAWY, M.F.** (2021).Role of bacteria in the incidence of common GIT cancers : The dialectical role of integrated bacterial DNA in human carcinogenesis.Infection and drug resistance,vol.14,pp.2003-2014.
42. **FAKHRAEI, F., HAGJSHENAS, M.R., HOSSEINI, V., RAFIEI, A., NAGHSHVAR, F., ALIADEH – NAVAEI, R.** (2016). Detection of human papillomavirus DNA in gastric carcinoma specimens in a high – risk region of Iran.Biomedical rapports,vol.5(3),pp.371-375.
43. **FATTAHI, S., KOSARI –MONFARED, M., GHADAMI, E., GOLPOUR, M., KHODADADI, P., GHASEMIYAN, M.** (2018) . Infection – associated epigenetic alterations in gastric cancer : new insight in cancer therapy . Journal of cellular physiology,vol.2018,pp.1-10 .
44. **FAULKNER, G.C., KRAJEWSKI, A.S., CRAWFORD, D.H.** (2000).The ins and outs of EBV infection.Trends in microbiology,vol.127,pp.2893-2917 .
45. **FERLAY, J., COLOMBET, M., SOERJOMATARAM, I., PARKIN, D.M., PIÑEROS, M., ZNAOR, A., BRAY, F.** (2021) . Cancer statistics for the year 2020 : An overview.Internatoinal journal of cancer,vol.149(4),pp.778-789.
46. **FIROZ, A., ALI, H.M., REHMAN, S., RATHER, I.A.** (2022) .Gastric cancer and viruses : a fine line between friend or foe.Vaccines,vol.10(4),pp.600.
47. **FORMAN, D.** (1996). *Helicobacter pylori* and gastric ccancer.Scandinavian journal lf gastroenterology,vol.31,pp.48-51.
48. **FOUGERE, E.**(2019). Ulcère gastro-duodéal à *Helicobacter pyroli*.Actualités pharmaceutiques,vol.58(584), pp.14-17.

49. **FRANK, H., NETTER, M.D.**(2011).Atlas of human anatomy.Wb saunders, international.
50. **GALETSKY , S.A., TSVETNOV , V.V., LAND , C.E., AFANASIEVA , T.A., PETROVICHEV , N.N., GURTSEVITCH , V.E., TOKUNAGA , M .**(1997). Epstein-Barr virus associated gastric cancer in Russia.International journal of cancer,vol.73(6),pp.786-789.
51. **GRAHAM,S.V.**(2017).The human papillomavirus replication cycle, and its links to cancer progression: a comprehensive review.Clinical science,vol.131(17),pp.2201-2221.
52. **GRAHAM , D.Y .**(2015) . *Helicobacter pylori* update : gastric cancer , reliable therapy , and possible benefits.Gastroenterology,vol.148(4),pp.719-731.
53. **GRATAMA, J.W., OOSTERVEER, M.A., ZWAAN, F.E., LEPOUTRE, J., KLEIN, G., EMBERG, I.**(1988).Eradication of Epstein -Barr virus by allogeneic bone marrow transplantation: implications for sites of viral latency.Medical sciences,vol.85(22),pp.8693-8696.
54. **HAMMERSCHMIDT, W., SUGDEN, B.**(1988). Identification and characterization of orilyt, a lytic origin of DNA replication of Epstein – Barr virus.Cell,vol.55(3),pp.427-433.
55. **HU , Y.Y., GONG , C., LI , Z., LIU , J., CHEN , Y., HUANG , Y., LUO , Q., WANG , S., HOU , Y., YANG , C., XIAO , Y .**(2022) .Demethylase AIKBH5 suppressess invasion of gastric cancer via PKMYT1 m6A modification.Molecular cancer,vol.21(34),pp.2-15.
56. **ILIC , M., ILIC , I .**(2022). Epidemiology of stomach cancer.World journal of gastroenterology,vol.28(12),pp.1187-1203.
57. **JOLISSAINT , L., DE PAUW , A., BUECHER , B .**(2011) . Les formes héréditaires et familiales des cancrs de l’estomac. Cancéro dig,vol.3(2),pp.102-107.
58. **KARAYUBA , R., ARMSTRONG , O., BIGIRIMANA , V., NDARUGIRIRE , F., NGENDA HAYO , L., MARERWA , G., KABURA , L., NIMPQGARITSE , C., HABONIMANA , E .**(1993).Le traitement chirurgical des cancers gastriques au CHU de KAMENGE (BUJUMBURA) . Médecine d’Afrique noire,vol.40(10),pp.605-608 .
59. **KARIMI , P., ISLAMI ,F., ANANDASABAPATHIE , S., FREEDMAN , N.D., KAMANGAR , F .**(2014).Cancer gastrique : épidémiologie descriptive , factures de risques , dépistage et prévention.Cancer epidemiology , biomarkers and prevention,vol.23(5),pp.700-713.
60. **KERROUCHA, R., HERVIEU, V., CHAMBONNIERE, M.L., LECHEVALLIER, F.M., PONCET, G., BOULEZ, J., TANIÈRE, P., SCOAZEC, J.Y.**(2004).Adénocarcinomes de l’estomac et de l’œsophage distal : incidence et

caractéristiques phénotypiques des cas associés au virus Epstein -Barr (EBV) en région lyonnaise. *Annales de pathologie*, vol.24(3), pp.228-235.

61. **KHABA, M.C., RAMDIAL, P.K., PILLAY, B., STEYN, A.J., NARGAN, K.**(2016). Epstein -Barr virus -Associated Myoid Tumors in Human Immunodeficiency Virus -Infected Patients. *Journal of AIDS & Clinical Research*, vol.7(10), pp.7-10.
62. **KIAS, F., MOUFFOK, F., TALEB, F., TOUCHENE, B., GEUCHI, Z., BOUHADEL, A., BERRAH, H.** (2008). *Helicobacter pylori* :seroprevalence des facteurs de virulence CagA et VacA et diversité des souches en Algérie. *Archives de l'institut Pasteur d'Algérie*, pp.115-117.
63. **KREJS , G.J** .(2010).Gastric cancer : epidemiology and risk factors.*Digestive diseases*, vol.28, pp.4-5.
64. **LAHMIDANI , N., AQODAD , N., EL YOUSFI , M., EL ABKARI , M., IBRAHIMI , A., BENAJAH , D** . (2013) . Performances diagnostiques du test rapide à l'uréase dans la détection de l'infection à *Helicobacter pylori* en période hémorragique . *Acta endoscopica*, vol.43, pp.14-18 .
65. **LARRAT , S** .(2010). Inhibition du cycle lytique du virus Epstein -Barr par ARN interférence.Thèse de doctorat, Université de Grenoble, France.
66. **LAUNAY , O** . (2008) .Prix Nobel de médecine 2008 (Harald zur Hausen) : papillomavirus et cancer du col de l'utérus.*Med Sci*, vol.24(11), pp.981-982.
67. **LEBOSSÉ , F., ZOULIM , F** .(2021). Vaccination contre le virus de l'hépatite B et prévention du cancer du foie.*Bulletin du cancer*, vol.108(1), pp90-101.
68. **LEE , Y.Y., DERAKHSHAN , M.H** . (2013).Environmental and lifestyle risk factors of gastric cancer.*Archives of Iranian medicine*, vol.16(6), pp.358-365.
69. **LOCHHEAD , P., EL-OMAR , M.E** .(2008).Gastric cancer.*British medical bulletin*, vol.85(1), pp.87-100.
70. **MA ,T.Y., LIU , W.K., CHU , Y.L., JIANG , X.Y., AN , Y., ZHANG , M.P., ZHENG , J.W** .(2007). Detection of human papillomavirus type 16 DNA in formalin – fixed , paraffin- embedded tissue specimens of gastric carcinoma.*European journal of gastroenterology and hepatology*, vol.19(12), pp.1090-1096 .
71. **MACHLOWSKA ,J., BAJ , J., SITARZ , M., MACIEJEWSKI , R SITARZ , R** .(2020).Gastric Cancer : epidemiology , risk factors , classification , genomic characteristics and treatment strategies.*International journal of molecular sciences*, vol.21(11), pp.4012.
72. **MACSWEEN, K.F., CRAWFORD, D.H.**(2003). Epstein -Barr virus – recent advances.*The Lancet Infectious Diseases*, vol.3(3), pp.131-140.

73. **MARÉCHAL , V., FRÉDÉRIQUE , Q .** (2013) . Virus et cancer humain : des virus modèles aux nouvelles étiologies virus et cancer humain : des modèles aux nouvelles étiologies virale . Revue francophone des laboratoires – Elsevier , vol 13(456),pp.37-46 .
74. **MARÉCHAL, V., PIOLOT, T.**(2001).Le virus Epstein -Barr : structure et cycle biologique.Revue Française des laboratoires,vol.2001(337),pp.25-31.
75. **MARIAGGI, A.A., DESCAMPS, D., CHARPENTIER, C.**(2017). Diversité génétique des papillomavirus humains.Journal des anti-infectieux,vol.19(3-4),pp.125-133.
76. **McPHILLIPS, M.G., OLIVERIA, J.G., SPINDLER, J.E., MITRA, R., McBRIDE, A.A.**(2006).Brd4 is required for e2-mediated transcriptional activation but not genome partitioning of all papillomaviruses.Journal of virology,vol.80(19),9530-9543.
77. **MELLOUKI, I., LAAZAR, N., BENYACHOU, B., AQODAD, N., IBRAHIMI, A.** (2014). Épidémiologie du cancer gastrique : expérience d'un centre hospitalier marocain.Pan African Medical Journal,vol.17(1),pp.1937-8688.
78. **MEYOHAS, M.C., MARÉCHAL, V., DESIRE, N., BOUILLIE, J., FROTTIER, J ., NICOLAS, J.C.**(1996).Study of mother-to-child Epstein -Barr virus transmission by means of nested PCRs.Journal of virology,vol.70(10), pp 6816-6819.
79. **MIRZAEI , H., GOUDARZI , H., ESLAMI , G., FAGHIHLOO , E .**(2017).Role of viruses in gastrointestinal cancer .Journal of cellular physiology,vol.233(5),pp.4000-4014.
80. **MLADENOVA, L., DURAZZO, M.**(2018). Transmission of *Helicobacter pylori*. Minerva Gastroenterologica e Dietologica,vol.64(3),pp.251-254.
81. **MOUGIN, C., BOURGAULT- VILLADA, I., COURSAGET, P.**(2009).Vaccination anti-HPV pour la prévention du cancer du col de l'utérus.La presse médicale,vol.38(12),pp.1750-1768.
82. **MOUGIN, C., NICOLIER, M., DECRION – BARTHOD, A.Z.**(2008).HPV et cancers : mécanisme de l'oncogenèse.Revue Francophone des laboratoires,vol.2008(405), pp.35-42.
83. **MONSONEGO, J.**(2007). Prévention du cancer du col utérin : vaccination HPV prophylactique, connaissances actuelles, modalités pratiques et nouveaux enjeux.La presse Médicale,vol.36(4),pp.640-666.
84. **MSIKA , S., KIANMANESH , R .**(1999).Le traitement du cancer gastrique.Chirurgie,vol.124(5),pp.560-567.
85. **MULLEN, M.M., HAAN, K.M., LONGNECKER, R., JARDETZKY, T.S.**(2002). Structure of the Epstein – Barr virus gp42 protein bound to the MHC class IIreceptor HLA-DR1.Molecular cell,vol.9(2),pp.375-385.

86. **MÜNGER , K., SCHEFFNER , M., HUIBREGSTE , J.M., HOWLEY , P.M .** (1992). Interaction of HPV E6 and E7 oncoproteins with tumor suppressor gene products.Cancer sur-veys,vol.12,pp.197-217 .
87. **MÜNGER , K., WERNESS , B.A., DYSON , N., PHELPS , W.C., HARLOW , E., HOWLEY , P.M .**(1989).Complex formation of human papillomavirus E7 protein with the retinoblastoma tumor suppressor gene product.The EMBO journal,vol.8(13),pp 4099-4105.
88. **MÜNZ, C.**(2019).Latency and lytic replication in Epstein – Barr virus – associated oncogenesis.Nature Reviews Microbiology,vol.17,pp.691-700.
89. **MURPHY , G., PFEIFFER , R., CAMARGO , M.C., RABKIN , C.S .**(2009). Meta-analysis shows that prevalence of Epstein -Barr virus – positive gastric cancer differs based on sex and anatomic location.Gastroenterology,vol.137(3),pp.824-833.
90. **NASSEM , M., BARZI , A., BREZDEN – MASLEY , C., PUCCINI , A., BERGER , M.D., TOKUNAGA , R., BATTAGLIN , F., SONI , S., MCSKANE , M., ZHANG , W., LENZ , H.F .**(2018). Outlooks on Epstein – Barr virus associated gastric cancer.Cancer treatment reviews,vol.66,pp.15-22.
91. **NIEDERMAN, J.C., MILLER, G., PEARSON, H.A., PAGANO, J.S., DOWALIBY, J.M.**(1976). Infectious Mononucleosis – Epstein – Barr virus Shedding in Saliva and the Oropharynx. The New England Journal of Medicine,vol.294(25),pp.1355-1359.
92. **NOGUEIRA , C., MOTA , M., GRADIZ , R., CIPRIANO , M.A., CAMELO , F., CRUZ , H., ALARCÃO , A., SOUSA , F.C.E., OLIVEIRA , F., MARTINHO , F., PEREIRA , J.M., FIGUEIREDO , P., LEITÃO , M .**(2017) . Prevalence and characteristics of Epstein – Barr virus associated gastric carcinomas in Portugal.Infectious agents and cancer,vol.12(41),pp.2-8 .
93. **ODUMADEE, O.A., HLGQUKST, K.A., BALFOUR, H.H.**(2011).Progress and Problems in Understanding and Managing Primary Epstein – Barr Virus Infections.Clinical Microbiology Reviews,vol.24(1),pp.193-209.
94. **OK, C.Y., LI, L., YOUNG, KH.**(2015).EBV – driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management.Experimental & molecular medicine,vol.47,pp.132.
95. **PERSSON, M., BRISMAR WENDEL, S., LJUNGBLAD, L., JOHANSSON, B., WEIDERPASS, E., ANDERSON, S.**(2012).High – risk human papillomavirus E6/E7 mRNA and L1 DNA as markers of residual / recurrent cervical intraepithelial neoplasia.Oncology Reports,vol.28,pp.346-352.

96. **PASDELOUP , D .**(2004) . Activation of EBV methylated genome by lytic protein z.virologie,vol.8(6),pp.459-460 .
97. **RAJENDRA , K., SHARMA , P .**(2022).Viral pathogens in oesophageal and gastric cancer.pathogens,vol.11(4),pp.476.
98. **RASTAGHI , S., JAFARI – KOSHKI , T., MAHAKI , B., BASHIRI , Y., MEHRABANI , K., SOLEIMANI , A .**(2019) . Trends and risk factors of gastric cancer in Iran (2005-2010). International journal of preventive medicine,vol10(1),pp.79.
99. **RAWLA , p., BARSOUK , A .** (2018) . Epidemiology of gastric cancer : global trends , risk factors and and prevention.Przegląd gastroenterologiczny,vol.14(1),pp.26-38 .
100. **RAZAFIMAHEFA, S.H., RABENJANAHARY, T.H., RAKOTOARIVELO, R.A., RAKOTOZAFINDRABE, R.A.L., ZERBIB, Z., RAMANAMPAMONJY, R.M., RAJAONA, R.H.**(2012). Infection à *Helicobacter pylori* : revue de la littérature et réalités à Madagascar.La Revue Médicale de Madagascar,vol.2(2),pp.125-131.
101. **SCANLON, VC., SANDERS, T.**(2007). Essentials of Anatomy and Physiology.Davis Company, New-York .
102. **SCHMITT, A., ROCHAT, A., ZELTNER, R., BORENSTEIN, L., BARRANDON, Y., WETTSTEIN, T.**(1996).The primary target cells of the high – risk cottontail rabbit papillomavirus colocalize with hair follicle stem cells. Journal of virology,vol.70(3),pp.1912-1922.
103. **SEGONDY, M.**(2019).Sérodiagnostic des infections à virus Epstein -Barr er difficultés d’interprétation.Revue Francophone des laboratoires,vol.2019(510),pp.36-43.
104. **SEGONDY, M.**(2008).Classification des papillomavirus (HPV).Revue Francophone des laboratoires,vol.2008(405),pp.23-25.
105. **SELINKA, H.C., GIROGLOU, T., SAPP.**(2002). Analysis of the Infectious Entry Pathway of Human Papillomavirus Type 33 Pseudovirions.Virology,vol.299(2),pp.279-287.
106. **SENDAGORTA – CUDÓS, E., BURGOS – CIBRIÀN, J., RODRÍGUEZ – IGLESIAS, M.**(2019).Genital infections due to the human papillomavirus.Enfermddades infecciosas y microbiologia clinica,vol.37(5),pp.324-334.
107. **SEZEUR, A., SCHIELKE, A., LARUE, L., FIÉJOU, J.F.**(2006).Cancer gastrique héréditaire diffus.Gastroentérologie clinique et biologique,vol.30(1),pp. 1205-1213.
108. **SHIN , A., KIM, J., PARK, S .**(2011).Gastric cancer epidemiology in Korea.Journal of gastric cancer,vol.11(3),pp.135-140.

- 109. SHINOZAKI – USHIKU , A., KUNITA , A., FUKAYAMA , M .(2015).** Update on Epstein – Barr virus and gastric cancer (Review). International journal of oncology,vol.46(4),pp.1421-1434.
- 110. SIEGEL , R.L., MILLER , K.D., FUCHS , H.E., JEMAL , A .(2021).**Cancer statistics,2021.Cancer journal,vol.71,pp.7-33.
- 111. SI-MOHAMED, A. (2011).**Infection anale à HPV et carcinome du canal anal : aspects virologiques.Cancéro Digest,vol.3(4),pp.258-268.
- 112. SINGH , S., JHA, H.C .(2017).** Status os Epstein -Barr virus confection with *Helicobacter pylori* in gastric cancer.Journal of oncology,vol.2017,pp.2-17.
- 113. SMYTH , E.C., NILSSON , M.,GRABSCH , I.H., VAN GRIEKEN , N.C.T., LORDICK , F .(2020).** Gastric cancer.The lancet,vol.396(10251),pp.635-648.
- 114. SONG , B., WANG , Y., ZHU ,X., ZHANG , L., ZHOU , H., ZHANG , H., ZHANG , T., JI , W .(2021) .** Risk factors for gastric cancer – associated thrombotic diseases in Han Chinese population.BioMed research international,vol.2021,pp.6.
- 115. STANLEY, M.A., BROUWNE, H.M., APPLEBY, M., HINSON, A.C.(1989).**Propriétés d’une lignée cellulaire de kératinocytes cervicaux humains non tumorigénés.International Journal of Cancer,vol.43,pp.672-676.
- 116. SUN , K., JIA , K., LV , H., WANG , S.Q., WU , Y., LEI , H., CHEN , X .(2020).**EBV-positive gastric cancer :current knowledge and future perspectives.Frontiers in oncology,vol.10,pp.1-11.
- 117. TAKAHASHI–KANEMITSU, A., KNIGHT, C.T.,HATAKEYAMA, M.(2020).**Molecular anatomy and pathogenic actions of *Helicobacter pylori* CagA that underpin gastric carcinogenesis.Cellular & Molecular Immunology,vol.17,pp.50-63.
- 118. TAVAKOLI , A., MONAVARI , S.H., MOHAMMADI , F.S., KIANI , S.J., ARMAT , S., FARAHMAND , M . (2020) .** Association between Epstein – Barr virus infection and gastric cancer : a systematic review and meta-analysis.BMC cancer,vol.20(493),pp.2-14 .
- 119. TEOW , S.Y., YAP, H.Y., PEH , S.C .(2017).** Epstein-Barr virus as a promising immunotherapeutic target for nasopharyngeal carcinoma treatment.Jouranl of pathogens,vol.2017,pp.2-10.
- 120. THORLEY – LAWSON , D.A . (2001) .** Epstein – Barr virus : exploiting the immune system.Nature reviews immunology,vol.1,pp,75-82.
- 121. TRAMACERE , I, NEGRI , E., PELUCCHI , C., BAGNARDI , V., ROTA , M., SCOTTI , L., ISLAMI , F., CORRAO , G., LA – VECCHIA , C., BOFFETTA , P**

- (2012). A meta analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Annals of oncology*, vol.23(1), pp.28-36.
- 122. TSURUMI, T., FUJITA, M., KUDOH, A.** (2004). Latent and lytic Epstein – Barr virus replication strategies. *Medical virology*, vol.15(1), pp.3-15.
- 123. VAN CUTSEM , E., SAGAERT , X., TOPAL , B., HAUSTERMANS , K., PRENEN , H .** (2016). Gastric cancer. *The lancet*, vol.388(10060), pp.2654-2664.
- 124. VANDERMAK, E.R., DELUCA, K.A., GARDNER, C.R., MARKER, D.F., SCHREINER, C.N., STRICKLAND, D.A., WILTON, K.M., MONDAL, S., WOODWORTH, C.D.** (2012). Human papillomavirus type 16 E6 and E7 proteins alter NF-KB in cultured cervical epithelial cells and inhibition of NF-KB promotes cell growth and immortalization. *Virology*, vol.425(1), pp.53-60.
- 125. VARON, C., MÉGRAUD, F.** (2013). Infection à *Helicobacter pylori* et cancer gastrique. *Revue Francophone des laboratoires*, vol.2013(456), pp 67-76.
- 126. VLANTS, A.C.** (2016). Human papilloma virus and oropharyngeal carcinoma-lessons from history. *the Chinese journal of dental research*, vol.19(1), pp.9-16.
- 127. WANG , H., CHEN , X.L., LIU , K., BAI , D., ZHANG , W.H., CHEN , X.Z., HU , J.K .** (2020). Association between gastric cancer risk and virus infection other than Epstein -Barr virus : a systematic review and meta-analysis based on epidemiological studies. *Clinical and translational gastroenterology*, vol.11(7), pp.e00201.
- 128. WANG , F., MENG , W., WANG , B., QIAO , L .** (2014) . Inflammation gastrique induite par *Helicobacter pylori* et cancer. *Lettres cancéreuses*, vol.345(2), pp.196-202.
- 129. WEI , X.L., QIU , M.Z., JIN , Y., HUANG , Y.X., WANG , R.Y., CHEN , W.W., WANG , D.S., WANG , F., LUO , H.Y., ZHANG , D.S ., WANG , F.H., LI , Y.H., XU , R.H .** (2015). Hepatitis B virus infection is associated with gastric cancer in china : an endemic area of both diseases. *British journal of cancer* , vol.112, pp.1283-1290.
- 130. WROBLEWSKI , L.E., PEEK JR , R.M., WILSON , K .** (2010). *Helicobacter pylori* and gastric cancer : Factors that modulate disease risk. *Clinical microbiology reviews*, vol.23(4), pp.713-739 .
- 131. YANG , D., HENDIFAR, A., LENZ, C., TOGAWA, K., LENZ, F., LURJE, G., POHL, A., WINDER, T., NING, Y., GROSHEN, S., LENZ, H.F .** (2011). Survival of metastatic gastric cancer : significance of age, sex and race / ethnicity. *Journal of gastrointestinal oncology*, 2(2), 77-84.

- 132.** .YIN, H., QU, J., PENG, Q., GAN, R.(2019).Molecular mechanisms of EBV-driven cell cycle progression and oncogenesis.Medical microbiology and immunology,vol.208,pp.573-583.
- 133.** YOON , H., KIM , N .(2015). Diagnostic and management of high risk group for gastric cancer.Gut liver,vol.9(1),pp.5-17 .
- 134.** YOU, J., CROYLE, J.L., NISHIMURA, A., OZATO, K., HOWLEY, P.M.(2004).Interaction of the bovine papillomavirus E2 protein with Brd4 tethers the viral DNA to host mitotic chromosomes.Cell press,vol.117(3),pp.349-360.
- 135.** YUAN , X.Y., WANG , M.Y., WANG , X.Y., CHANG , A.Y., LI , J . (2013) . Non detection of Epstein – Barr virus and Human Papillomavirus in a region of high gastric cancer risk indicates a lack of a role for these viruses in gastric carcinoma.Genetics and molecular biology,vol.36(2),pp.183-184.
- 136.** YUSEFI , A.Z., LANKARANI , K.M., BASTANI , P., RADINMANESH , M., KAVOSI , Z .(2018). Risk factors for gastric cancer : a systematic review,vol.19(3),pp.591-603.
- 137.** ZENG , Z.H., LUO , F.F., HE , R.Q., PAN , D.H., CHEN , X., XIE , T.T., LI , X.Q.,PENG , Z.G., CHEN , G .(2016).Human papillomavirus as a potential risk factor for gastric cancer : a meta – analysis of 1.917 cases.OncoTargets and therapy,vol.9,pp.7105-7114 .